

УДК 616-071+616.33-002+616.34



МІЩУК В.Г., БОЙЧУК В.Б., ВИШИВАНЮК В.Ю.
Івано-Франківський національний медичний університет

СТАН МОТОРНО-ЕВАКУАТОРНОЇ ФУНКЦІЇ ШЛУНКА ЗА ДАНИМИ ¹³C-ОКТАНОЄВОГО ДИХАЛЬНОГО ТЕСТУ У ХВОРИХ НА ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНУ РЕФЛЮКСНУ ХВОРОБУ

Резюме. Обстежено 58 хворих на ерозивну форму гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та 10 здорових добровольців. Кожному пацієнту проведено фіброгастродуоденоскопію, добове моніторування рН нижньої третини стравоходу, ¹³C-октаноєвий дихальний тест, визначено концентрацію холецистокініну-панкреозиміну в сироватці крові. Встановлено, що у 44,83 % хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу мала місце сповільнена, у 36,21 % – прискорена та у 18,97 % – нормальна моторно-евакуаторна функція шлунка. У хворих із сповільненою моторикою шлунка відмічено переважання жовчних рефлюксів з рН у нижній третині стравоходу більше 6, що становили 42 % ($p = 0,044$) та підвищення концентрації у крові холецистокініну-панкреозиміну до $(7,12 \pm 0,21)$ нг/мл ($p < 0,05$), у здорових – $(5,91 \pm 0,34)$ нг/мл. У пацієнтів з прискореною моторикою число рефлюксів менше 4 становило 45 %, а рівень холецистокініну-панкреозиміну – $(4,4 \pm 1,2)$ нг/мл. Отримані дані підтверджують думку інших авторів, що причинами рефлюксу та вісцеральна гіпералгезія.

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, ¹³C-октаноєвий дихальний тест, холецистокінін-панкреозимін, моторно-евакуаторна функція шлунка.

Вступ

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) – багатофакторне захворювання, а безпосередньою його причиною є гастроєзофагеальний рефлюкс (ГЕР). Основним субстратом, що призводить до пошкодження слизової оболонки стравоходу, є шлунковий або шлунково-тонкокишковий вміст, що закидається в стравохід та здатний викликати фізико-хімічне ураження його слизової оболонки [1]. Виникнення патологічного ГЕР може бути зумовлене недостатністю кардії, порушенням кліренсу стравоходу і моторики шлунка та дванадцятипалої кишки. Порушення моторики верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, процесів акомодатії шлунка, вісцеральна гіперчутливість створюють умови для формування як синдрому функціональної печії, так і ГЕРХ. Тому нерідко у хворих зі

змінами моторики та акомодатії шлунка розвивається синдром перехресту ГЕРХ і функціональної диспепсії [2, 3]. Остання нерідко у таких випадках проявляється дистрес-синдромом, а частота його поєднання з ГЕРХ, за даними епідеміологічних досліджень, коливається від 7 до 12 % [4, 5]. ГЕРХ, дискінезії стравоходу (дифузний та сегментарний кардіоспазм), функціональну диспепсію відносять до хвороб із первинними порушеннями моторної функції верхніх відділів травного тракту [6], що можуть формуватися з дитячих років [7]. Патологічно висока частота епізодів закидання кисло-го, лужного та змішаного шлункового вмісту в стра-

© Міщук В.Г., Бойчук В.Б., Вишиванюк В.Ю., 2014

© «Гастроентерологія», 2014

© Заславський О.Ю., 2014

вохід є ключовим фактором патогенезу ГЕРХ, а така дисфункція у значній кількості пацієнтів супроводжується сповільненням відновлення рН нижньої третини стравоходу до фізіологічного [8]. У той же час у частини хворих шлункова секреція при ГЕРХ залишається нормальною, що вказує і на інші можливі причини закидання гастродуоденального вмісту в стравохід [9]. Серед них, на думку авторів, слід розглядати періоди розслаблення нижнього стравохідного сфінктера, кили стравохідного отвору діафрагми. Одним з можливих механізмів рефлюксу при нормальній кислотності шлункового вмісту є зв'язок з геном колагена III альфа-1 типу [10]. Дистанційними хімічними координаторами для управління ланцюгами моторного процесу у верхньому відділі шлунково-кишкового тракту та регуляції тону нижнього стравохідного сфінктера є інтестинальні гормони [11]. Але якщо роль окремих з них (вазоактивного інтестинального пептиду) у регуляції тону нижнього стравохідного сфінктера, моторики шлунка доведена, то інших (гастрину, холецистокініну-панкреозиміну) — вимагає подальшого вивчення.

