

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОПЕТРОВСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ**

КОЛІСНИК СЕРГІЙ ПЕТРОВИЧ

УДК: 616.711:616.711-007.5-08:615.015

**ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ
ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ
З АТИПОВИМИ ПРОЯВАМИ**

14.01.36 – гастроентерологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Дніпропетровськ – 2006

Дисертацією є рукопис

Робота виконана на кафедрі поліклінічної терапії та сімейної медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор **Чернобровий В'ячеслав Миколайович**, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, завідувач кафедри поліклінічної терапії та сімейної медицини

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Волошин Олександр Іванович**, Буковинський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб;

доктор медичних наук, професор **Степанов Юрій Миронович**, Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України, завідувач кафедри гастроентерології та терапії факультету післядипломної освіти

Провідна установа:

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України (м. Київ), кафедра госпітальної терапії № 2

Захист відбудеться „ 03 ” жовтня 2006 року о 13.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 08.601.02 при Дніпропетровській державній медичній академії МОЗ України та Інституті гастроентерології АМН України (проспект Правди, 96, м. Дніпропетровськ, 49074)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Дніпропетровської державної медичної академії МОЗ України (вул. Дзержинського, 9, м. Дніпропетровськ, 49044)

Автореферат розісланий „ 01 ” вересня 2006 року

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор медичних наук, професор

М. Б. Щербиніна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) – одне з розповсюджених потенційно небезпечних гастроентерологічних захворювань, яке експерти ВООЗ вважають хворобою XXI століття (В.Т. Івашкин, 2000; G. Holtmann, 2001). Симптоми ГЕРХ спостерігаються майже у 40% дорослого населення, значно знижують якість життя хворих (E.Dimenas, 1998). Часто це призводить до зловживання безрецептурними антацидами і запізненого звернення по медичну допомогу (В.Л.Тельнов, 2002; С.Williams, 1998). За рахунок рецидивування існує тенденція до зростання числа ускладнень ГЕРХ (V. Savarino, P. Dulbecco, 2004), в тому числі і стравоходу Барретта (СБ) – однієї з причин аденокарциноми стравоходу (N. Shaheen, 2002).

ГЕРХ часто супроводжується атиповими проявами, ускладнюючи діагностику (A. Chandra, 2004). Проблеми діагностики ГЕРХ пов'язані також з недостатньою інформованістю населення та низькою настороженістю лікарів. В медичних закладах України часто відсутнє обладнання для об'єктивної діагностики ГЕРХ (В.М. Чернобровий та співавт., 2005).

Актуальність проблеми полягає також у великих витратах на лікування ГЕРХ та її ускладнень. Наявність широкого арсеналу лікарських засобів не завжди гарантує одужання хворого, а новітні хірургічні методи бувають малоефективними (J. Hatlebakk et al., 1999). Резистентність до фармакологічного лікування, атиповий перебіг та рецидиви диктують необхідність розробки нових засобів впливу на перебіг ГЕРХ (P. Katz et al., 2001). Вирішення проблеми можливе через вивчення етіології та патогенезу захворювання, причин розвитку атипових симптомів і резистентності до терапії, за рахунок впровадження лікувальних засобів, спрямованих на патогенетичні складові ГЕРХ (Y.M Fouad, P.O. Katz, D.O. Castell, 2001).

Одним з предикторів резистентності до фармакологічного лікування та розвитку атипової симптоматики вважається патологія хребта (П.Ф. Колісник, 2002). Через порушення регулюючого впливу сегментарної вегетативної нервової системи відбуваються патологічні зміни мікроциркуляції, трофіки, моторики, функціонального стану органів, ускладнюється перебіг захворювань (Ж.Х. Асратян, 1995; В.Ф. Кузнецов, 2000). Існують також роботи, що вивчають зв'язок захворювань органів травлення, зокрема стравоходу, з супутньою патологією хребта (Н.И. Воронцова, 1969; П.Ф. Колісник, 2004). Після 40 років патологію хребта виявляють практично у кожної людини, тому можливість вертеброгенних впливів на перебіг внутрішніх захворювань існує у більшості пацієнтів (М.А. Аль-Кадаси, 2003; П.Ф. Колісник, 2002). Але кількість робіт, присвячених вивченню цих впливів на перебіг та лікування ГЕРХ незначна (T. Yamaguchi et al., 2005).

