## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

КУШНІРЕНКО Інеса Василівна

УДК: 616.329-002.2:616-07-08:616-056.52

ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ РЕФРАКТЕРНОЇ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ, ПОЄДНАНОЇ З ОЖИРІННЯМ

14.01.02 – внутрішні хвороби

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Харків – 2008

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Державній установі „Інститут гастроентерології АМН України”, м. Дніпропетровськ

**Науковий керівник**: доктор медичних наук, старший науковий співробітник **МАЙКОВА Тетяна** **Володимирівна,** ДУ «Інститут гастроентерології АМН України», м. Дніпропетровськ, завідувач діагностичного відділення.

**Офіційні опоненти**:

доктор медичних наук, професор **ПАСІЄШВІЛІ Людмила Михайлівна,** Харківський національний медичний університет МОЗ України, кафедра загальної практики та сімейної медицини, завідувач кафедри;

доктор медичних наук, професор **ЧУХРІЄНКО Неоніла Дмитрівна,** Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України, кафедра терапії інтернів та сімейної медицини, завідувач кафедри.

Захист дисертації відбудеться „\_\_”\_\_\_\_\_\_\_\_2008 р. о \_\_\_\_\_год. на засіданні спеціалізованої вченої ради ім. Л.Т. Малої Д 64.600.04 при Харківському національному медичному університеті МОЗ України (61022 м. Харків, вул. Леніна, 4).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Харківського національного медичного університету МОЗ України за адресою: 61022 м. Харків, вул. Леніна, 4

Автореферат розісланий „\_\_” \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2008 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

доктор медичних наук Т.В. Фролова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми**. Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) та ожиріння займають лідируючі позиції в сучасній клінічній медицині у зв’язку з прогресуючим зростанням захворюваності, частими рецидивами і не завжди задовільною ефективністю лікування (О. Я. Бабак, Г. Д. Фадеенко, 2000; Н. В Харченко, Г. А. Анохина, 2002; А. Каминский, 2005; J. Dent et al., 2005; F. Branca et al., 2007).

Створення у минулому столітті принципово нових класів ефективних кислотознижуючих препаратів, зокрема, інгібіторів протонної помпи (ІПП), суттєво вплинуло на результати лікування хворих на ГЕРХ, проте, у 10,0-42,0% пацієнтів спостерігається рефрактерність до лікування (С. М. Ткач, Ю. Г. Кузенко, 2007; J. E. Richter, 2007; F. Zerbib et al., 2007). За висловленням

R. Fass, R. Dickman (2005) рефрактерна ГЕРХ стала новим обличчям захворювання, що висуває на перший план необхідність подальшого вивчення причин, які перешкоджають повному виліковуванню пацієнтів. Одним з факторів зростання поширеності ГЕРХ вважають зміни в характері харчування населення, що веде до збільшення захворюваності на ожиріння, яке Всесвітньою організацією охорони здоров’я визначене глобальною проблемою в Європейському регіоні (**S. T. Mayne, S. A. Navarro, 2002;** D. A. Corley, A. Kubo, 2006; F. Branca et al., 2007).

Незважаючи на те, що причинна асоціація ГЕРХ та ожиріння доведена у широкомасштабних епідеміологічних та **пілотних** дослідженнях (H. B. El-Serag et al., 2005; L. Piretta et al., 2005; D. A. Corley, A. Kubo, 2006), в формуванні рефрактерної ГЕРХ ожиріння враховується недостатньо.

Серед численних питань остаточно не визначені роль та місце у формуванні рефрактерної ГЕРХ стану пілородуоденального комплексу, порушення евакуації зі шлунка (Ш) та характер рефлюксату. У хворих на ожиріння не визначені особливості перебігу рефрактерної ГЕРХ, асоційованої з дуоденогастральним рефлюксом (ДГР), в реалізації якого може мати значення дефіцит лептину і відсутність його **стимулюючого ефекту на ІІ міжтравну фазу мігруючого моторного комплексу (**N. Kudara et al., 2004; L-j. Wang et al., 2006). Суперечливі дані щодо залежності між клінічними проявами ГЕРХ та складом дуоденального рефлюксату потребують уточнення цього аспекту проблеми. На порушення моторної діяльності Ш, які обумовлюють ДГР, в останні роки звертають чимало уваги О. Я. Бабак (2003), D. C. Buckles et al. (2004), Т. Д. Звягинцева, И. И. Шаргород (2007), але діагностика її залишається не завжди доступною, що спонукає до пошуку нових методів оцінки характеру рухової активності Ш.

Дотепер немає єдиної концепції лікування хворих при такому додатковому факторі, як ожиріння, незадовільні результати корекції якого пов'язані з відсутністю врахування фаз перебудови жирового обміну під час лікування (О. О. Анисимова, 2007)

Вищенаведене є підґрунтям для визначення причин, здатних сприяти формуванню рефрактерності ГЕРХ у хворих з ожирінням: розладів ліпідного обміну, моторно-евакуаторної функції Ш, ДГР, характеру ушкоджуючої дії складових рефлюксату, що є необхідним для розробки ефективної лікувальної тактики.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами**. Дисертаційна робота виконана згідно з планом НДР ДУ «Інститут гастроентерології АМН України» і є фрагментом науково-дослідних робіт: „Вивчити механізми функціональних та структурних змін верхнього відділу травного каналу при пептичній виразці дванадцятипалої кишки, поєднаній з рефлюксною хворобою та визначити шляхи їх корекції” (№ держреєстрації 0104U002440) та „Вивчити механізми розвитку передракових станів шлунка під впливом екзо- та ендогенних факторів і обґрунтувати принципи гальмування провідних ланок формування патологічного процесу” (№ держреєстрації 0107U000310).

У першій НДР здобувачем здійснено клінічне спостереження за хворими, проведено шлункове зондування, рН-моніторування стравоходу (СХ) та Ш, вивчений та проаналізований функціональний стан Ш, а також функціональний стан серцево-судинної системи у пацієнтів з ожирінням, розроблена лікувальна програма та проаналізована її ефективність, проведена статистична обробка отриманих результатів, їх аналіз та узагальнення. При виконанні другої НДР здобувачем самостійно здійснено клінічне спостереження за хворими, проведено шлункове зондування, рН-моніторування та визначення евакуаторно-моторної функції Ш, проаналізовано стан системи перекисного окислення ліпідів (ПОЛ).

**Мета дослідження:** оптимізувати діагностику та лікування рефрактерної гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у пацієнтів з ожирінням з урахуванням екзогенних та ендогенних факторів, що перешкоджають повному виліковуванню хворих.

**Завдання дослідження.**

1. Визначити особливості клінічного перебігу рефрактерної ГЕРХ, поєднаної з ожирінням та найбільш характерні екзогенні фактори, що перешкоджають повному виліковуванню пацієнтів.
2. Виявити анатомічні та функціональні особливості стану сфінктерного апарату езофагогастродуоденальної зони (ЕГДЗ) та оцінити діагностичне значення ультразвукового методу для дослідження моторно-евакуаторної функції шлунка у обстежених пацієнтів.
3. Виявити особливості функціонування шлунка при рефрактерній ГЕРХ, поєднаній з ожирінням.
4. Визначити найбільш впливові компоненти рефлюксату щодо ушкоджуючої їх дії на слизову оболонку (СО) ЕГДЗ у обстежених пацієнтів.
5. Вивчити стан оксидативного гомеостазу у хворих на рефрактерну ГЕРХ, поєднану з ожирінням, та оцінити його вплив на перебіг захворювання.
6. Обґрунтувати терапевтичні заходи для запобігання рефрактерної ГЕРХ у пацієнтів з ожирінням і визначити їх ефективність.

*Об’єкт дослідження:* рефрактерна гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, поєднана з ожирінням.

