



Сірчак Є.С., Болдіжар О.О., Стан М.П.
ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород, Україна

Роль біологічно активних речовин у формуванні гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у хворих на цукровий діабет 2 типу

For cite: Gastroenterologia. 2018;52(2):71-76. doi: 10.22141/2308-2097.52.2.2018.132611

Резюме. Актуальність. У наш час недостатньо вивчені фактори, що впливають на перебіг і клінічні прояви гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу. **Мета.** Дослідження особливостей зміни рівнів простагландинів (P_g) I₂ та F_{2α} у сироватці крові залежно від клінічного перебігу ГЕРХ у хворих на ЦД 2 типу. **Матеріали та методи.** Обстежено 82 хворих на ГЕРХ і ЦД 2 типу (основна — 1 група) і групу порівняння (85 хворих на ГЕРХ — 2 група). Обстеженим пацієнтам у сироватці крові проводили визначення P_gF_{2α} та 6-кето-простагландину F_{1α} (простаглінін крові — P_gI₂). **Результати.** Скарги щодо органів травлення, характерні для ГЕРХ, встановлено у 61,0 % пацієнтів 1 групи; у 22,0 % хворих із поєднаною патологією виявлено отоларингологічну; у 17,1 % обстежених — кардіальну форму ГЕРХ. У хворих на поєднану патологію більш виражене підвищення концентрації P_gI₂ із позастравохідними проявами ГЕРХ, особливо при його отоларингологічній формі (в 4,1 раза порівняно з показниками контрольної групи), тоді як у хворих при кардіальній масці ГЕРХ його концентрація підвищена у 3,5 раза, а у хворих зі стравохідними проявами ГЕРХ і ЦД 2 типу — у 3,0 раза. У хворих на ГЕРХ аналогічні зміни встановлено у 2,4 раза (отоларингологічні прояви), у 2,2 раза (кардіологічні прояви) та у 1,6 раза (типові прояви ГЕРХ) частіше. **Висновки.** ГЕРХ при ЦД 2 типу часто проявляється позастравохідною симптоматикою (отоларингологічна, кардіологічна форми). Максимальне підвищення рівня простаглініну у сироватці крові встановлено у хворих із позастравохідними проявами ГЕРХ у поєднанні з ЦД 2 типу, особливо його отоларингологічної форми.

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба; клінічні форми гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби; простагландини; цукровий діабет 2 типу

Наукове дослідження є фрагментом держбюджетної теми кафедри хірургічних хвороб та кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет» № 851 «Механізми формування ускладнень при захворюваннях печінки та підшлункової залози, методи їх лікування та профілактики», номер державної реєстрації: 0115U001103.

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) — найнебезпечніший виклик людству в XXI столітті. ЦД визначений Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) як неінфекційна епідемія, саме у зв'язку з цим у 2006 році ухвалено

резольцію Організації Об'єднаних Націй (ООН) про боротьбу з ЦД. Якщо на початку 80-х років минулого століття кількість хворих на ЦД становила близько 30 млн, то на сьогодні — понад 366 млн, а за прогнозами експертів Міжнародної діабетичної федерації (International Diabetes Federation (IDF)) і ВООЗ, до 2030 року очікується понад 552 млн. Кількість хворих на ЦД 2 типу зростає в усіх без винятку країнах світу, найчастіше — серед людей віком від 40 до 59 років. До того ж 183 млн людей із ЦД залишаються не діагностованими. Отже, відповідно до даних світової статистики, кожні 13–15 років кількість людей із ЦД подвоюється. Аналогічна тенденція спостерігається і в Україні: показник

захворюваності збільшився з 115,6 у 1993 році до 267,0 у 2012 році на 100 тис. населення; показник поширеності — відповідно з 699,2 до 2885,0 [1]. При цьому до 90 % хворих — це пацієнти із ЦД 2 типу.