Дослідження причин атипового перебігу, розробка експрес-методів

діаг-ностики, ефективного лікування та профілактики ГЕРХ є важливим напрямком гастроентерології, вивчення шляхів подолання резистентності до лікування, попередження рецидивів та ускладнень ГЕРХ – важливе завдання медичної науки, втілення якого неможливе без урахування вертебрального впливу.

Зв'язок роботи з науковими програмами. Дисертаційна робота є фрагментом планової наукової роботи кафедри поліклінічної терапії та сімейної медицини Вінницького національного медичного університету: „Комп'ютерна езофагогастроуденальна рН-метрія: вибір сучасних фармакопрепаратів та контроль ефективності лікування амбулаторних хворих на кислотозалежні захворювання органів травлення” (№ держреєстрації 0102V003335) та кафедри госпітальної терапії №1: „Особливості лікувально-реабілітаційних заходів при захворюваннях внутрішніх органів і систем у пацієнтів з супутньою патологією хребта” (№ держреєстрації 01050002619).

Мета роботи. Дослідити особливості перебігу, вдосконалити діагностику та запропонувати тактику лікування пацієнтів з атиповими проявами ГЕРХ.

Завдання дослідження:

1. Вивчити особливості перебігу та виявити фактори, які можуть впливати на виникнення атипової симптоматики у хворих на ГЕРХ.
2. Вивчити особливості змін показників езофаго-рН-моніторингу у хворих з атиповими проявами ГЕРХ.
3. Розробити показники норми добового езофаго-рН-моніторингу для вітчизняної системи аналізу внутрішньопорожнинного рН.
4. Розробити експрес-метод діагностики та контролю лікування ГЕРХ.
5. Оцінити ефективність різних методів лікування у пацієнтів з атиповими проявами ГЕРХ і запропонувати оптимальну тактику лікування.

Об'єкт дослідження: хворі на ГЕРХ з атиповими проявами.

Предмет дослідження: вплив патології хребта на перебіг ГЕРХ, показники езофаго-рН-моніторингу та ефективність лікування.

Методи дослідження: Клінічний, ФЕГДС, езофаго-гастро-рН-моніторинг, рентгенографія, магнітно-резонансна (МРТ) та спіральна комп'ютерна томографія (КТ) шийно-грудного відділу хребта, соматографія, C¹³-уреазний дихальний тест, статистичний.

Наукова новизна. Вперше в Україні розроблено показники норми добового езофаго-рН-моніторингу для вітчизняної системи аналізу внутрішньо-порожнинного рН.

Вперше запропоновано використовувати багатогодинний езофаго-рН-моні-торинг з пробним сніданком та наступною серією провокаційних проб у якості експрес-методу діагностики ГЕРХ та контролю ефективності її лікування.

Вперше, в результаті проведеного клініко-інструментального дослідження, встановлено, що однією з причин атипового перебігу ГЕРХ є патологія шийно-грудного відділу хребта.

Вперше в Україні проведено порівняльну оцінку ефективності різних варіантів терапії, досліджено комбінаційні особливості застосування препаратів різних груп при лікуванні ГЕРХ за допомогою подвійних езофаго-рН-моніторингів.

Вперше запропоновано для збільшення ефективності лікування ГЕРХ поєднувати фармакотерапію з вертебологічними методами.

Практичне значення роботи. На основі результатів дослідження в клінічну практику впроваджені методики експрес-діагностики та контролю ефективності лікування ГЕРХ, що є важливим кроком в умовах пріоритетного розвитку в Україні сімейної медицини. Матеріали впроваджені в практичну роботу гастроентерологічного центру м. Вінниці та клініко-діагностичної гастроентерологічної лабораторії Вінницького національного медичного університету. Положення роботи впроваджені в навчальний процес клінічних кафедр Вінницького національного медичного університету: поліклінічної терапії та сімейної медицини, госпітальної терапії №1, курсу клінічної вертебології.