*Предмет дослідження:* функціональний та морфологічний стан стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки, ліпідний обмін та окислювальний гомеостаз.

*Методи дослідження:* клінічні, антропометричні, біохімічні, функціональні (добовий рН-моніторинг, шлункове зондування з вивченням параметрів функціонального стану шлунка, визначення моторно-евакуаторної функції шлунка за соноскопією), морфологічні (за допомогою езофагогастродуоденоскопії та гістологічного аналізу біоптатів), статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Визначені найбільш характерні 3 групи екзогенних факторів, що перешкоджають повному виліковуванню пацієнтів з рефрактерною ГЕРХ в поєднанні з ожирінням: порушення хворими лікарських рекомендацій, тривале застосування нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) та тяжка фізична праця.

Доведена доцільність використання ультразвукового методу дослідження рухової функції Ш, що дозволило у хворих на рефрактерну ГЕРХ, поєднану з ожирінням, визначити анатомічну неспроможність воротаря за пілоричним індексом, розлади перистальтичної активності антрального відділу (АВ) Ш, ретроградний закид дуоденального вмісту у порожнину Ш з визначенням кількості та тривалості епізодів ДГР.

Уперше за інтегральним показником – індексом біліарного рефлюксу (ІБР) доведено, що при ожирінні ушкоджуюча дія дуоденального рефлюксату на СО Ш більш впливова, ніж у пацієнтів з нормальною масою тіла, і проявляється атрофією, склерозом власної пластинки СО, гіперплазією покривно-ямкового епітелію СО тіла та АВ Ш, кишковою метаплазією та дисплазією СО кислотопродукуючої зони Ш.

Встановлено, що найбільш впливовими компонентами складових рефлюксату є глікокон’югати первинних жовчних кислот (ЖК), рівень яких корелює з індексом маси тіла (ІМТ), ступенем рефлюкс–езофагіту, наявністю ерозивних змін у СХ.

У формуванні клінічної симптоматики рефрактерної ГЕРХ при ожирінні доведена значущість нічного кислотного „прориву”, який асоціюється з тривалим застосуванням хворими НПЗЗ, тоді як нічний лужний „прорив” виникає в результаті уповільнення шлункової евакуації на тлі зниження глибини перистальтичних хвиль АВ Ш, що пов’язано з розладами ліпідного обміну .

Структурні зміни СО ЕГДЗ у хворих на рефрактерну ГЕРХ, поєднану з ожирінням підтримуються дисбалансом в антиоксидантній ланці системи окислювального гомеостазу.

Уперше у хворих з ожирінням обґрунтований диференційований підхід до лікування рефрактерної ГЕРХ, з урахуванням визначених екзогенних факторів, що перешкоджають повному виліковуванню пацієнтів, ушкоджуючої дії складових рефлюксату, функціональних розладів Ш та врахуванням фаз перебудови ліпідного обміну.

Наукова новизна підтверджена Деклараційним патентом України

№ 31161 UA, МПК6 А 61 В 5/00, G 01 N 33/48 від 25.03.2008 р. на розроблений спосіб ультразвукової діагностики ДГР, який дозволяє об’єктивізувати критерії стану рухової активності Ш, визначити неспроможність воротаря, кількість та тривалість епізодів ДГР.

**Практичне значення одержаних результатів**. Встановлена необхідність визначення стану моторно-евакуаторної функції Ш у хворих на ожиріння при ознаках рефрактерної ГЕРХ.

Алгоритм лікування хворих, який викладений у методичних рекомендаціях МОЗ України „Рефрактерна гастроезофагеальна рефлюксна хвороба: причини розвитку, діагностика та лікування”, є обґрунтованим і перспективним для підвищення ефективності лікування хворих.

Запропоновані методи діагностики та лікування впроваджені в роботу діагностичного відділення та відділення захворювань шлунка і дванадцятипалої кишки ДУ “Інститут гастроентерології АМН України”, терапевтичного відділення міської клінічної лікарні № 18 м. Дніпропетровська, гастроентерологічного відділення міської клінічної лікарні № 11 м. Дніпропетровська, терапевтичного відділення міської клінічної лікарні № 6 м. Дніпропетровська, ендокринологічного відділення міської багатопрофільної клінічної лікарні № 4 м. Дніпропетровська, гастроентерологічного відділення Черкаської обласної лікарні, що підтверджено відповідними актами впровадження.

Практичні рекомендації і висновки роботи можуть бути використані в роботі лікарів терапевтичних, гастроентерологічних та ендокринологічних відділень обласних, міських і районних лікарень.

**Особистий внесок здобувача**. Автором особисто проведено відбір пацієнтів та їх клінічне спостереження, комплексне обстеження, яке включало антропометричні дослідження та вивчення функціонального стану серцево-судинної системи у пацієнтів з ожирінням, проведення добового рН-моніторингу, шлункове зондування та вивчення функціонального стану Ш, спостереження моторно-евакуаторної функції Ш при ультразвуковому дослідженні. Самостійно проаналізовано стан системи ПОЛ, розроблена лікувальна програма та проведений аналіз її ефективності, виконано статистичну обробку отриманих результатів, їх аналіз, теоретичне узагальнення та практичне застосування, сформульовані висновки та практичні рекомендації, оформлено дисертаційну роботу й автореферат, а також проведено впровадження отриманих результатів і їх апробацію. Дисертант самостійно готувала наукові дані для публікацій, виступала на конференціях.

При оцінці макро- і мікроструктурної організації СО ЕГДЗ у обстежених хворих автор брала участь.

**Апробація результатів дисертації.** Результати досліджень та основні положення роботи висвітлені у доповідях на науково–практичній конференції молодих вчених «Сучасні проблеми гастроентерології» (Дніпропетровськ, 2003), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука–2007» (Полтава, 2007), науково–практичному симпозіумі “Сучасні діагностичні та лікувальні технології в гастроентерології” (Вінниця, 2008), V Міжнародній медико–фармацевтичній конференції студентів і молодих вчених, присвяченій 600–річчю м. Чернівці (Чернівці, 2008), 10-му Міжнародному Слав’яно–Балтійському науковому форумі «Санкт-Петербург – Гастро-2008» (Санкт-Петербург, 2008).

**Публікації**. За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових праць (3 – самостійно), у т.ч. 6 – у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України:

3 статті у наукових журналах, 3 – у збірниках наукових праць. Видано 1 методичні рекомендації, одержаний 1 Деклараційний патент України.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 180 сторінках друкованого тексту і складається із вступу, аналітичного огляду літератури, опису об'єктів та методів досліджень, 2 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, переліку використаних літературних джерел, який містить 262 джерела (49 кирилицею і 212 – латиницею). Робота ілюстрована 48 таблицями і 21 рисунком, з них 4 на окремих сторінках.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Клінічна характеристика хворих.** Обстежено 147 пацієнтів віком (45,4±1,4) років з рефрактерною ГЕРХ, що знаходилися на лікуванні в ДУ „Інститут гастроентерології АМН України”. Рефрактерною ГЕРХ вважали при відсутності клінічної відповіді на ІПП, які приймалися двічі на добу протягом 4 тижнів при неерозивному варіанті рефлюксної хвороби та 8 тижнів при ерозивному рефлюкс-езофагіті.

Антропометричні виміри з наступним розрахунком ІМТ дозволили розділити хворих на 2 групи. І група представлена 93 пацієнтами з ожирінням, у яких ІМТ склав (34,8±0,3) кг/м2, ІІ групу склали 54 хворих з нормальними показниками ІМТ (20,5±0,3) кг/м2. Серед обстежених переважали жінки (69,8%), чоловіків було в 2,3 рази менше (30,2%) Для аналізу деяких показників обстежена група з 20 практично здоровими особами віком (47,3±2,4) років.