Як відомо, кислотозалежні захворювання, такі як пептична виразкова хвороба, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), як і цукровий діабет (ЦД), є одними з найпоширеніших захворювань внутрішніх органів [2]. Поширеність ГЕРХ у західних популяціях за останні 30 років має чітку тенденцію до зростання і варіює від 10 до 30 % [3, 4]. Крім того, актуальність ГЕРХ обумовлена наявністю як типових, так і атипівих (бронхолегеневих, кардіологічних, стоматологічних, отоларингологічних) клінічних проявів, що ускладнюють діагностику ГЕРХ [5].

Провідним у патогенезі ГЕРХ, як і при інших кислотозалежних патологічних станах, є порушення балансу між факторами агресії та захисту слизової оболонки стравоходу з переважанням перших [4].

В основі ураження органів травлення у пацієнтів із ЦД лежать декілька механізмів: дисфункція автономної нервової системи, ангіопатії, дизрегуляція секреції й інактивації гормонів і інкрементів, а також електролітні порушення, пов'язані з уремією та кетоацидозом. Хронічна гіперглікемія зазвичай призводить до формування діабетичної полінейропатії, зокрема з ураженням вегетативних нервових волокон. Цей механізм є підставою розвитку автономної нейропатії і порушення модулюючого впливу вегетативної нервової системи на органи травлення. Діабетична нейропатія супроводжується порушенням перистальтики стравоходу, уповільненням стравохідного транзиту, розслабленням нижнього стравохідного сфінктера [6].

На сьогодні ще недостатньо вивчені фактори, що впливають на перебіг і клінічні прояви ГЕРХ у хворих на ЦД 2 типу. Роль деяких факторів ризику ГЕРХ, зокрема ЦД 2 типу та порушення вгодованості (надмірна маса тіла, ожиріння), оцінюється неоднозначно. Недостатньо вивчено також вплив різних груп біологічно активних речовин, зокрема простагландинів, які проявляють різноспрямовану дію і на гладку мускулатуру внутрішніх органів, отже, і на клінічний перебіг ГЕРХ. Тому подальші дослідження в цьому напрямку можуть розкрити нові відомості щодо формування різних клінічних варіантів ГЕРХ, особливо у хворих на ЦД 2 типу.

Мета: дослідити особливості зміни рівнів простагландинів I_2 та F_{2a} у сироватці крові залежно від клінічного перебігу ГЕРХ у хворих на ЦД 2 типу.

Матеріали та методи

На базі кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет» (ендокринологічне та гастроентерологічне відділення Закарпатської обласної клінічної лікарні ім. А. Новака) у 2016–2017 рр. обстежено 82 хворих на ГЕРХ і ЦД 2 типу. Серед них чоловіків було 44 (53,7 %), жінок — 38 (46,3 %). Середній вік дорівнював $47,9 \pm 7,8$ року. Ці пацієнти становили основну групу обстежених (1 група).

До групи порівняння ввійшли 85 хворих на ГЕРХ (2 група) без ЦД 2 типу. Серед них чоловіків було 53 (62,4 %), жінок — 32 (37,6 %). Середній вік — $48,3 \pm 5,7$ року. Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб (чоловіків було 12 (60,0 %), жінок — 8 (40,0 %)). Середній вік — $47,6 \pm 5,8$ року.

Усі дослідження були виконані за згодою пацієнтів, а методика їх проведення відповідала Гельсінській декларації 1975 р. та її перегляду 1983 р.

Усі обстежені пацієнти підлягали дослідженню за загальноклінічними, антропометричними, лабораторними й інструментальними методами. Для верифікації діагнозу звертали увагу на характер скарг, анамнез захворювання. При антропометричному дослідженні визначали індекс маси тіла (ІМТ), обвід талії (ОТ), обвід стегон (ОС), розраховували індекс талія/стегно ($ІТС = ОТ/ОС$). Відповідно до отриманих даних, за рекомендаціями ВООЗ, хворих розподілили залежно від показника ІМС.