Впровадження результатів роботи в практику. Матеріали дослідження впроваджені в роботу Українсько-Німецького гастроентерологічного центру м. Києва (акт впровадження від 15.05.06), гастроентерологічного центру м. Вінниці (акт впровадження від 01.06.05) та гастроентерологічної лабораторії Вінницького національного медичного університету (акт впровадження від 01.06.06); в навчально-методичний процес клінічних кафедр Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (акт впровадження від 16.04.06), кафедр Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова: поліклінічної терапії та сімейної медицини (акт впровадження від 18.01.06), кафедри госпітальної терапії №1 (акт впровадження від 09.01.06), курсу клінічної вертебології (акт впровадження від 11.01.05).

Особистий внесок здобувача. Автор самостійно визначив об'єм і методи дослідження, сформулював мету та завдання, виконав інформаційно-патентний пошук, провів клінічне обстеження хворих, оцінку результатів досліджень, фармакологічне та вертебологічне лікування, самостійно виконав дихальні C^{13} -уреазні тести на інфікованість НР, езофаго-рН-моніторинги, провів статистичний аналіз та узагальнення результатів досліджень, на підставі чого підготовлено до друку публікації, дисертаційну роботу, отримано патент.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації доповідались на III Українському конгресі гастроентерологів (Дніпропетровськ, 2005), IV Українській науково-практичній конференції з клінічної фармакології

„Актуальні питання фармакології” (Вінниця, 2004), на Всеукраїнській науково-практичній конференції „Сучасні методи діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб” (Вінниця, 2004), науково-практичному симпозиумі ”Езофаго-гастро-рН-моніторинг та ізотопні дихальні тести в сучасній гастроентерології” (Вінниця, 2006), науково-практичній конференції „Дні гастроентерології в Києві” (Київ, 2004), науково-практичній конференції „Новітні технології у медицині” (Вінниця, 2005), на науково-практичній конференції „Сучасні досягнення в гастроентерології” (Харків, 2006), II міжнародній медико-фармацевтичній конференції молодих вчених (Чернівці, 2005).

Публікації. За результатами дисертаційної роботи опубліковано 21 наукову працю: 10 з них у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, 10 тез, отримано один деклараційний патент.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 150 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів, двох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій та переліку літературних джерел, ілюстрована 18 рисунками та 57 таблицями, список літератури включає 260 джерел (112 надруковано кирилицею, 148 – латиною).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Проведено комплексне клініко-лабораторно-інструментальне обстеження 130 осіб (53 чоловіків та 77 жінок) віком від 18 до 72 ($38,82 \pm 4,01$) років: 110 хворих на ГЕРХ, віком від 16 до 72 ($38,93 \pm 4,38$) років, 20 практично здорових осіб контрольної групи віком від 18 до 54 ($38,65 \pm 9,23$) років.

НР виявлено у 69 осіб, атипичний перебіг ГЕРХ констатовано у 68 пацієнтів (орофарингеальний, оториноларингологічний, бронхолегеневий, псевдокардіо-логічний), килу стравохідного отвору діафрагми (СОД) – у 32, патологію хребта – у 82, ерозивну ГЕРХ – у 44, СБ морфологічно підтверджено у 7 хворих.

Критерії виключення з дослідження: вагітність, лактація; оперативні втручання на хребті, органах черевної та грудної порожнини; онкопатологія, захворювання крові, системні захворювання; декомпенсовані захворювання внутрішніх органів; захворювання центральної нервової системи, алкоголізм, наркоманія; виразково-ерозивні захворювання шлунково-кишкового тракту у гострій фазі; стриктури, варикоз, дивертикули стравоходу, інфекційні, хімічні, термічні, травматичні, діабетичні та променеві ураження стравоходу; прийом антацидів, антисекреторних, нестероїдних протизапальних, психотропних засобів, антагоністів кальцію, в-блокаторів.