За ступенем ожиріння переважали хворі з 1 ступенем (71,0%), 2 ступінь мали 7,5% пацієнтів, 3 ступінь – 3,2%, а 18,3% хворих були з надлишковою масою тіла. За співвідношенням окружності талії до окружності стегон переважав абдомінальний тип ожиріння як у жінок, так і у чоловіків (63,2% та 60,0%, відповідно). Тривалість ожиріння становила (12,8±1,5) років, тоді як ГЕРХ у переважної кількості пацієнтів тривала у межах від 6 до 10 (10,7±1,2) років та виникала у 63,4% хворих на тлі ожиріння.

**Методи дослідження.** При клінічному спостереженні вивчався анамнез захворювань, аналізувалися скарги і результати фізикального обстеження. При аналізі анамнестичних даних зверталася увага на технологію попереднього лікування, аналізувалися фактори, які спроможні впливати на формування рефрактерності ГЕРХ. Інтенсивність симптомів оцінювалась за п’ятибальною шкалою Лайкерта (P. Terry et al., 2000; О. Н. Минушкин, 2006). Показник інтенсивності симптомів (ПІнС) для кожної ознаки розраховувався окремо шляхом множення вираженості симптому (у балах за вищевикладеною шкалою) на частоту повторень даного симптому протягом доби (J. Ronkainen et al., 2006). Антропометричні методи включали визначення маси тіла і зросту хворих, с наступним обчисленням ІМТ, а також вимірюванням окружності талії та стегон. Тяжкість ожиріння оцінювали за класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров’я (1997).

Всім хворим проведена езофагогастродуоденоскопія (ЕГДС) гастрофіброскопом фірми “Olympus” (Японія), макроскопічна картина кваліфікувалася ознаками, регламентованими Всесвітньою організацією ендоскопії травного тракту (1996). Рефлюкс-езофагіт оцінювали за Лос-Анджелеською класифікацією (1999). Під час ЕГДС проводили забір цитологічного та біопсійного матеріалу з тіла, АВ Ш, збирали шлунковий аспірат.

Ступінь ДГР оцінювали при ранжуванні концентрації ЖК за Г. Г. Івановим, (1978): 1 ступінь – 0,01–0,2 ммоль/л, 2 ступінь – 0,2–0,4 ммоль/л, 3 ступінь – більше 0,4 ммоль/л (С. А. Касумьян, Р. А. Алибегов, 1997).

Дослідження кислотоутворюючої функції Ш проводили за добовою рН–метрією з використанням програмного забезпечення за допомогою компьютерної системи рН-метрії „АГ-1Д-01”. Оцінку результатів здійснювали за методикою В. М. Чорнобрового (1999).

Секреторну діяльність залоз Ш вивчали за методичними рекомендаціями А. І. Руденко із співавт. (2004), з визначенням в базальній порції шлункового секрету (ШС) об’єму, концентрації пепсину, глікопротеїнів (ГП) та ЖК. Сіалові кислоти (СК) визначали за Y. Winzler (1982), фукозу – за П. Д. Рабіновичем, С. І. Вайстухом (1973), гексозаміни (ГА) – за В. С. Камышников (1982).

У крові визначали вміст загальних ліпідів (ЗЛ) і триацилгліцеринів (ТГ) з використанням наборів біотесту “Lachema”, загальний вміст холестеролу – за методом Ілька, Я-ліпопротеїдів (Я-ЛП) – за Бурштейном і Самаєм (1982).

Стан окислювального гомеостазу вивчали за наявністю первинних і вторинних продуктів ПОЛ в гептановій і ізопропанольній фракціях ліпідного екстракту крові (І. А. Волчегорський із співавт., 1989), супероксиддисмутази (СОД) за методом Л. М. Овсянникової (1999), каталази – за методом Т.В. Сирота (1999), рівень церулоплазміну (ЦП) за модифікованим методом Ревіна (2000).

Мазки-відбитки біопсійних шматочків фіксували барвником Май-Грюнвальда. В цитологічному матеріалі визначали наявність i ступінь вираженості хелікобактерного обсіменіння Ш (Л. И. Аруин с соавтор., 1998). Для оцінки морфофункціонального стану СО Ш біоптати фіксували у 10,0% розчині нейтрального формаліну з наступним зневоднюванням у спиртах висхідної концентрації. Депарафіновані зрізи фарбували гематоксиліном і еозином за Маллорі-Слинченко. Індекс біліарного рефлюксу (ІБР) розраховували за S. Singh et al. (1993).

Моторно-евакуаторну функцію Ш оцінювали методом ультразвукової локації за допомогою сонографічної системи лінійного сканування в реальному масштабі часу "Sonoscope–30" фірми Krancbьhler, з використанням оригінального методу (Т.В. Майкова, І.В. Кушніренко, 2008), діагностична ефективність якого визначалася за методом побудови латинського квадрата (Р. Флетчер с соавтор., 2004).

Електрокардіографічні дослідження проводили для виключення патологічних змін, які б свідчили про наявність гіпертонічної гіпертрофії міокарду, на електрокардіографі ЭК1Т-03 (Іжевський завод “Росія”).

Статистична обробка результатів досліджень здійснювалася методами параметричної й непараметричної статистики, реалізованими стандартним пакетом прикладних програм SPSS 13.0 for Windows.

**Результати дослідження та їх обговорення**.

Серед екзогенних чинників, здатних сприяти формуванню рефрактерності ГЕРХ у хворих з ожирінням, провідна роль належить 3 групам факторів: порушенню хворими лікарських рекомендацій, тяжка фізична праця, яка мала значення в 4,7 рази частіше, ніж у хворих з нормальною масою тіла (p<0,05), та тривале застосування НПЗЗ. Одержані дані щодо останнього фактору в цілому погоджуються з результатами досліджень J. Richter (2007), але на відміну від його даних, у пацієнтів з ожирінням рефрактерна ГЕРХ розвивалась в результаті прийому НПЗЗ в 1,6 рази частіше. Причому з прийомом НПЗЗ корелювали інтенсивність таких клінічних проявів як важкість у епігастрії (r=0,481; р=0,015) та печія із частотою 1-2 рази на тиждень (r=0,457; р=0,022).

Клінічна симптоматика відповідала класичним ознакам ГЕРХ. Особливостями її у хворих І групи в порівнянні з ІІ групою була посилена інтенсивність болю та диспепсичних скарг, що відповідала за шкалою Лайкерта 4 (p<0,01) та 5 (p<0,05) балам при ретростернальній локалізації болю та 3 балам (p<0,01) – при локалізації в епігастрії. Посилення болю вночі у хворих з ожирінням спостерігалося в 1,9 рази частіше, ніж в ІІ групі (p<0,001). Виражені ознаки больового синдрому при поєднаній патології можна пояснити наявністю загальних патогенетичних ланок ГЕРХ та ожиріння, а також асоційованих чинників, що грають важливу роль в перебігу та прогресуванні цих хвороб. Це положення підтверджує думку H. Hampel et al. (2005). Найбільш помітні відмінності у пацієнтів з ожирінням зареєстровані при аналізі астеновегетативних скарг, що у хворих I групи реєструвалися в 1,5 рази частіше ніж в ІІ (p<0,001). Серед них типовою була емоційна лабільність з іпохондричними проявами, яка вказує на ваготонічну спрямованість функціонування ВНС, що може бути пов’язано з недостатнім утворенням активного ліполітичного фактору адреналіну, що має істотне значення в зниженні мобілізації жиру (А. С. Аметов с соавтор., 2001; І. І. Лапчинська, М. Ф. Стефаник, 2002). Поряд з цим неуважність (p<0,001), порушення сну за типом інсомнії (p<0,001) при короткому неспокійному його характері, полідипсія (p<0,001) та пітливість (p<0,05) свідчать про симпатикотонічну спрямованість реакцій ВНС. Встановлені особливості вказують на синтропічну обумовленість клінічного перебігу рефрактерної ГЕРХ при ожирінні. У 88,2% пацієнтів І групи встановлені зміни ліпідного спектру крові: підвищення рівня ЗЛ в 1,9 рази (р<0,001), холестеролу – в 1,6 рази (р<0,01), ТГ – в 3,6 рази (р<0,001), при зниженні концентрації ФЛ в 2,2 рази (р<0,001), яка негативно корелювала з тривалістю ожиріння (r=-0,680; р<0,05).