Діагноз ЦД 2 типу встановлено згідно з рекомендаціями IDF (2005). Ступінь тяжкості ЦД 2 типу оцінювали за рівнем глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}, %), що визначали за допомогою хромогенного аналізу на апараті Sysmex 560 (Японія) з використанням реактивів фірми Siemens.

Діагноз ГЕРХ установлювали за критеріями уніфікованого клінічного протоколу (наказ Міністерства охорони здоров'я України від 31.10.2013 р. № 943) з урахуванням скарг, даних ендоскопічного дослідження тощо. Для підтвердження діагнозу обстеженим хворим виконано фіброєзофагогастроуденоскопію (ФЕГДС) за допомогою обладнання для ендоскопії з відеопроцесором Pentax EPM-3300 із використанням гнучких фіброендоскопів фірми Pentax E-2430, GIF-K20, а також проведено добовий рН-моніторинг (за методикою проф. В.Н. Чернобрового) [7]. Для ендоскопічної оцінки ступеня ураження стравоходу використовували Лос-Анджелеську (LA) класифікацію (1998). *Helicobacter pylori*-інфекцію діагностували за допомогою швидкого уреазного тесту (CLO-test), а також C¹³-уреазного дихального тесту (C¹³-УДТ) (IZINTA, Угорщина). Обстеженим пацієнтам виконано ультразвукове дослідження органів черевної порожнини (апарат HDI-1500, США), електрокардіографічне обстеження.

Усім обстеженим пацієнтам у сироватці крові методом імуноферментного аналізу проводили визначення показників простагландину (P_g) F_{2a} та 6-кето-простагландину F_{1a} (простациклін крові — P_{gI₂}), використовуючи тест-системи Enzo Life Sciences фірми BSM Diagnostics (США).

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: ЦД 2 типу, наявність клінічних симптомів (типових і атипівих) ГЕРХ, виявлення при ФЕГДС змін слизової оболонки стравоходу, характерних для ГЕРХ.

Критерії виключення з дослідження: ЦД 1 типу, функціональні або органічні захворювання стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки, неерозивна форма ГЕРХ.

Аналіз і обробка результатів обстеження хворих здійснювались за допомогою комп'ютерної програми Statistics for Windows v.7.0 (StatSoft Inc, США) з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

Результати

У 1 групу обстежених увійшли хворі на ЦД 2 типу середнього ступеня тяжкості (субкомпенсований вуглеводний обмін), що характеризувалися відсутністю гіпоглікемічних реакцій, рівнем глюкози в крові натще до 8,5 ммоль/л, після їжі — до 10 ммоль/л, HbA1c — не вище 9 %.

Скарги щодо органів травлення, характерні для ГЕРХ, встановлено у 50 (61,0 %) обстежених нами пацієнтів із ЦД 2 типу. Провідними клінічними проявами ураження верхніх відділів травної системи у хворих на ГЕРХ при ЦД 2 типу були відрижка кислим, ком у горлі, печія, а також дисфагія, тоді як у хворих 2 групи (пацієнти з ГЕРХ) — відрижка кислим і печія.

Після аналізу скарг встановлено, що частина хворих 1 групи (до 22,0 %) часто відзначають першіння у горлі, охриплість голосу, а також скаржаться на сухий, гавкливий кашель. У 14 (17,1 %) обстежених хворих 1 групи (ГЕРХ при ЦД 2 типу), які проконсультовані кардіологом, ми додатково визначили наявність заградних болів по ходу стравоходу та порушення в роботі серця, що частіше виникає після вживання жирної, смаженої їжі, газованих напоїв, кави, що ми розцінили як позастравохідні прояви ГЕРХ (табл. 1).

Проведення ФЕГДС у всіх обстежених нами хворих 1 та 2 груп підтвердило діагноз ГЕРХ. При ендоскопічному обстеженні в усіх хворих як групи спостереження (пацієнти з ГЕРХ і ЦД 2 типу), так і групи порівняння (хворі на ГЕРХ) спостерігали гастроєзофагеальний рефлюкс і рефлюкс-езофагіт (РЕ) різного ступеня вираженості (табл. 2).