Аналізувались класичні симптоми та позастравохідні прояви ГЕРХ. При

вивченні анамнезу уточнювались хронологія попередньої терапії, фактори ризику, протипокази до проведення обстежень, фармакологічного та вертебро-логічного лікування. Досліджували також наявність функціональної шлункової диспепсії, синдрому подразненого кишечника, вегето-судинної дистонії, біліарної дискінезії, есенціальної гіпертензії. Вказану патологію виявлено в 63 випадках, але захворювання мали початкові стадії, легкий перебіг, були в фазі ремісії, тому не могли впливати на результати досліджень і перебіг ГЕРХ.

Отже, атиповий перебіг ГЕРХ міг бути зумовлений лише патологією хребта, тому що хворі з іншою патологією були виключені з дослідження. Під час фізичного обстеження проводили спеціальне вертебологічне дослідження. Для підтвердження гіпермобільності та функціональних блоків у сегментах застосовували мануальні методи, описані в великій кількості літературних джерел з вертебології (И.З. Самосюк, 2002; В.П. Веселовский, 1991). Для верифікації патології хребта проводили рентгенографію, МРТ, КТ.

Виконували також загально-клінічні та біохімічні аналізи, УЗД органів черевної порожнини, огляд спеціалістів. Інфікованість НР визначали за допомогою дихального ¹³С-уреазного, URE-НР-тесту, імунохроматографічного тесту Immunosorb-П. ФЕГДС виконували для діагностики рефлюкс-езофагіту (за Лос-Анджелеською класифікацією), кили СОД, отримання біоптатів.

Для підтвердження ендоскопічно-негативної ГЕРХ, а також у групі контролю проводили езофаго-рН-моніторинг (добовий та багатогодинний за оригінальною методикою), якому передувала топографічна гастро-рН-метрія шлунка з метою визначення його кислотопродукуючої функції, яка оцінювалась за функціональними інтервалами рН. Всього було виконано 254 езофаго-рН-моніторингів і 219 експрес гастро-рН-моніторингів.

Для терапії ГЕРХ застосовували фармакологічні препарати (пантопразол, лансопразол, домперидон), їх комбінацію (пантопразол та домперидон), а також вертебологічні методи (фізіотерапевтичні, тракційні, мануальну терапію, новокаїно-гідрокортизонові інфільтрації тригерних пунктів, лікувальну фізкультуру) та їх поєднання з фармакологічними засобами.

Було сформовано п'ять груп (по 15 осіб) хворих на ГЕРХ, які отримували: домперидон 10 мг 4 р/д, лансопразол 30 мг 1р/д, комбінацію домперидону 10 мг 4 р/д та пантопразолу 40 мг 1 р/д, пантопразол 40 мг 1 р/д. П'яту групу склали хворі на ГЕРХ, яким проводилось вертебологічне лікування. Ефективність терапії досліджувалась за допомогою подвійних добових езофаго-рН-моніторингів. Перший моніторинг проводили до лікування (фон), повторний – на 7 добу прийому препаратів. Ефективність вертебротерапії оцінювалась після 1 сеансу та через 4-6 тижнів після курсу лікування тривалістю 6-8 тижнів. Результати фармакотерапії вивчались також через 4-6 тижнів після

курсу лікування (6-8 тижнів). Результати досліджень порівнювали з розробленими нами показниками норми добового езофаго-рН-моніторингу.

Статистичне дослідження полягало у вивченні та порівнянні інтенсивних та екстенсивних показників, співвідношення ризиків, сили асоціації патологічних станів за допомогою коефіцієнта зв'язаності C , достовірності різниці за критерієм Пірсона. Статистична обробка передбачала порівняння показників езофаго-рН-моніторингу за добу, окремо у вертикальному та горизонтальному положеннях. Достовірність різниці середніх значень визначалась за допомогою критерію Стюдента та непараметричного методу Вілкоксона.