Дослідження анатомічної спроможності воротаря та евакуаторної функції Ш за допомогою соноскопії дозволили визначити зяяння пілоричного каналу у 61,3% пацієнтів з ожирінням (р<0,001). При цьому у переважної більшості хворих пілоричний індекс збільшувався в 1,6 рази (р<0,001) та корелював з ІМТ (r=0,581; р=0,031), рівнем ЗЛ сироватки крові (r=0,515; р=0,001), холестерину (r=0,630; р=0,001), ТГ (r=0,642; р=0,001), β-ЛП (r=0,645; р=0,001). Ретроградний закид рідини з дванадцятипалої кишки фіксувався у 80,7% хворих І групи та 79,6% – ІІ, характеризувався переважно періодичним її затіканням через розширене пілоричне кільце та корелював зі зростанням розміру пілоричного каналу (r=0,386; р=0,002), пілоричного індексу (r=0,551; р<0,001).

У 66,7% хворих І групи час евакуації зменшувався в 2 рази (p<0,001), а швидкість її негативно корелювала з ІМТ (r=-0,543; р=0,008), рівнем ЗЛ (r=-0,544 р=0,001), ТГ (r=-0,521; р=0,001), β-ЛП (r=-0,550; р=0,001) та часом перебування дуоденального вмісту в порожнині Ш (r=-0,617; р<0,001). Прискорена евакуація у 19,3% пацієнтів цієї групи корелювала з тривалим застосуванням хворими НПЗЗ (r=0,433; р<0,001). Аналізуючи шлункову евакуацію за глибиною перистальтичної хвилі встановлено її зменшення в 1,4 рази (p<0,001) у 55,9% пацієнтів І групи, при цьому глибина хвилі прямо корелювалала зі швидкістю евакуації зі Ш (r=0,563; р=0,031) та негативно – ЗЛ (r=-0,487; р=0,001), ТГ (r=-0,501, р=0,001), β-ЛП (r=-0,530; р=0,001), частотою виявлення ДГР (r=-0,656; р<0,001). Тобто при ГЕРХ в поєднанні з ожирінням уповільнення евакуації на тлі дисліпідемії відбувалося за рахунок поверхневої перистальтики АВ Ш, що сприяло ретроградному закиду дуоденального вмісту у порожнину Ш.

На макроскопічному рівні для хворих обох груп більш типовою була відсутність ерозивних змін у СО СХ, а при їх наявності у хворих з ожирінням ступінь тяжкості рефлюкс–езофагіту зростав в порівнянні з пацієнтами ІІ групи і у 1/5 частини проявлявся ерозивними ураженнями СО СХ. У хворих І групи збільшувалася частота виявлення атрофії СО АВ Ш та дифузної гастропатії, інтенсивність якої зростала при в’ялій перистальтиці АВ Ш (r=-0,321; р=0,032) та залежала від тривалості епізодів ДГР (r=0,692; р=0,001). Відмінною особливістю стану СО хворих І групи був вузлуватий її рельєф, який відображував гіперпластичні процеси, особливо в АВ Ш, та корелював із наявністю ДГР (r=0,556; р=0,001) і тривалістю його епізодів (r=0,433; р=0,05).

За добовим рН–моніторингом у пацієнтів І групи в порівнянні з ІІ групою встановлено зростання загальної кількості лужних закидів (КЛЗ) за добу в 1,9 рази (р<0,01), яка негативно корелювала із глибиною перистальтичних хвиль в АВ Ш (r=-0,494; р=0,012). Аналогічна закономірність спостерігалася і у відношенні кількості лужних тривалих закидів (КЛТЗ), яка у хворих І групи була в 1,7 рази вище, ніж у ІІ (р<0,05) та також асоціювалася із глибиною перистальтичних хвиль АВ Ш (r=-0,489; р=0,015). В порівнянні з ІІ групою КЛЗ у хворих І групи зростала у денний час у 1,7 рази (р<0,05), у нічний – у 4,9 рази (р<0,05). Показник КЛТЗ вдень корелював з ехоскопічними проявами ДГР (r=0,860; р=0,02) і тривалістю епізодів рефлюксу (r=0,711; р=0,04). Відсоток часу з рН>5 уночі зменшувався у хворих І групи вдвічі (р<0,05). Саме з загальною КЛЗ в нічний час асоціювалася частота скарг пацієнтів на нудоту (r=0,533; р=0,041) при негативній кореляції її з показником кількості кислих періодів (ККП) за такій ж період (r=-0,456; р=0,05).

При аналізі періодів закислення АВ Ш встановлено, що при однаковій загальній ККП та кількості їх у денні часи у пацієнтів обох груп, відсоток часу кислих закидів у хворих І групи був у 1,7 разів вищим, ніж у ІІ (р<0,05) та корелював з посиленням інтенсивності печії (r=0,393; р=0,004), частотою аерофагії (r=0,353; р=0,015), особливо в нічний період (r=0,516; р=0,019). Уночі ККП у хворих І групи – залишалася такою ж, як і вдень, але при цьому кількість кислих тривалих періодів (ККТП) збільшувалася у 2,4 рази (р<0,05) та корелювала з тривалістю прийому НПЗЗ хворими (r=0,502; р>0,05), як і відсоток часу кислих закидів у нічний період (r=0,553; р>0,05).

Аналіз даних добового рН-моніторингу дозволив виділити 46,2% пацієнтів І групи для яких характерною була наявність НКП, що в 1,6 разів більше, ніж в ІІ групі (р<0,01), і виявити кореляційний зв’язок з тривалим прийомом хворими НПЗЗ (r=0,553; р<0,05). Поряд з цим у 57,0% хворих І та 55,5% – ІІ груп виявлені нічні лужні «прориви», частота яких корелювала з ехоскопічними ознаками ДГР (r=0,733; р<0,05) і тривалістю епізодів рефлюксу (r=0,771; р<0,05).

Захисна функція СО Ш у пацієнтів І групи характеризувалася гіпоглікопротеїнгідрією у 46,2%, недостатнім рівнем фукози у 44,1%, ГА – у 78,5%. Пряма кореляція ГП з кількістю епізодів закислення (r=0,517; p=0,02) та тривалих хвиль з рН<2 (r=0,517; p=0,02) пояснюється включенням компенсаторних механізмів СО Ш. Більш сильним визначений кореляційний зв’язок між показниками залужнювання і концентрацією захисних факторів шлунка. Так, при зростанні показника відсотку часу залужнюваня, а також показників КЛЗ та КЛТЗ зменшувалась концентрація ГП (r=-0,894; p=0,041, r=-0,941; p=0,005 та r=-0,894; p=0,041, відповідно), СК (r=-0,894; p=0,041, r=-0,941; p=0,005 та r=-0,894; p=0,041, відповідно) та ГА (r=-0,894; p=0,041, r=-0,941; p=0,005 та r=-0,894; p=0,041, відповідно). Тобто залужнювання порожнини Ш закономірно супроводжується зниженням рівня усіх протективних факторів СО Ш. Зміни рівня СК мали зворотну закономірність: у більшості хворих І групи визначена їх нормальна концентрація, а у 1/5 частини вона підвищувалася в 2,6 рази (p<0,01). Слід відмітити, що вміст СК та ГА у ШС негативно корелював з характером перистальтики АВ Ш (r=-0,729; р=0,001 та r=-0,506; р=0,045, відповідно). Крім того концентрація СК у ШС негативно корелювала з КЛТЗ (r=-0,549; p=0,01) та загальним відсотком часу з рівнем рН>5 (r=-0,553; p=0,017).