При дослідженні було відзначено, що в групі хворих на ГЕРХ ступінь тяжкості РЕ частіше відповідав ступеню LA-A, тоді як у хворих на ГЕРХ у поєднанні

Таблиця 1 — Клінічні прояви ГЕРХ у обстежених хворих

Симптоми	Хворі на ГЕРХ і ЦД 2 типу 1 група (n = 82), %	Хворі на ГЕРХ 2 група (n = 85), %
Стравохідні прояви ГЕРХ	(n = 50), 61,0	(n = 63), 74,1
— печія	52,0	82,5
— відрижка кислим	82,0	90,5
— дисфагія	46,0	65,1
— ком у горлі	64,0	36,5
Позастравохідні прояви ГЕРХ	(n = 32), 39,0	(n = 22), 25,9
Отоларингологічні	(n = 18), 56,3	(n = 10), 45,5
— першіння у горлі	83,3	90,0
— охриплість голосу	61,1	70,0
— сухий, гавкаючий кашель	44,4	50,0
Кардіологічні	(n = 14), 43,7	(n = 12), 54,5
— заградні болі за ходом стравоходу	78,6	83,3
— перебої в роботі серця	57,1	66,7

Таблиця 2 — Характер ендоскопічних змін у обстежених хворих на ГЕРХ

Ендоскопічні прояви	1 група (n = 82), хворі на ГЕРХ та ЦД 2 типу		2 група (n = 85), хворі на ГЕРХ	
	Стравохідні прояви ГЕРХ (n = 50), %	Позастравохідні прояви ГЕРХ (n = 32), %	Стравохідні прояви ГЕРХ (n = 63), %	Позастравохідні прояви ГЕРХ (n = 22), %
Рефлюкс-езофагіт (ступінь тяжкості відповідно до LA-класифікації)				
LA-A	16,0	9,4	46,0	54,5
LA-B	58,0	56,3	31,7	45,5
LA-C	22,0	34,4	17,5	—
LA-D	4,0	—	4,8	—
Кандидозний езофагіт	24,0	6,3	3,2	—
ДГР	36,0	59,4	19,0	4,8

з ЦД 2 типу (незалежно від клінічної форми захворювання) — частіше ступеню LA-B. Ендоскопічна картина хворих із поєднаною патологією відрізнялася від групи з ГЕРХ із більш вираженим генералізованим і стійким набряком та гіперемією поряд із множинними геморагічними елементами, а також у групі хворих на ГЕРХ і ЦД 2 типу частіше визначали кандидозний езофагіт і дуоденогастральний рефлюкс (ДГР).

Аналіз показників простагландинів у сироватці крові вказує на більш виражене підвищення рівня Pgl₂, ніж Pgf_{2α}, в обох групах обстежених пацієнтів. При цьому у хворих на поєднану патологію (ГЕРХ і ЦД 2 типу) більш виражене підвищення концентрації простагліну у хворих з позастравохідними проявами ГЕРХ, особливо при його отоларингологічній формі (в 4,1 раза порівняно з показниками контрольної групи), тоді як у хворих при кардіальній масці ГЕРХ його концентрація підвищена у 3,5 раза, а у хворих зі стравохідними проявами ГЕРХ і ЦД 2 типу — у 3,0 раза (табл. 3). У хворих групи порівняння (пацієнти з ГЕРХ) аналогічні зміни встановлено у 2,4 раза (при отоларингологічних проявах ГЕРХ), у 2,2 раза

(при кардіологічних проявах ГЕРХ) та у 1,6 раза (при типових стравохідних проявах ГЕРХ).