Вивчали динаміку наступних показників: середнє значення масиву замірів pH_x ; середня величина мінімальних та максимальних значень $pH_{\min X}$, $pH_{\max X}$; середня кількість рефлюксів з $pH < 4,00$ ($nW \uparrow 4$) і з їх тривалістю понад 5 хв. ($n1W \uparrow 4$); середня кількість рефлюксів з $pH \geq 7,00$ ($nW \downarrow 7$) і з їх тривалістю понад 5 хв. ($n1W \downarrow 7$). Аналізували розподіл рН за функціональними інтервалами (ΦpH), а також інтервали рН, асоційовані з кислотними рефлюксами – $IpH_{(8-5)}$ при рН 0,86–3,99 од., лужними рефлюксами $IpH_{(1-0)}$ з рН 7,00–8,50 од. та проміжні – $IpH_{(4-2)}$ при рН 4,00–6,99 од. Ефективність терапії контролювалась шляхом порівняння результатів досліджень з показниками норми.

Результати дослідження. Обстежено окрему групу осіб з 15 чоловіків та 16 жінок (31 асимптомний доброволець). При підозрі на наявність симптомів ГЕРХ, добровольці не включались у дослідження. Огляд спеціалістами, загально-клінічні та біохімічні аналізи, ЕКГ, флюорографію, УЗД проводили для виключення супутньої патології. Режим моніторингу, прийому їжі та сну був стандартизований. Співвідношення періодів перебування в вертикальному та горизонтальному положеннях становило 2:1. Для порівняння обстежено 34 хворих на ерозивну ГЕРХ, це виключало можливість хибних діагнозів.

У хворих на ерозивну ГЕРХ (у порівнянні з практично здоровими) спостерігали збільшення пропульсивної активності в ретроградному напрямку: $nW \uparrow 4$ ($156,94 \pm 17,12$ проти $16,68 \pm 4,78$; $p < 0,001$), $n1W \uparrow 4$ ($9,88 \pm 1,57$ проти $0,26 \pm 0,20$; $p < 0,001$), $nW \downarrow 7$ ($85,06 \pm 13,90$ проти $42,03 \pm 17,64$; $p < 0,05$), $n1W \downarrow 7$ ($8,94 \pm 2,06$ проти $2,45 \pm 1,16$; $p < 0,01$). Показники добового езофаго-рН-моніторингу в здорових осіб і хворих на ГЕРХ суттєво відрізнялись в горизонтальному і вертикальному положеннях, тому добовий езофаго-рН-моніторинг – надійний метод функціональної діагностики ГЕРХ, а наведені величини показників у практично здорових можуть бути орієнтирами норми.

Також нами апробовано оригінальний метод езофаго-рН-моніторингу, кореляційний та регресійний аналіз виявив високий ступінь зв'язків між показниками експрес-методу та результатами добового дослідження ($p < 0,001$), що дозволило вивести формули для прогнозування показників добового

езофаго-рН-моніторингу за результатами багатогодинного:

$$\begin{aligned}
 *nW\uparrow_M &= 3,26Ч(nW\uparrow_{Пр} - 16,16) + 83,64 & (\pm 10,89; & p < 0,001); \\
 n1W\uparrow_M &= 2,78Ч(n1W\uparrow_{Пр} - 0,68) + 3,64 & (\pm 0,92; & p < 0,001); \\
 nW\downarrow_M &= 3,87Ч(nW\downarrow_{Пр} - 13,96) + 124,32 & (\pm 11,03; & p < 0,001); \\
 n1W\downarrow_M &= 5,23Ч(n1W\downarrow_{Пр} - 1,92) + 12,64 & (\pm 1,36; & p < 0,001); \\
 IpH_{(8-5)M} &= 0,62Ч(IpH_{(8-5)Пр} - 8,10) + 7,54 & (\pm 7,86; & p < 0,001); \\
 IpH_{(4-2)M} &= 0,84Ч(IpH_{(4-2)Пр} - 69,89) + 69,39 & (\pm 14,07; & p < 0,001); \\
 IpH_{(1-0)M} &= 0,88Ч(IpH_{(1-0)Пр} - 22,01) + 23,07 & (\pm 12,28; & p < 0,001)
 \end{aligned}$$

* – індекс „М” відноситься до добового езофаго-рН-моніторингу, „Пр.” – до трьохгодинного

Контроль фармакотерапії рекомендується проводити у кожного пацієнта, оскільки динаміка симптомів ГЕРХ є ненадійним критерієм. Методом такого контролю може бути оригінальний трьохгодинний езофаго-рН-моніторинг, який може застосовуватись для амбулаторної діагностики ГЕРХ і в умовах стаціонару, він з високим ступенем достовірності ($p < 0,001$) корелює з більшістю показників добового езофаго-рН-моніторингу, а запропоновані формули є високо достовірними в межах довірчого інтервалу.