Протеолітична активність Ш у пацієнтів І групи характеризувалася як гіпер-, так і гіпопепсингідрією, а концентрація пепсину прямо корелювала з тривалістю прийому НПЗЗ (r=0,612; р<0,05), ККП (r=0,454; p=0,044), ККТП, особливо вночі (r=0,767; p=0,044) та відсотком часу з рН<2 за денний період (r=0,716; p=0,013).

До ендогенних факторів формування рефрактерної ГЕРХ слід віднести наявність ЖК у ШС. Виявлена значна позитивна кореляція між їх концентрацією та показниками закислення: відсотком часу рН<2 як за весь період моніторування (r=0,678; р<0,001), так і за нічний період (r=0,781; р=0,008), і ККТП у Ш за весь період дослідження (r=0,498; р=0,008) та за денний його час (r=0,501; р=0,005). Концентрація ЖК у ШС в І групі позитивно корелювала із наявністю ерозивних змін у СХ (r=0,417; р=0,020) та ступенем рефлюкс–езофагіту (r=0,459; р=0,040). Встановлені закономірності свідчать на користь токсичного синергізму між дією кислих і некислих компонентів рефлюксату (J. Chen et al., 2002). Дослідженнями спектру ЖК у ШС виявлений значний вміст глікокон’югованих фракцій ЖК, з підвищенням у пацієнтів І групи концентрації глікохолевої кислоти на 30,0% в порівнянні з ІІ групою (р<0,01). Таурокон’юговані фракції виявлялися в слідових концентраціях.

При оцінці біоптатів СО Ш у всіх обстежених пацієнтів зареєстровані запальні зміни в АВ та майже у всіх – у СО тіла Ш. Частота реєстрації атрофічних змін в АВ Ш була характерною для більшості пацієнтів обох груп, в тілі Ш ця тенденція зберігалася лише в І групі (p<0,001). Причому, наявність атрофії в СО тіла Ш корелювала з рівнем мінімального рН за весь період (r=0,390; р=0,007) і середньодобовим рівнем рН (r=0,432; р=0,005). Зі зростанням частоти атрофії як у СО тіла Ш, так і у АВ Ш знижувалася концентрація пепсину (r=-0,565; p=0,010) та (r=-0,599; p=0,004, відповідно). Однією з причин атрофічних змін СО був склероз її власної пластинки, який в АВ Ш виявлявся в 1,4 рази частіше, ніж в тілі Ш у хворих І групи (p<0,05) та в 2 рази – в ІІ (p<0,05). Гіперпластичні зміни покривно-ямкового епітелію СО АВ Ш у хворих І групи спостерігалися в 2 рази частіше, ніж у тілі Ш: (p<0,05). Причому частота виявлення гіперплазії СО АВ Ш прямо корелювала з ІМТ (r=0,461; p=0,028) та концентрацією ГП у ШС (r=0,696; p<0,001). Проведений кореляційний аналіз між показниками рН–моніторингу та структурними змінами СО Ш вказує на вплив лужного рефлюксату на їх формування. Так, позитивна кореляція виявлялася між наявністю запалення та загальним часом з рівнем рН>5 (r=0,423; p=0,002). З показниками лужного закиду прямо корелював ступінь атрофії в СО Т Ш: з загальним відсотком часу з рН>5 (r=0,383; p=0,009), КЛЗ за денний період реєстрації (r=0,351; p=0,017) та рівнем мінімального рН за ніч (r=0,681; p=0,015). Показник КЛЗ в нічний час прямо корелював із частотою виявлення гіперплазії в СО тіла Ш (r=0,802; p=0,002) і АВ Ш (r=0,686; p=0,003). Цікавою є також пряма кореляція між наявністю кишкової метаплазії у СО Ш і показниками залужнювання: загальним відсотком часу з рівнем рН>5 (r=0,352; p=0,014), КЛЗ (r=0,313; p=0,029) та КЛТЗ (r=0,320; p=0,025) за весь період моніторування.

Особливо інформативним для визначення впливу ДГР на структуру СО Ш є інтегральний показник – ІБР, який підтверджував роль ДГР у розвитку атрофії (r=0,565; p<0,001), склерозу власної пластинки СО (r=0,370; p=0,007), гіперплазії (r=0,370; p=0,007) та метаплазії (r=0,586; p<0,001) у СО тіла Ш. Аналогічна закономірність встановлена також у АВ, де ІБР відображує ДГР, як фактор розвитку атрофії (r=0,467; p<0,001) та метаплазії СО (r=0,403; p=0,001).

Патологічні зміни у СО ЕГДЗ при рефрактерній ГЕРХ підтримуються порушеннями в системі окислювального гомеостазу. Особливостями їх у хворих на ожиріння є надлишкове утворення продуктів ПОЛ в ізопропанольній фазі, тобто відбувається надлишкова пероксидація ФЛ, тоді як у пацієнтів з нормальною масою тіла більше виражена пероксидація нейтральних ліпідів, на що вказує підвищення рівня первинних та кінцевих продуктів ПОЛ в гептановій фракції ліпідного екстракту. З концентрацією ДК в ізопропанольну фазу була пов’язана частота реєстрації гіперплазії СО АВ Ш (r=0,301, p=0,045). Зі зниженням активності каталази корелювала частота виявлення вузлуватого рельєфу СО тіла Ш (r=0,407, p=0,006).

Таким чином, доведено, що у хворих на рефрактерну ГЕРХ, поєднану з ожирінням, ендогенними факторами порушення структурно-функціональної організації органів ЕГДЗ є зміни ліпідного обміну, дисбаланс в антиоксидантній ланці окислювального гомеостазу, ушкоджуюча дія глікокон’югатів первинних ЖК.

Отримані результати дослідження стали підставою для оптимізації лікувальних заходів, спрямованих на корекцію виявлених порушень і усунення основних факторів, які сприяли формуванню рефрактерності ГЕРХ.

При розробці терапевтичної тактики для хворих І групи враховувалися фази перебудови жирового обміну в процесі лікування. Поряд з заходами, спрямованими на модифікацію маси тіла (збалансованим раціональним гіпокалорійним харчуванням з енергетичною цінністю добового раціону 1000–1200 ккал, збільшенням фізичної активності) протягом перших 2 тижнів хворі приймали екстракти лікувальних рослин з легким сечогінним ефектом (хвощ польовий, спориш звичайний, листя брусниці, листя берези). Після цього протягом 3 місяців застосовували гомеопатичний анорексигенний препарат «Цефамадар». В останню фазу перебудови жирового обміну призначали дієту, збагачену мікронутрієнтами, продуктами ліпотропної дії і харчовими волокнами.

Хворим, які не мали можливості відмовитися від прийому неселективних інгібіторів ЦОГ, запропонований селективний інгібітор ЦОГ–2 целекоксиб.

Для відновлення антродуоденальної координації та забезпечення нормальної шлункової евакуації призначали прокінетик домперідон (10 мг тричі на добу). Для усунення кислотопродукції в нічний час застосовували ІПП пантопразол (контролок) по 40 мг ввечері за 1 годину до їди. Для зміщення пулу ЖК і усунення їх токсичності введений до лікувальних заходів препарат урсодеоксихолевої кислоти урсосан (по 10 мг на кг маси тіла) з розподілом прийому протягом доби. З метою цитопротекції СО до лікування залучали колоїдний субцитрат вісмута – де-нол по 120 мг 4 рази на добу.