Застосовуються різні методи вивчення моторної функції верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, а золотим стандартом є скінтиграфічне дослідження як неінвазивне, що дозволяє оцінити евакуацію твердої і рідкої складової шлункового вмісту [12]. У той же час ця методика тривала, а її проведення вимагає наявності дорогої апаратури, радіоізотопного препарату [13]. Управлінням із контролю за продуктами і ліками Сполучених Штатів Америки (США) схвалений та активно стандартизується дихальний тест з ^{13}C -октаноевою кислотою як простий у виконанні, фізіологічний, а його результати корелюють з даними скінтиграфії.

У доступній літературі є нечисленні дослідження моторно-евакуаторної функції верхнього відділу шлунково-кишкового тракту, але вони стосувалися пацієнтів з постпрандіальним дистрес-синдромом, хронічним гастритом, хворих на цукровий діабет [14–16]. Праці з вивчення моторики шлунка при ГЕРХ поодинокі, а отримані дані суперечливі [17, 18].

Мета дослідження. Вивчити стан моторно-евакуаторної функції шлунка (МЕФШ), рівень холецистокініну-панкреозиміну в крові у хворих з ерозивною формою ГЕРХ.

Матеріал і методи

Обстежено 58 хворих на ерозивну форму ГЕРХ (середній вік $48,2 \pm 6,1$ року), які перебували на стаціонарному лікуванні в університетській клініці Івано-Франківського національного медичного університету, серед яких 40 (72 %) чоловіків та 18 (28 %) жінок, та 10 здорових добровольців. Діагноз ГЕРХ підтверджували результатами детальної оцінки клінічної картини, ендоскопічного дослідження стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки за допомогою апарата GIF-XPE фірми Olympus та добового моніторингу рН у нижньому відділі стравоходу з використанням ацидогастрографа AG-IpH-M. Моторно-евакуаторну функцію

шлунка досліджували за допомогою ^{13}C -октаноевого дихального тесту. Як тестовий сніданок використовували 100 мг ^{13}C -октаноевої кислоти, розчиненої в жовтку яєшні, до якої додавали дві скибочки білого хліба з вершковим маслом та склянку апельсинового соку. Для виконання тесту брали тринадцять дихальних проб. Початкову пробу виконували до тестового сніданку і ще дванадцять — протягом 4 год у процесі проведення тесту (перші 2 год дослідження повітря збирали кожні 15 хв, у наступні 2 год — кожні 30 хв). Пацієнти отримували марковані пластикові мішечки з клапанами, на які було наклеєно клаптики лейкопластиру із зазначеними часом видиху та прізвищем пацієнта. Аналіз повітря здійснювали на інфрачервоному аналізаторі IRIS (Wagner-Analysen-Technic, Німеччина). Будували криву концентрації $^{13}\text{CO}_2$ (рис. 1) та обчислювали період напіввиведення твердої їжі зі шлунка у хвиликах ($T_{1/2}$) та коефіцієнт спорожнення (ГЕС). Тривалість тесту становила 4 год. Аналіз дихальних проб займав приблизно 40 хв. Враховуючи можливий вплив медикаментів на моторну функцію шлунка, обстежували за 48 год перед тестом не приймали лікарських препаратів. Дослідження концентрації холецистокініну-панкреозиміну в сироватці крові проводили імуноферментним методом за допомогою набору фірми Peninsula Laboratories Inc (США) та виражали у нанограмах на мілілітр.

Для статистичної обробки отриманих даних використовували пакет програм Microsoft Excel 2010, Statistica 8. Кореляційний аналіз проводили шляхом визначення лінійного параметричного коефіцієнта кореляції Пірсона. Вираховували середню арифметичну величину M , середню похибку арифметичної m , критерій Стюдента для залежних і незалежних величин, коефіцієнт вірогідності p (відмінність вважали вірогідною при $p < 0,05$).