Кореляційний аналіз показав сильний прямий зв'язок між рівнем простагліну та ДГР і ступенем LA-B PE у хворих із позастравохідною симптоматикою ГЕРХ при поєднаній патології (r = 0,92; r = 0,78). У хворих зі стравохідними проявами ГЕРХ на фоні ЦД 2 типу встановлений кореляційний зв'язок із рівнем Pgl₂ середньої інтенсивності при PE LA-B та негативний при кандидозному езофагіті (r = 0,44; r = -0,63). У групі порівняння зв'язок між активністю простагліну виявлено лише у хворих зі стравохідними проявами ГЕРХ із PE LA-A (табл. 4).

Обговорення

У світовій науковій літературі активно обговорюється питання поєданого перебігу захворювань органів травлення, зокрема ГЕРХ і ЦД. При цьому дослідження спрямовані на виявлення частоти, особливостей клінічного перебігу ГЕРХ при ЦД 2 типу. Група вчених з Австрії (Promberger R., Lenglinger J., Riedl O. et al.) вказують на відмінності у клінічній картині ГЕРХ у хворих на фоні ЦД 2 типу і без нього, а також на більш високу частоту

Таблиця 3 — Рівні простагландинів у сироватці крові обстежених

Обстежені	Показник	
	Pgl ₂ (пг/мл)	Pgf _{2α} (пг/мл)
Контрольна група (n = 20)	52,17 ± 6,44	74,83 ± 5,26
1 група: хворі на ГЕРХ і ЦД 2 типу (n = 82)	182,16 ± 9,11	161,42 ± 7,85
Стравохідні прояви ГЕРХ (n = 50)	155,56 ± 7,41	173,25 ± 6,41
Позастравохідні прояви ГЕРХ (n = 32)	199,38 ± 10,32 ⁺	153,18 ± 9,22
Отоларингологічні (n = 18)	214,26 ± 9,52	155,52 ± 5,58
Кардіологічні (n = 14)	184,84 ± 5,96 [^]	149,26 ± 4,49
2 група: хворі на ГЕРХ (n = 85)	107,41 ± 8,58[*]	121,08 ± 6,23[*]
Стравохідні прояви ГЕРХ (n = 63)	84,61 ± 5,43 ^{**}	123,22 ± 8,13 [*]
Позастравохідні прояви ГЕРХ (n = 22)	121,09 ± 2,27 ^{*,+}	118,45 ± 6,74 [*]
Отоларингологічні (n = 10)	123,01 ± 4,34 ^{**}	121,32 ± 5,26
Кардіологічні (n = 12)	115,80 ± 2,78 [*]	114,12 ± 7,15

Примітки: різниця між показниками у хворих 1 і 2 груп у межах клінічної форми захворювання достовірна: * — p < 0,05, ** — p < 0,01; різниця між показниками у хворих 1 та 2 груп зі стравохідним і позастравохідним проявами ГЕРХ достовірна: + — p < 0,05; різниця між показниками у хворих 1 групи з отоларингологічним та кардіологічним позастравохідним проявами ГЕРХ достовірна: ^ — p < 0,05.

Таблиця 4 — Коефіцієнт кореляції між рівнем простагліну та ендоскопічними змінами в обстежених хворих на ГЕРХ

Ендоскопічні ознаки	Простагландин I ₂ сироватки крові			
	1 група (хворі на ГЕРХ і ЦД 2 типу)		2 група (хворі на ГЕРХ)	
	Стравохідні прояви ГЕРХ	Позастравохідні прояви ГЕРХ	Стравохідні прояви ГЕРХ	Позастравохідні прояви ГЕРХ
Коефіцієнт кореляції				
LA-A	—	—	r = -0,45; p < 0,05	—
LA-B	r = 0,44; p < 0,05	r = 0,78; p < 0,05	—	—
Кандидозний езофагіт	r = -0,63; p < 0,05	—	—	—
ДГР	—	r = 0,92; p < 0,01	—	—

атипових проявів ГЕРХ, зокрема отоларингологічних уражень (16,9 % при ЦД та 7,0 % без ЦД, $p = 0,032$) [8]. Наші дані також вказують на високу частоту позастравохідних проявів ГЕРХ (39,0 %), особливо її отоларингологічної форми, у хворих на ЦД 2 типу.