Вплив комплексної терапії вивчено через 8-12 місяців після лікування у 42 хворих з рефрактерною ГЕРХ, поєднаною з ожирінням, з якими досягнуто комплаєнтності.

В результаті лікування у 16,7% хворих відновлена нормальна маса тіла, а у 45,2% – абсолютна втрата маси склала (7,9±0,3) кг, тобто 9,9%.

Зникнення болю відбулося у переважної більшості хворих на першому тижні від початку лікування: на (6,6±1,1) добу, печії – на (9,4±1,8) добу, нудоти – на (7,3±2,1) добу. Повна регресія диспепсичних проявів досягнута у 73,8 % пацієнтів (p<0,001), у решти хворих інтенсивність їх зменшилася.

Проведене лікування позитивно вплинуло на ліпідний обмін: кількість хворих з нормальним вмістом холестеролу збільшилась в 5,6 рази (p<0,001), а у пацієнтів з гіперхолестеролемією рівень його знизився на 20,4% (p<0,001), рівень ТГ нормалізувався у 61,9% пацієнтів (p<0,001), ФЛ – у 52,4%, у решти – зріс в 1,7 рази (p<0,01). Вміст β–ЛП нормалізувався у 33,3% хворих (p<0,01), у решти – знизився на 25,7% (p<0,001).

За ультразвуковим дослідженням зяяння воротаря спостерігалося рідше в 2,3 рази (p<0,01), пілоричний індекс нормалізувався у 66,7% пацієнтів, (p<0,001), ДГР фіксувався в 3,7 рази рідше (p<0,001) та характеризувався тільки періодичним затіканням дуоденального вмісту у Ш. Зменшення ступеня ДГР підтверджувалось також вмістом ЖК у ШС, концентрація яких після лікування реєструвалася у межах І ступеня у переважної більшості хворих, а у п’ятої частини пацієнтів відповідала нормальним значенням (р<0,001). Покращилася моторно-евакуаторна функція Ш: кількість пацієнтів з нормальною шлунковою евакуацією збільшилася в 5 разів (p<0,001), а зі зниженням глибини перистальтичної хвилі – зменшилася на 45,2% (p<0,001).

За даними рН–моніторингу проведене лікування дозволило досягти повної ліквідації НКП у 100,0% пацієнтів, а кількість хворих з НЛП зменшилася втричі (р<0,001).

Після лікування кількість хворих з запальними змінами СО тіла Ш зменшилась в 2,1 рази (р<0,001), в АВ Ш – в 1,7 рази (р<0,001). Показник ІБР у тілі Ш знизився на 12,0% (р<0,001), а в АВ Ш на 11,7% (p<0,001).

Встановлена позитивна динаміка у відношенні всіх показників оксидативного гомеостазу: частота нормальних значень ДК у гептанову фазу збільшилася у 2,4 рази (р<0,05), ОДК в ізопропанольну фазу – вдвічі (р<0,05). Кінцеві продукти ПОЛ – ШО після проведеного курсу у 100,0% пацієнтів в гептанову фазу стали у межі норми. У системі антиоксидантного захисту особливо позитивна динаміка встановлена у відношенні СОД: збільшення рівня нормальних параметрів в 6,9 рази (p<0,01) при зменшенні підвищених його значень в 1,7 рази (p<0,01) Нормальні значення каталази реєстрували в 1,4 рази частіше (р<0,05).

Отримані дані свідчать про достатню ефективність запропонованого лікувального комплексу у хворих на рефрактерну ГЕРХ, поєднану з ожирінням, що доведено відновленням або покращенням морфологічного стану органів ЕГДЗ та клінічного стану хворих.

**ВИСНОВКИ**

1. У дисертаційній роботі наведено теоретичне обґрунтування та нове вирішення наукової задачі: покращення діагностики рефрактерної гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у пацієнтів з ожирінням та підвищення ефективності їх лікування на підставі визначення впливу екзогенних та ендогенних факторів на структурно-функціональну організацію ЕГДЗ.
2. Серед екзогенних найбільш впливовими є 3 групи факторів, що перешкоджають повному виліковуванню пацієнтів з рефрактерною ГЕРХ в поєднанні з ожирінням: порушення хворими лікарських рекомендацій, тяжка фізична праця та тривале застосування НПЗЗ, яке корелювало з інтенсивністю клінічних проявів, зокрема, важкістю у епігастрію (r=0,481; р=0,015) та печією із частотою 1-2 рази на тиждень (r=0,457; р=0,022). До ендогенних факторів слід віднести зміни ліпідного обміну на тлі яких відбувалося уповільнення шлункової евакуації, швидкість якої негативно корелювала з ЗЛ (r=-0,544; р=0,001), ТГ (r=-0,521; р=0,001), та асоціювалося зі зниженням глибини перистальтичної хвилі (r=0,563; р=0,031). Наступне виникнення ДГР визначає особливості клінічної симптоматики, зокрема, найвищий ПІнС нудоти, частота якої збільшується при зростанні КЛЗ в нічний час (r=0,533; р=0,041).
3. За ультразвуковим методом з чутливістю 81,8% та специфічністю 62,5% визначено у 75,3% пацієнтів анатомічну неспроможність воротаря та розлади, що з нею пов’язані: ретроградний закид дуоденального вмісту у шлунок на тлі зяяння пілоричного каналу та зростання пілоричного індексу в 1,6 рази (р<0,001), який корелює з індексом маси тіла (r=0,581; р=0,031).
4. Наявність ДГР визначає формування морфологічних змін СО ЕГДЗ: ступінь атрофії в СО тіла Ш (r=0,681; p=0,015), частоту виявлення гіперплазії в тілі (r=0,802; p=0,002) та АВ Ш (r=0,686; p=0,003), дисплазії СО тіла Ш (r=0,835; p<0,001).
5. Ендогенним фактором рефрактерної ГЕРХ у 57,0% пацієнтів з ожирінням є нічний лужний „прорив”, одним з механізмів якого є зниження глибини перистальтичних хвиль АВ Ш (r=-0,823; р=0,044) та збільшення тривалості епізодів ДГР (r=0,692; р=0,001). Нічний кислотний „прорив” виявлений у 46,2% пацієнтів і залежав від тривалості прийому НПЗЗ (r=0,463; р<0,05).
6. У хворих з рефрактерною ГЕРХ найбільш ушкоджуючу дію щодо СО ЕГДЗ має глікохолева кислота, рівень якої зростає з підвищенням ІМТ (p<0,01) та корелює зі ступенем рефлюкс–езофагіту (r=0,459; р=0,040), наявністю ерозивних змін у стравоході (r=0,417; р=0,020), частотою запалення у СО тіла Ш (r=0,423; p=0,002).
7. Структурні зміни СО ЕГДЗ у хворих на рефрактерну ГЕРХ, поєднану з ожирінням, підтримуються дисбалансом в антиоксидантній ланці системи окислювального гомеостазу: при підвищенні активності СОД у 1,8 рази (р<0,001) спостерігається зниження активності каталази (p<0,001), яка корелювала з ІМТ (r=-0,457; p=0,022) і частотою виявлення гіперплазії в тілі Ш (r=0,377; p=0,040).
8. Застосування лікувального комплексу з урахуванням визначених екзогенних факторів, ушкоджуючої дії складових рефлюксату, функціональних розладів Ш, які сприяють розвитку рефрактерної ГЕРХ та урахуванням фаз перебудови ліпідного обміну дозволило досягти регресії клінічних проявів у 73,8% хворих з ожирінням (p<0,001), покращити моторно-евакуаторну функцію Ш у 57,1% (p<0,001), досягти повної ліквідації ДГР у 49,9% пацієнтів (p<0,001), НКП – у 100,0% та втричі зменшити прояви НЛП (р<0,001), відновити баланс у системі окислювального гомеостазу за рахунок зменшення накопичення вторинних та кінцевих продуктів ПОЛ та посилення ферментативної ланки антиоксидантного захисту, що в кінцевому результаті сприяло зменшенню вираженості запальних реакцій та покращенню морфологічного стану СО шлунка у переважної кількості хворих.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Для оцінки функціонального стану сфінктерного апарату ЕГДЗ доцільно використовувати ультразвуковий метод дослідження з визначенням стану воротаря, шлункової евакуації, характеру перистальтики АВ Ш, наявності ДГР, кількості та тривалості його епізодів.