Для дослідження причин атипового перебігу ГЕРХ обстежено 110 хворих: атиповий перебіг ГЕРХ був у 68 пацієнтів, патологія хребта – у 82, кила СОД – у 32, ерозивна ГЕРХ – у 44, СБ – у 7 хворих, 63 – були інфіковані НР. Печія виявлялась у 92 (83,64%) пацієнтів, регургітація – у 58 (52,73%), в 68 (61,82%) хворих спостерігались атипові прояви: біль за грудиною – у 60 (54,55%), орофарингеальний та оториноларингологічний синдроми – у 33 (30,00%) пацієнтів, бронхо-легеневі скарги виявлено у 14 (12,73%) обстежених.

Печія була асоційована з розвитком ерозивних змін СО стравоходу та супутньою патологією хребта, вона зустрічалась в 4,02 рази частіше при ерозивній ГЕРХ ($p < 0,05$), а у хворих з вертебральною патологією – в 3,84 рази ($p < 0,01$), НР, кила СОД, СБ не викликають у хворих на ГЕРХ появу печії.

Наявність регургітації достовірно ($p < 0,001$) пов'язана з ерозивними змінами СО стравоходу, супутньою килою СОД та вертебральною патологією ($p < 0,001$). Немає асоціації між регургітацією та НР чи СБ ($p > 0,05$).

Найбільш імовірною причиною виникнення атипового перебігу ГЕРХ є супутня патологія хребта ($C=0,41$), при наявності якої атипові симптоми зустрічаються в 6,82 рази частіше ($p < 0,001$). Кила СОД та ерозивні зміни СО також відіграють роль у появі атипової симптоматики ГЕРХ ($p < 0,05$). НР і СБ не впливають на класичний перебіг ГЕРХ ($p > 0,05$).

Найбільш імовірною ($p < 0,001$) причиною появи загрудинного болю у хворих на ГЕРХ з атиповими проявами є супутня патологія хребта ($C=0,48$), при якій псевдокардіалгія зустрічається в 12,92 рази частіше ($p < 0,001$). Ерозивна ГЕРХ також асоційована з псевдокардіалгічним синдромом ($p < 0,01$), при наявності болю за грудиною слід також очікувати килу СОД ($p < 0,05$).

Орофарингеальний та оториноларингологічний синдроми мають достовірну асоціацію з ерозивними змінами СО стравоходу ($p < 0,001$), супутньою патологією хребта ($p < 0,001$) і килою СОД ($p < 0,01$). Бронхолегеневий синдром розвивається переважно при килі СОД ($p < 0,001$), вертебропатології ($p < 0,05$) та ерозіях СО стравоходу ($p < 0,05$).

Отже, основними предикторами розвитку атипичних проявів при ГЕРХ є ерозивні зміни СО стравоходу, супутня кила СОД, патологія хребта. Найбільш впливовим предиктором класичних і атипичних проявів у цілому є супутня патологія хребта, її вплив на клінічний перебіг ГЕРХ спостерігався при статистичному аналізі всіх синдромів ($p < 0,05-0,001$). Саме тому слід звернути увагу на особливості клінічного перебігу ГЕРХ при патології хребта.

Для дослідження особливостей перебігу ГЕРХ при патології хребта обстежено 110 хворих та 20 осіб контрольної групи. Патологію хребта виявлено у 91 обстеженого (82 хворих і в 9 осіб контрольної групи): остеохондроз у 68 хворих (89,47%), остеопороз – у 42 випадках (55,26%), спондилоартроз – у 52 осіб (68,42%), спондиліоз та лігаментоз – у 13 (17,11%) та 9 (11,84%) хворих.