Проводяться наукові роботи з вивчення патогенетичних ланок формування ГЕРХ при ЦД 2 типу. При цьому акцент робиться на дослідженні впливу діабетичної автономної нейропатії на ураження внутрішніх органів, зокрема органів травлення (Lee S.D., Keum V., Chun H.J., Vak Y.T.) [9].

Ми не знайшли роботи, де обговорюється роль таких біологічно активних речовин, як простагландини, що проявляють кардинально протилежні ефекти на внутрішні органи у хворих із поєднанням ГЕРХ і ЦД 2 типу. Простагландини являють собою фізіологічну систему з багатьма прямими та зворотними зв'язками регуляції. Біологічна дія простагландинів надзвичайно різноманітна, але одним із основних біологічних ефектів є їхня виражена дія на тонус гладкої мускулатури різних внутрішніх органів, причому дія різних типів простагландинів часто є діаметрально протилежною. Так, простагландини F_2 і D_2 викликають скорочення, а простагландини E_2 та I_2 — розслаблення [10]. Вони також активно беруть участь у контролі метаболічних процесів, запальних реакцій, цитопротекції, регенерації, роботи травної системи, впливають на різні ендокринні залози. Стає очевидним, що ЦД має супроводжуватись порушенням рівнів простагландинів у сироватці крові.

Ми дослідили рівні двох класів простагландинів (F_{2a} та I_2) у сироватці крові хворих на ГЕРХ і поєднану патологію, що, як було вказано вище, проявляють протилежні впливи стосовно гладкої мускулатури внутрішніх органів.

К. Takeuchi, К. Nagahama довели захисну роль простагландину E_2 щодо слизової оболонки стравоходу на експериментальних моделях тварин при РЕ [11]. Працю Н.М. Бурдули, Д.Я. Тадтаева присвячено дослідженню рівнів простагландинів класу E_2 , F_{2a} у хворих на ГЕРХ. Їх результати вказують на зниження концентрації простагландинів E_2 , F_{2a} у хворих на ГЕРХ [12].

Наші дані, навпаки, свідчать про підвищення рівнів PgF_{2a} і PgI_2 як у хворих на ГЕРХ, так і при поєднаній патології. Результати наших досліджень вказують на більш високі концентрації PgI_2 , ніж PgF_{2a} . Максимальні показники простагландину виявлено у хворих при поєднанні ГЕРХ і ЦД 2 типу, особливо при його позастравохідних проявах (отоларингологічна, кардіологічна форми).

Як відомо, простагландини утворюються практично в усіх органах і тканинах організму. На нашу думку, порушення співвідношення даних біологічно активних речовин із переважанням класу простагландинів, що мають здатність проявляти розслаблюючий ефект щодо гладкої мускулатури внутрішніх органів, зокрема на нижній стравохідний сфінктер, призводячи до його розслаблення, можуть розглядатися як один із можливих факторів, що впливають на формування ГЕРХ.

Висока концентрація PgI_2 у хворих із позастравохідною формою ГЕРХ при ЦД 2 типу, ймовірно, призводить до зміни типового перебігу захворювання, і ГЕРХ у цих пацієнтів маскується під ураження інших органів і систем. Отже, порушення рівнів простагландинів може бути одним із можливих факторів, що лежить в основі більш частого виникнення позастравохідних проявів ГЕРХ при ЦД 2 типу. Потрібні подальші дослідження з вивчення динаміки простагландинів у хворих на ГЕРХ для розуміння їх впливу на клінічний перебіг і формування даного захворювання.