2. Для диференційного визначення впливу компонентів біліарного рефлюксату на СО Ш або інших чинників доцільно використовувати інтегральний показник – індекс біліарного рефлюксу, який визначається за формулою: 

де Н – ступінь набряку, КМ – кишкова метаплазія, ХЗ – хронічне запалення, Нр – наявність Helicobacter pylori. ІБР розцінюється як патологічний при його значенні ≥14.

3. Для виявлення причин рефрактерності ГЕРХ при добовому рН-моніторингу необхідно визначати наявність НКП або нічного лужного „прориву”, а при наявності НКП змінювати режим застосування ІПП.

4. При розробці терапевтичної тактики для хворих з ожирінням повинні враховуватися фази перебудови жирового обміну в процесі лікування і поряд з заходами, спрямованими на модифікацію маси тіла (збалансованим раціональним гіпокалорійним харчуванням з енергетичною цінністю добового раціону 1000–1200 ккал, збільшенням фізичної активності) протягом перших 2 тижнів необхідно призначати фітопрепарати, що містять екстракти лікувальних рослин з легким сечогінним ефектом. Після цього протягом 3 місяців застосовувати анорексигенний препарат «Цефамадар». В останню фазу перебудови жирового обміну рекомендувати збагачення їжі мікронутрієнтами, ліпотропними продуктами і харчовими волокнами.

5. З метою уникнення пошкоджуючої дії ЖК на СО СХ та Ш пацієнтам з ожирінням, в яких причиною рефрактерної ГЕРХ є ДГР, до лікувального комплексу доцільно включати «Урсосан» із розрахунку добової дози 10 мг/кг маси тіла в комбінації з ІПП «Контролок» 40 мг 1 раз на добу ввечері.

6. Хворим на рефрактерну ГЕРХ, поєднану з ожирінням, доцільно призначати прокінетик домперідон «Мотіліум» 10 мг тричі на добу за 20 хв до їді і засіб цитопротекторної дії колоїдний субцитрат вісмута «Де–нол» по 1 таблетці 4 рази на день за 30 хв до їди .

**СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Дзяк Г. В. Сучасний погляд на гастропатії, викликані нестероїдними протизапальними препаратами. Целекоксиб і стан секреторної функції шлунка / Г. В. Дзяк, Ю. М. Степанов, В. І. Гриценко, І. В. Кушніренко // Сучасна гастроентерологія. – 2003. – № 1 (11). – С. 4–10. *Автор проводив відбір пацієнтів, клінічне спостереження, рН-метрію та приймав участь в аналізі та узагальненні отриманих результатів.*
2. Майкова Т. В. Критерії ультрасонографічної діагностики дуоденогастрального рефлюксу та топографо-анатомічної спроможності воротаря / Т. В. Майкова, І. В. Кушніренко // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 1 (39). – С. 33–38. *Автор проводив динамічне спостереження за моторно-евакуаторною функцією шлунка, приймав участь в аналізі та узагальненні результатів.*
3. Майкова Т. В. Особливості макроскопічного і функціонального стану езофагогастродуоденальної зони (ЕГДЗ) в умовах дуоденогастрального рефлюксу у хворих з ожирінням / Т. В. Майкова, О. В. Сімонова, І. В. Кушніренко // Сімейна медицина. – 2008. – № 1 (23). – С. 95–98. *Автор проводив відбір пацієнтів, добовий рН-моніторинг, аналізував отримані результати.*
4. Кушніренко І. В. Особенности клинической характеристики больных с дуоденогастральным рефлюксом в зависимости от массы тела / І. В. Кушніренко, Т. В. Майкова: зб. наук. праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. – Київ, 2007. – Вип. 16, кн. 4. – С. 425–430. *Автор проводив відбір пацієнтів, їх клінічне спостереження, добовий рН-моніторинг, аналізував отримані результати.*
5. Кушніренко І. В. Шляхи до підвищення ефективності лікування хворих з рефрактерною гастроезофагеальною рефлюксною хворобою, поєднаною з ожирінням / І. В. Кушніренко // Проблеми військової охорони здоров’я: зб. наук. праць за матеріалами наук.–практ. конф. [«Патологія внутрішніх органів. Сучасний погляд на проблему»], (Київ, 15–16 травня 2008), вип. 23 / за ред. В. Я. Білого. – Київ, 2008. – С. 194–201.
6. Філіппов Ю. О. Вплив на клінічну симптоматику рефрактерної гастроезофагеальної рефлюксної хвороби віхрового імпульсного поля в комплексному лікуванні хворих з ожирінням / Ю. О. Філіппов, Т. В. Майкова, І. В. Кушніренко // Актуальні питання медичної науки та практики: зб. наук. праць. – Запоріжжя, 2008. – Вип. 73.– Кн. 1. – Т.2. – С. 145–157. *Автор проводив відбір, клінічне спостереження за пацієнтами, аналізував отримані результати.*
7. Пат. 31161 UA, МПК6 А 61 В 5/00, G 01 N 33/48. Спосіб діагностики дуоденогастрального рефлюксу / Мосійчук Л. М., Майкова Т. В., Петішко О. П., Кушніренко І. В., Зак М. Ю., Ляпченко В. В.; заявник та патентовласник ДУ «Інститут гастроентерології АМН України». – 200714120; заявл. 17.12.07; опубл. 25.03.08, Бюл. № 4. *Автором сформульована формула винаходу.*
8. Дзяк Г. В. Вплив целебрексу на стан кислотоутворюючої функції шлунка у хворих із захворюваннями опорно-рухового апарату / Г. В. Дзяк, Ю. М. Степанов, І. В. Кушніренко // Вісник Вінницького державного медичного університету. – 2003.– № 1/1. –– С. 207. *Автор проводив відбір, здійснював клінічне спостереження за пацієнтами, добовий рН-моніторинг, аналізував отримані результати.*
9. Кушниренко И. В. Влияние дуоденогастрального рефлюкса на слизистую оболочку желудка у больных с ожирением по данным эзофагогастродуоденоскопии / И. В. Кушниренко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії: матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. молодих учених [«Медична наука – 2007»], (Полтава, 13 грудня 2007). – 2007. – Т. 7, вип. 4 (20). – С. 185–186.
10. Кушніренко І. В. Стан системи перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту у пацієнтів з дуоденогастральним рефлюксом та ожирінням / І. В. Кушніренко, О. В. Лєлюхіна, Н. О. Домашнєва // Вісник Вінницького національного медичного університету: матеріали наук.–практ. симпозіуму [«Сучасні діагностичні та лікувальні технології в гастроентерології»], (Вінниця, 27–28 березня 2008 р.). – №12. – С. 214. *Автор проводив відбір, клінічне спостереження за пацієнтами, аналізував отримані результати.*
11. Кушніренко І. В. Аналіз складу жовчі у пацієнтів із дуоденогастральним рефлюксом та супутнім ожирінням/ І. В. Кушніренко, О. В. Лєлюхіна, Н. О. Домашнєва // Хист: матеріали V міжнародної медико–фармацевтичної конф. студентів та молодих вчених (82-й щорічний науковий форум), (Чернівці, 1–3 квітня 2008 р.). – 2008. – Вип. 10. – С. 100. *Автор проводив відбір пацієнтів, клінічне спостереження, аналізував отримані результати.*
12. Кушниренко И. В. Особенности дуоденогастрального рефлюкса у пациентов с ожирением / И. В. Кушниренко // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга: материалы 10-го Юбилейного Славяно-Балтийского научного форума ["Санкт-Петербург – Гастро-2008"], (14–16 мая 2008 г.). – 2008. – № 2–3. – С. М61.
13. Рефрактерна гастроезофагеальна рефлюксна хвороба: причини розвитку, діагностика та лікування: метод. рек. / Розроб.: ДУ «Інститут гастроентерології АМНУ»; Підгот.: Майкова Т.В., Гравировська Н. Г., Кушніренко І. В, Баранов І. В. – К., 2008. – 35 с.