Результати та їх обговорення

У практично здорових людей період напіввиведення їжі зі шлунка становив $(64,69 \pm 2,17)$ хв, а коефіцієнт спорожнення — $(3,97 \pm 0,20)$, що майже узгоджується з показниками, отриманими за результатами скінти-

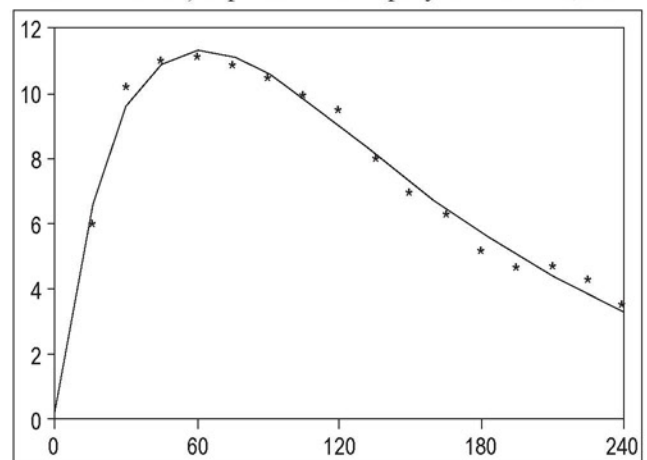


Рисунок 1 — Результат ^{13}C -октаноевого дихального тесту у пацієнта з нормальною моторно-евакуаторною функцією шлунка

графічного дослідження моторики шлунка [19]. За результатами оцінки цих показників у хворих на ГЕРХ встановлено, що у 44,83 % (26 хворих) мала місце сповільнена, у 36,21 % (21 хворий) — прискорена та у 18,97 % (11 обстежених на ГЕРХ) — нормальна МЕФШ. Однакову частоту випадків прискореної і сповільненої МЕФШ при ГЕРХ встановили і інші дослідники [17]. У той же час нами значно рідше, ніж за результатами досліджень автора, виявлялась нормальна евакуаторна функція шлунка при ГЕРХ.

У хворих зі сповільненою моторикою шлунка період напіввиведення пробного сніданку дорівнював ($139 \pm 11,87$) ($p = 0,047$), у здорових — (72 ± 22), а коефіцієнт спорожнення — ($2,12 \pm 1,34$) при нормі ($3,54 \pm 0,42$) ($p = 0,034$). Одночасно у цих хворих за результатами добового моніторингу рН у нижній частині стравоходу відмічено переважання лужних рефлюксів з рН вище 6 (рис. 2), частота яких становила 42 % від їх загальної кількості. Між показником напіввиведення шлункового вмісту та кількістю лужних рефлюксів встановлений прямий середній кореляційний зв'язок ($r = 0,56$, $p < 0,05$). Концентрація холецистокініну-панкреозиміну у хворих зі сповільненою евакуацією пробного сніданку становила ($7,12 \pm 0,21$) нг/мл ($p < 0,05$), у той час як у здорових контрольної групи — ($5,91 \pm 0,34$) нг/мл. Як відомо, окремі гастроінтестинальні пептиди (шлунковий інгібуючий пептид, секретин, холецистокінін) мають здатність гальмувати моторику шлунка [20]. Окрім того, високий рівень холецистокініну-панкреозиміну стимулює холесекрецію та порушує антродуоденальну координацію, а печія, відрижка та відчуття гіркоти в роті часто є результатами гастроєзофагеального та дуоденогастрального рефлюксів. Несвоєчасне виведення закинутого в шлунок дуо-

денального вмісту також сприяє підвищенню внутрішньошлункового тиску та появі гастроєзофагеального рефлюксу [21]. В. Dean Bonny et al. [22] вважають, що більше ніж у 63 % хворих на ГЕРХ печія зумовлена не кислотою, а іншими причинами, серед яких рефлюкси в стравохід дуоденального вмісту, виділення якого в фізіологічних умовах якраз і стимулює холецистокінін-панкреозимін. Методом рангової кореляції виявлений прямий тісний кореляційний зв'язок ($r = 0,81$, $p < 0,01$) між показником періоду напіввиведення пробного сніданку зі шлунка та рівнем холецистокініну-панкреозиміну. Отримані дані підтверджують думку інших авторів, що причинами печії як провідного симптому ГЕРХ можуть бути сповільнена евакуація зі шлунка та вісцеральна гіперчутливість [23, 24].