Висновки

1. ГЕРХ у хворих на ЦД 2 типу у 39,0 % випадків проявляється позастравохідною симптоматикою (отоларингологічна, кардіологічна форми).
2. Характерним ендоскопічним проявом стравохідної форми ГЕРХ при ЦД 2 типу є рефлюкс-езофагіт (ступінь тяжкості переважно В — 58,0 % випадків) та кандидозний езофагіт (24,0 % випадків), тоді як у хворих із позастравохідною формою — переважання дуоденогастрального рефлюксу (59,4 % випадків) та рефлюкс-езофагіту LA-B (56,3 % випадків).
3. В обстежених хворих, як на ГЕРХ, так і з поєднаною патологією, встановлено більш виражене підвищення рівня простагландину у сироватці крові (в 3,5 та 2,1 раза), ніж простагландину F_2 (в 2,2 та 1,6 раза).
4. Максимальне підвищення рівня простагландину у сироватці крові встановлено у хворих із позастравохідними проявами ГЕРХ у поєднанні з ЦД 2 типу, особливо його отоларингологічної форми ($214,26 \pm 9,52$ пг/мл).

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Інформація про внесок кожного автора:

Сірчак Є.С. — концепція і дизайн дослідження.

Болдіжар О.О. — аналіз отриманих даних.

Стан М.П. — збирання й обробка матеріалів, написання тексту.

References

1. Pankiv VI. Diabetes mellitus: definition, classification, epidemiology, risk factors. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2013;(55):95-104. (in Ukrainian).
2. Tkach SM. Diagnosis and treatment of acid-related diseases in patients with diabetes mellitus. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*. 2017;(59):21-27. (in Russian).
3. Kon'kova LA, Kon'kov AV. Gastroesophageal reflux: extra-oesophageal manifestations. *Medicinskij vestnik MVD*. 2016;81(2):247-250. (in Russian).
4. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2013 Mar;108(3):308-28; quiz 329. doi: 10.1038/ajg.2012.444.
5. Sviridova TN, Alekseev NJu, Kozlov JuS, authors; Minakov JeV, editor. *Gastrojezofageal'naja refljuksnaja bolezn': metodicheskie ukazanija [Gastroesophageal reflux disease: guidelines]*. Voronezh; 2009. 69 p. (in Russian).

6. Stepanov IuM, Zakharash MP, Skrypnik IN, et al. The newest technologies in theoretical and practical gastroenterology. *Zdorov'ja Ukrainy*. 2016;(386-387):20-21. (in Russian).

7. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018 Feb 3;pii:gutjnl-2017-314722. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314722.

8. Promberger R, Lenglinger J, Riedl O, et al. Gastroesophageal reflux disease in type 2 diabetics: symptom load and pathophysiologic aspects - a retro-pro study. *BMC Gastroenterol*. 2013 Aug 23;13:132. doi: 10.1186/1471-230X-13-132.

9. Lee SD, Keum B, Chun HJ, Bak YT. Gastroesophageal reflux disease in type II diabetes mellitus with or without peripheral neuropathy. *J Neurogastroenterol Motil*. 2011 Jul;17(3):274-8. doi: 10.5056/jnm.2011.17.3.274.

10. Robleto DO, Herman CA. Cardiovascular effects of prostaglandin I₂ and prostaglandin F₂ alpha in the unanesthetized bullfrog, *Rana catesbeiana*. *J Exp Zool*. 1988 Apr;246(1):10-6. doi: 10.1002/jez.1402460103.

11. Takeuchi K, Nagahama K. Animal model of acid-reflux esophagitis: pathogenic roles of acid/pepsin, prostaglandins, and amino acids. *Biomed Res Int*. 2014;2014:532594. doi: 10.1155/2014/532594.

12. Burduli NM, Tadaeva DIa. The influence of intravenous laser therapy on prostaglandin E₂ and F₂-alpha dynamics and the state of microcirculation in the patients presenting with gastroesophageal reflux disease. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoi fizicheskoi kul'tury*. 2012; 89(6):17-20. (in Russian).

Отримано 18.03.2018 ■

Сирчак Е.С., Болдизхар А.А., Стан М.П.