**АНОТАЦІЯ**

**Кушніренко І. В. Оптимізація діагностики і лікування рефрактерної гастроезофагеальної рефлюксної хвороби, поєднаної з ожирінням. – Рукопис.**

**Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2008.**

При комплексному дослідженні 93 хворих на рефрактерну ГЕРХ в поєднанні з ожирінням та 54 – з нормальною масою тіла встановлені закономірності формування рефрактерної ГЕРХ на підґрунті визначення екзогенних факторів, характеру змін моторно-евакуаторної функції Ш, тривалості епізодів ДГР, найбільш впливових компонентів складових рефлюксату та їх ушкоджуючої дії на СО ЕГДЗ, стану оксидативного гомеостазу. Це дозволило обґрунтувати нові підходи до раціональної терапії, спрямованої на усунення екзогенних чинників, корекцію функціональних і морфологічних порушень в ЕГДЗ. Доведена ефективність запропонованого лікування щодо клінічного перебігу та структурно-функціональної організації езофагогастродуоденальної зони.

**Ключові слова:** рефрактерна гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, ожиріння, дуоденогастральний рефлюкс, шлункова евакуація, лікування.

**АННОТАЦИЯ**

**Кушниренко И. В. Оптимизация диагностики и лечения рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, сочетанной с ожирением. – Рукопись.**

**Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – внутренние болезни. Харьковский национальный медицинский университет МЗ Украины, Харьков, 2008.**

Диссертация посвящена оптимизации диагностики и лечения рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с ожирением на основе изучения изменений липидного обмена, структурно-функциональной организации органов эзофагогастродуоденальной зоны и оксидативного гомеостаза.

Определение экзогенных и эндогенных факторов, способствующих формированию рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц с ожирением, позволило разработать эффективную лечебную тактику.

Обследовано 93 пациента с рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, сочетанной с ожирением, и 54 – с нормальной массой тела.

Определены 3 группы экзогенных факторов, препятствующих излечению пациентов: нарушение пациентами врачебных рекомендаций, длительное применение нестероидных противовоспалительных препаратов и тяжелый физический труд.

Доказана роль состояния привратника и моторно-эвакуаторных нарушений желудка в возникновении дуоденогастрального рефлюкса у лиц с ожирением и целесообразность использования ультразвукового метода для их изучения. Наличие дуоденогастрального рефлюкса обусловливает развитие морфологических изменений слизистой оболочки желудка: атрофии, гиперплазии и дисплазии, для дифференциальной оценки которых применяли интегральный показатель – индекс билиарного рефлюкса. Повышение концентрации гликохолевой кислоты в желудочном аспирате пациентов с ожирением сопровождалось более тяжелой степенью эзофагита.

При проведении суточного рН-мониторинга необходимо учитывать наличие ночного кислотного «прорыва» как эндогенного фактора рефрактерности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц с ожирением.

Структурные изменения в слизистой оболочке поддерживаются дисбалансом в антиоксидантном звене системы окислительного гомеостаза: при повышении активности супероксиддисмутазы наблюдается снижение активности каталазы, ассоциируемое с индексом массы тела и частотой выявления гиперплазии в слизистой оболочке тела желудка.

Обоcнован дифференцированный подход к лечению рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с учетом выявленных экзогенных факторов, повреждающего действия желчных кислот, моторно-эвакуаторных нарушений желудка и учетом фаз перестройки липидного обмена.

**Ключевые слова:** рефрактерная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ожирение, дуоденогастральный рефлюкс, эвакуация из желудка, лечение.

SUMMARY

**Kushnirenko I. V. Optimization of diagnostic and treatment of refractory gastro–oesophageal reflux disease associated with adiposity. The manuscript.**

**The dissertation for Candidate of Medical Sciences degree by speciality 14.01.02 – Internal diseases. Kharkiv National Medical University of Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine, 2008.**

93 patients with refractory GERD associated with obesity and 54 patients with normal weight had been studied. The mechanisms of refractory GERD development had been determined on the base of exogenous factors, characters of motility and evacuation gastric functions changes, DGR episodes duration, most influential components of refluxate contents and their damaging action to mucosa of oesophageal-gastro-duodenal area and oxidative homeostasis. It enabled proving of new approaches to efficient therapy directed to eliminate exogenous agents, to correct functional and morphological disorders of oesophageal-gastro-duodenal area. The offered treatment efficacy was proved in regards with clinical status and structural-functional order of oesophageal-gastro-duodenal area.

**Key words:** refractory, duodeno-gastric reflux disease, obesity, duodenal gastric reflux, gastric evacuation, treatment.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| АВ | – | антральний відділ  |
| ВНС | – | вегетативна нервова система  |
| ГА | – | гексозаміни  |
| ГЕРХ | – | гастроезофагеальна рефлюксна хвороба  |
| ГП | – | глікопротеїни  |
| ГХ | – | глікохолева кислота |
| ДГР | – | дуоденогастральний рефлюкс  |
| ДК | – | дієнові кон’югати  |
| ЕГДЗ | – | езофагогастродуоденальна зона  |
| ЖК | – | жовчні кислоти  |
| ЗЛ | – | загальні ліпіди |
| ІБР | – | індекс біліарного рефлюксу |
| ІМТ | – | індекс маси тіла  |
| ІПП | – | інгібітор протонної помпи  |
| НКП | – | нічний кислотний «прорив»  |
| НПЗЗ | – | нестероїдні протизапальні засоби  |
| ОДК | – | оксидієнові кон’югати |
| ПІнС | – | показник інтенсивності симптомів  |
| ПОЛ | – | перекисне окислення ліпідів |
| СХ | – | стравохід |
| СК | – | сіалові кислоти  |
| СО | – | слизова оболонка  |
| СОД | – | супероксиддисмутаза  |
| **ТГ** | – | **триацилгліцериди** |
| **ТР** | – | **транзиторна релаксація**  |
| **ФЛ** | – | **фосфоліпіди** |
| ЦП | – | церулоплазмін |
| Ш | – | шлунок |
| ШО | – | шиффові основи  |
| ШС | – | шлунковий секрет |
| ККП | – | кількість «кислих» періодів |
| КЛЗ | – | кількість лужних закидів |
| ККТП | – | кількість «кислих» тривалих періодів (більше 5 хвилин) |
| КЛТЗ | – | кількість лужних тривалих закидів (більше 5 хвилин) |
| β–ЛП | – | β–ліпопротеїди |

Кушніренко Інеса Василівна

Оптимізація діагностики і лікування

рефрактерної гастроезофагеальної рефлюксної хвороби,

поєднаної з ожирінням

(Автореферат)

# Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>