Про прискорену моторно-евакуаторну функцію шлунка свідчило зменшення $T_{1/2}$ до ($45,25 \pm 1,34$) хв ($p = 0,029$) та зростання ГЕС до ($4,15 \pm 0,18$) ($p = 0,049$). При цьому рівень холецистокініну-панкреозиміну становив ($4,4 \pm 1,20$) нг/мл, тобто мав тенденцію до зниження, та не виявлено кореляційних взаємозв'язків між даними показниками. За даними добового моніторингу рН у нижній третині стравоходу пацієнтів цієї групи переважали кислі рефлюкси (52 % від їх загальної кількості). У хворих на ГЕРХ з нормальною моторно-евакуаторною функцією шлунка показник $T_{1/2}$ становив ($63,5 \pm 6,4$) ($p = 0,05$), а ГЕС — ($4,15 \pm 0,18$) ($p = 0,049$). При цьому рН < 4 у нижній третині стравоходу становив 34 % від загального часу добового моніторингу. Концентрація холецистокініну-панкреозиміну в крові цих хворих становила в середньому ($6,5 \pm 2,1$) нг/мл ($p < 0,05$), не відрізняючись від показника у здорових.

Висновок

Отже, у хворих на ерозивну форму ГЕРХ відмічаються різні варіанти моторики шлунка. У випадках її сповільнення частіше виявляються лужні рефлюкси, а одним із регулюючих факторів їх розвитку вірогідно є підвищений рівень холецистокініну-панкреозиміну.

Список літератури

1. Бельмер С.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей: отечественный рабочий протокол 2013 года / С.В. Бельмер, В.Ф. Приворотский // Лечащий врач. — 2013. — № 8. — С. 66–71.
2. Харченко Н.В. Эффективность использования Итоприда гидрохлорида для коррекции нарушений двигательной функции желудка у больных с перекрестным синдромом функциональной диспепсии и нерозвивної рефлюксної болєзньо / Н.В. Харченко, Д.Т. Джанелідзе // Гастроентерологія: міжвід. збірник. — Вип. 46. — Дніпропетровськ. — 2012. — С. 424-429.
3. Чернявський В.В. Функціональна диспепсія: можливості фармакологічної корекції / В.В. Чернявський., В.О. Козлов // Сучасна гастроентерологія. — 2011. — № 6(62). — С. 41-7.
4. Keohane J. Functional Dyspepsia and Nonerosive Reflux Disease: Clinical Interactions and Their Implications / J. Keohane // Med. Gen. Med. — 2007. — 9(3). — P. 31. Published online 2007 August 8.

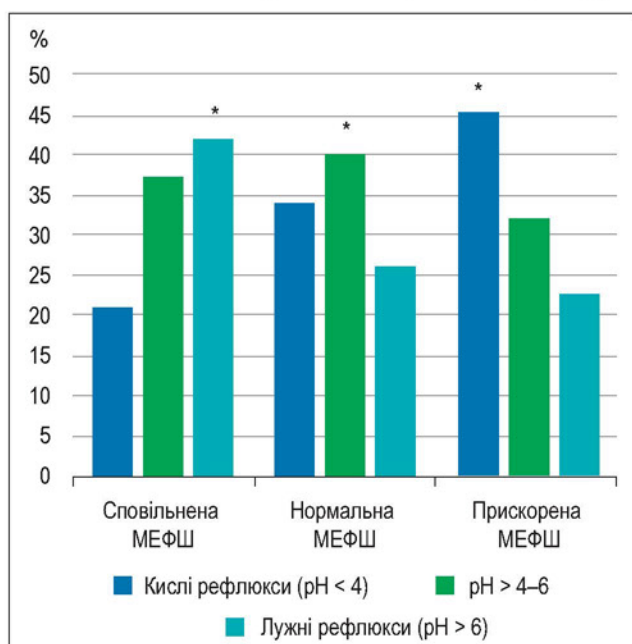


Рисунок 2 — Показники рН нижньої третини стравоходу у хворих на ГЕРХ залежно від стану моторно-евакуаторної функції шлунка (за результатами ¹³С-октаноевого дихального тесту); * — $p < 0,05$.