ГВУЗ «Ужгородський національний університет», г. Ужгород, Україна

Роль биологически активных веществ в формировании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных сахарным диабетом 2 типа

Резюме. Актуальность. В настоящее время недостаточно изучены факторы, влияющие на течение и клинические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа. **Цель.** Исследование особенностей изменения уровней простагландинов (Pг) I₂ и F_{2α} в сыворотке крови в зависимости от клинического течения ГЭРБ у больных СД 2 типа. **Материалы и методы.** Обследованы 82 больных ГЭРБ и СД 2 типа (основная — 1 группа) и группа сравнения (85 больных ГЭРБ — 2 группа). Обследованным пациентам в сыворотке крови проводили определение PгF_{2α} и 6-кето-простагландина F_{1α} (простациклин крови — PгI₂). **Результаты.** Жалобы со стороны органов пищеварения, характерные для ГЭРБ, установлены у 61,0 % пациентов 1 группы, у 22,0 % больных с сочетанной патологией выявлена отоларингологическая, а у 17,1 % обследованных — кардиальная форма ГЭРБ. У больных с сочетанной патологией более выражено повышение концентрации PгI₂ с внепищеводными

проявлениями ГЭРБ, особенно при его отоларингологической форме (в 4,1 раза по сравнению с показателями контрольной группы), тогда как у больных при кардиальной форме ГЭРБ его концентрация повышена в 3,5 раза, а у больных с пищеводными проявлениями ГЭРБ при СД 2 типа — в 3,0 раза. У больных ГЭРБ аналогичные изменения установлены в 2,4 раза (отоларингологические проявления), в 2,2 раза (кардиологические проявления) и в 1,6 раза (типичные проявления ГЭРБ) чаще. **Выводы.** ГЭРБ при СД 2 типа часто проявляется внепищеводной симптоматикой (отоларингологическая, кардиологическая формы). Максимальное повышение уровня простациклина в сыворотке крови установлено у больных с внепищеводными проявлениями ГЭРБ в сочетании с СД 2 типа, особенно его отоларингологической формы.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; клинические формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни; простагландины; сахарный диабет 2 типа

Ye.S. Sirchak, O.O. Boldizhar, M.P. Stan

Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

The role of biologically active substances in gastroesophageal reflux disease in patients with type 2 diabetes mellitus

Abstract. Background. The factors influencing the progression and clinical manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD) in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) have not been sufficiently studied so far. To investigate the features of changes in serum prostaglandin (Pг) I₂ and F_{2α} levels depending on the clinical course of GERD in patients with type 2 DM was the purpose of our work. **Materials and methods.** The study involved 82 patients with GERD and type 2 DM (main, group 1) and comparison group (85 individuals, group 2). Serum levels of prostaglandin PгF_{2α} and 6-keto-prostaglandin F_{1α} (blood prostacyclin — PгI₂) were evaluated in patients. **Results.** Digestive complaints characteristic of GERD have been detected in 61.0 % of persons from group 1, 22.0 % of individuals with combined pathology have been diagnosed with otolaryngologic form of GERD, and 17.1 % had a cardiac form. Patients with combined pathology have a more significant increase in the concentration of PгI₂ with extra-esophageal

manifestations of GERD, especially with its otolaryngologic form (4.1 times higher than indicators of the control group), whereas in patients with cardiac mask of GERD, its concentration is increased 3.5-fold, and in those with esophageal manifestations of GERD and type 2 DM — 3-fold. In patients with GERD, similar changes were detected 2.4 times (otolaryngologic manifestations), 2.2 times (cardiac manifestations) and 1.6 times (typical manifestations of GERD) more often. **Conclusions.** GERD in patients with type 2 DM is often manifested by extravascular symptoms (otolaryngologic, cardiac form). The maximum increase in the level of serum prostacyclin is established in patients with extraesophageal manifestations of GERD and type 2 DM, especially with its otolaryngologic form.

Keywords: gastroesophageal reflux disease; clinical forms of gastroesophageal reflux disease; prostaglandins; type 2 diabetes mellitus