У хворих на ГЕРХ при супутній патології хребта більшість тригерних пунктів була в м'язах, що іннервуються сегментами C_{4-7} , Th_{2-6} , Th_{10-12} . Пальпація тригерних ущільнень призводила до посилення симптомів ГЕРХ (печії, псевдокардіалгії, відчуття за грудинного „комка”). Кількість тригерних пунктів у хворих на ГЕРХ при супутній патології хребта ($46,43 \pm 3,47$) була достовірно вищою ($p < 0,05$), ніж у хворих без такої патології ($16,67 \pm 2,85$). Функціональні блоки хребтових сегментів виникали внаслідок міофіксації при наявності супутньої патології хребта, їх кількість була достовірно ($p < 0,05$) вищою ($5,30 \pm 0,35$) порівняно з особами без вертебральної патології ($3,56 \pm 0,87$).

При захворюваннях хребта ГЕРХ зустрічається в 3,58 разів частіше, але вертебральну патологію не можна вважати її етіологічним чинником. При наявності кили СОД в 7,79 разів частіше діагностується ГЕРХ, ніж за її відсутності, але зв'язок між килою СОД та ГЕРХ є слабким, не знайдено взаємозв'язку між наявністю НР та ГЕРХ.

Ерозивну ГЕРХ при патології хребта виявляли в 13,65 разів частіше, патологія хребтових сегментів може бути причиною ерозивних пошкоджень СО ($p < 0,05$). Розвиток ерозивної ГЕРХ пов'язаний ($p < 0,05$) також з наявністю кили СОД. НР не може бути ні протективним фактором, ні предиктором виникнення рефлюкс-езофагіту ($p > 0,05$).

Виникнення кили СОД як одного з факторів, асоційованого з ерозивною ГЕРХ ($p < 0,05$) та СБ ($p < 0,05$), зумовлено супутньою патологією хребта ($p < 0,001$). При вертебрологічних захворюваннях кила СОД діагностувалась в 20,61 разів частіше. Патологія хребта і кила СОД, причетні до більш важкого перебігу ГЕРХ, розвитку ерозивних змін СО та СБ ($p < 0,05$).

За даними добового езофаго-рН-моніторингу у хворих на ГЕРХ з супутньою патологією хребта спостерігається достовірно більша кількість $nW\uparrow 4$ ($75,86\pm 9,94$ проти $123,94\pm 9,59$; $p<0,01$) та $n1W\uparrow 4$ ($3,11\pm 0,71$ проти $7,92\pm 0,89$; $p<0,001$), порівняно з хворими без патології хребта. Кисотно-пептична агресивність рефлюксату за показниками pH_x , $IpH_{(8-5)}$, $IpH_{(4-2)}$ достовірно вища при супутній патології хребта ($p<0,001$), особливо в горизонтальному положенні, що проявляється у вигляді патологічних змін показників pH_x , $nW\uparrow 4$, $n1W\uparrow 4$, $IpH_{(8-5)}$, $IpH_{(4-2)}$ ($p<0,01$). Кількість лужних рефлюксів залежить від наявності супутньої патології шийно-грудного відділу хребта ($p<0,001$), але точність їх реєстрації знижується за рахунок потужної кислотно-пептичної агресії рефлюксату.

Отже, у хворих на ГЕРХ з супутньою патологією хребта слід очікувати збільшення агресивних потенцій рефлюксату та зменшення захисних властивостей внутрішньоштравохідного середовища і, як наслідок, – більш важкий перебіг основного захворювання. У хворих з патологічним кислотним рефлюксом у нічний час необхідно з'ясовувати наявність супутньої патології хребта, яка може асоціюватися з іншими патогенними факторами, наприклад – килією СОД ($C=0,34$; $p<0,001$), ускладнюючи перебіг ГЕРХ ($C=0,42$; $p<0,001$).

При патології хребта часто розвивається резистентність терапевтичної патології до фармакологічного лікування (Колісник П.Ф., 2002). Тому нами було досліджено особливості терапії ГЕРХ при супутній вертебропатології. Патологія хребта впливає на моторну функцію стравоходу, шлунка, діафрагми, тому у пацієнтів першої групи ми вивчали ефективність дії прокінетиків.