5. Young Wook Noh. *Overlap of Erosive and Non-erosive Reflux Diseases With Functional Gastrointestinal Disorders According to Rome III Criteria* / Young Wook Noh, Hye-Kyung Jung, Seong-Eun Kimey [et al.] // *J. Neurogastroenterol. Motil.* — 2010. — Vol. 16, № 2 April. DOI: 10.5056/jnm.2010.16.2.148.
6. Smout A.J.P. *Endoscopy-negative acid reflux disease* / A.J.P. Smout // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1997. — Vol. 11, Suppl. 2. — P. 81-85.
7. Дудникова Э.В. Клиническое значение билиарных рефлюксов в формировании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и гастродуоденитов у детей и методы их коррекции / Э.В. Дудникова // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* — 2006. — № 5. — С. 28-31.
8. Chourasia Dipi. *Patients with Helicobacter Pylory infection have less severe gastroesophageal reflux disease: a study using endoscopy, 24-hour gastric and esophageal pH metry / Dipi Chourasia* // *Indian J. Gastroenterol.* — 2011 Jan-Feb. — 30(1). — P. 12-21.
9. Ивашкин В.Т. Эволюция представлений о роли нарушенной двигательной функции пищевода в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В.Т. Ивашкин, А.С. Трухманов // *РЖГТК.* — 2010. — Т. 20, № 2. — С. 13-19.
10. Asling B. *Collagente type III alpha I is a gastro-oesophageal reflux disease susceptibility gene and a male risk factor for hiatal hernia* / B. Asling, J. Jirholt, P. Hammond [et al.] // *Gut.* — 2009. — 58. — P. 1063-069.
11. Калинин А.В. *Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение: руководство для врачей / Под ред. А.В. Калинина, А.Ф. Логинова, А.И. Хазанова — 2-е изд., перераб. и доп.* — М.: МЕД пресс-информ, 2011. — 864 с.
12. Ивашкин В.Т. Холинергическая стимуляция: ее роль в осуществлении двигательной функции пищевода и клиренса при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В.Т. Ивашкин, А.С. Трухманов // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* — 2011. — № 4. — С. 3-8.
13. Simonian H.P. *Multichannel Electrogastrigraphy (EGG) in normal subjects: a multicenter study* / H.P. Simonian, K. Pangantamula, H.P. Parkman [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences.* — 2004. — Vol. 49, № 4. — P. 594-601.
14. Delbende B. *¹³C-octanoic acid breath test for gastric emptying measurement* / B. Delbende et al. // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2000. — № 12. — P. 8591.
15. Coward W.A. *Delayed gastric emptying in the obese: an assessment using the non-invasive ¹³C-octanoic acid breath test* / W.A. Coward, S.A. Jebb // *Diabetes. Obes. Metab.* — 2004. — № 6. — P. 264-270.
16. Кляритская И.Л. *Диагностическая ценность ¹³C-метациетинового дыхательного теста при некоторых хронических диффузных заболеваниях печени* / И.Л. Кляритская и др. // *Сучасна гастроентерологія.* — 2006. — № 5(31). — С. 4-8.
17. Omari T.I. *Paradoxical impact of body positioning on gastroesophageal reflux and gastric emptying in the premature neonate* / T.I. Omari, N. Rommel, E. Staunton [et al.] // *J. Pediatr.* — 2004. — 145. — P. 194-200.
18. Кожевніков О.М. *Значення ¹³C-октаноевого дихального тесту для виявлення порушень моторно-евакуаторної функції шлунка* / О.М. Кожевніков // *Сучасна гастроентерол.* — 2006. — № 2 (28). — С. 4-6.
19. Keller J. *Clinical relevant breathe test in gastroenterological diagnostics — recommendations of the German Society for Neurogastroenterology and Motility as well as the German Society for Digestive and Metabolic Diseases* / J. Keller, A. Franke, M. Storr [et al.] // *Z. Gastroenterol.* — 2005. — № 43. — P. 1071-1090.
20. Шентулин А.А. *Нарушения двигательной функции желудка и современные возможности их патогенетической терапии* / А.А. Шентулин // *РЖГТК.* — 2007. — Т. 17, № 5. — С. 49-54.
21. Tack J. *Functional gastroduodenal disorders* / J. Tack, N.J. Talley, M. Camilleri [et al.] // *Gastroenterology.* — 2006. — Vol. 130. — P. 1446-1479.
22. Bonnie V. *Эффективность ингибиторов протонной помпы при неэрозивной рефлюксной болезни* / B. Dien Bonnie, J.R. Anacleto Gano, Knigt Kevin [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* — 2008. — Т. 1, № 2. — С. 112-119.
23. Vela M.F. *Simultaneous intraesophageal impedance and pH measurement of acid and nonacid gastroesophageal reflux: effect of omeprazole* / M.F. Vela, L. Camacho-Lobato, R. Srinivasan [et al.] // *Gastroenterology.* — 2011. — Vol. 120. — P. 1591-1606.
24. Ronnie Fass. *Лечение пациентов с упорной изжогой: двойное слепое рандомизированное исследование* / Fass Ronnie, J. Sontag Stephen, Traxler Barry [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* — 2008. — Т. 1, № 2. — С. 120-126.

Отримано 04.06.14 ■

Мищук В.Г., Бойчук В.Б., Вышиванюк В.Ю.
Ивано-Франковский национальный медицинский университет

СОСТОЯНИЕ МОТОРНО-ЭВАКУАТОРНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕЛУДКА ПО ДАННЫМ ¹³C-ОКТАНОЕВОГО ДЫХАТЕЛЬНОГО ТЕСТА У БОЛЬНЫХ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Резюме. Обследовано 58 больных с эрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и 10 здоровых добровольцев. Каждому пациенту проведены фиброгастродуоденоскопия, суточное мониторирование pH нижней трети пищевода, ¹³C-октаноевый дыхательный тест, определена концентрация холецистокинина-панкреозимина в сыворотке крови. Установлено, что у 44,83 % больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью имела место замедленная, у 36,21 % — ускоренная и у 18,97 % — нормальная моторно-эвакуаторная функция желудка. Отмечено, что у обследованных с замедленной моторикой желудка преобладали желчные рефлюксы с pH в нижней трети пищевода более 6, составив-

шие 42 % (p = 0,044), и повышение концентрации в крови холецистокинина-панкреозимина до (7,12 ± 0,21) нг/мл (p < 0,05), у здоровых — (5,91 ± 0,34) нг/мл. У пациентов с ускоренной моторикой желудка число рефлюксов менее 4 составляло 45 %, а уровень холецистокинина-панкреозимина — (4,4 ± 1,20) нг/мл. Полученные данные подтверждают мнение других авторов о том, что причиной изжоги как ведущего симптома ГЭРБ может быть дуоденогастральный рефлюкс.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; ¹³C-октаноевый дыхательный тест; холецистокинин-панкреозимин; моторно-эвакуаторная функция желудка.

Mishchuk V.G., Boychuk V.B., Vyshivanyuk V.Yu.
Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

STATE OF MOTOR-EVACUATION FUNCTION OF THE STOMACH ACCORDING TO ¹³C-OCTANOATE BREATH TEST IN PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

Summary. We examined 58 patients with erosive form of gastroesophageal reflux disease and 10 healthy volunteers. All patients underwent fibrogastroduodenoscopy, 24 hour pH monitoring in the lower third of esophagus, ¹³C-octanoate breath test, identified concentration of cholecystokinin-pankreozymin in blood serum. It is found that 44.83 % of patients with gastroesophageal reflux disease have delayed, 36.21 % — rapid and 18.97 % — normal motor-evacuation function of the stomach. In patients with delayed gastric motility we observed prevalence of bile reflux with pH over 6 in the lower third of the esophagus, amounting to 42 % ($p = 0.044$), and increased

concentration in the blood of cholecystokinin-pankreozymin up to (7.12 ± 0.21) ng/ml ($p < 0.05$), in healthy subjects — (5.91 ± 0.34) ng/ml. In patients with accelerated motility number of refluxes under 4 was 45 %, and cholecystokinin-pankreozymin level — (4.4 ± 1.2) ng/ml. These data support the view of other authors that causes of heartburn as a leading symptom of gastroesophageal reflux disease can be duodenogastric reflux and visceral hyperalgesia.

Key words: gastroesophageal reflux disease, ¹³C-octanoate breath test, cholecystokinin-pankreozymin, motor-evacuation function of the stomach.