Застосування домперидону в дозі 10 мг 4р/д за 20 хв. до прийому їжі у хворих на ГЕРХ протягом $7,00\pm 0,32$ днів лікування призводило до значного ($p<0,001$) зниження pH_x (з $6,08\pm 0,01$ до $5,87\pm 0,01$), при цьому спостерігалась тенденція до зменшення $nW\uparrow 4$, $n1W\uparrow 4$, $nW\downarrow 7$, $n1W\downarrow 7$, але не відбувалось покращення інших показників езофаго-гастро-рН-моніторингу ($p>0,05$), що підтверджує доцільність використання в лікуванні ГЕРХ ІПП, тим більше, що за даними гастро-рН-моніторингу спостерігалось закислення порожнини шлунка при застосуванні домперидону. Відсутність фармакодинамічного ефекту домперидону спостерігалась у 33,3% хворих.

Прийом ланзопразолу в дозі 30 мг за 40 хв до сніданку на 7 добу призводив до зниження pH_x з $5,58\pm 0,01$ до $5,35\pm 0,01$ ($p<0,001$), зростання показника $pH_{\min x}$ з $1,73\pm 0,12$ до $2,27\pm 0,23$, зменшення $nW\uparrow 4$ з $105,87\pm 19,35$ до $52,20\pm 17,12$ ($p<0,05$), була тенденція до зниження $pH_{\max x}$, $n1W\uparrow 4$, $nW\downarrow 7$, $n1W\downarrow 7$. При порівнянні динаміки показників езофаго-рН-моніторингу в горизонтальному та вертикальному положеннях спостерігалось достовірне збільшення кислотно-пептичної агресивності рефлюксату в нічний час, що пов'язано з недостатнім кислотоблокуючим ефектом препарату, а також недостатньою

тривалістю дії ланзопразолу в дозі 30 мг у хворих на ГЕРХ при супутній патології хребта.

Достатній фармакодинамічний ефект спостерігався у 7 (46,67%) хворих, задовільний – у 2 (13,33%). Відсутність фармакодинамічного ефекту від ланзопразолу протягом 7 діб була у 6 (40,00%) хворих, у 5 з них зростала кислотно-пептична агресивність рефлюксату в нічний час. Клінічна ефективність препарату була задовільною в 13 (86,67%) хворих, він добре переноситься і може використовуватись для тривалої терапії, але у хворих на ГЕРХ атипові прояви були резистентними до ланзопразолу в 40% випадків.

На 7 добу прийому пантопразолу в дозі 40 мг за 40 хв. до сніданку спостерігалось достовірне ($p < 0,001$) збільшення pH_X з $5,76 \pm 0,01$ до $6,53 \pm 0,01$, знижувався відсоток $IpH_{(8-5)}$ з $7,09 \pm 1,92$ до $0,96 \pm 0,96$ ($p < 0,001$), зростала частка $IpH_{(1-0)}$ з $10,38 \pm 5,84$ до $28,62 \pm 13,13$ ($p < 0,05$), зменшувались $nW \uparrow 4$ (з $90,67 \pm 13,65$ до $11,87 \pm 10,00$) та $n1W \uparrow 4$ з $3,67 \pm 1,59$ до $0,30 \pm 0,30$ ($p < 0,001$), зростав $n1W \downarrow 7$ з $6,33 \pm 3,71$ до $16,73 \pm 7,52$ ($p < 0,05$) і $nW \downarrow 7$ ($p > 0,05$), що обумовлено наявністю супутньої патології хребта ($p < 0,05$). Клінічна ефективність пантопразолу була найвищою (93,33%), але резистентність атипових проявів була в 40% випадків.

На 7 добу застосування пантопразолу в дозі 40 мг за 40 хв. до сніданку та домперидону в дозі 10 мг 4 р/д за 20 хв. до прийому їжі збільшувався ($p < 0,001$) pH_X з $5,24 \pm 0,01$ до $5,49 \pm 0,01$ і $pH_{\min X}$ з $1,37 \pm 0,32$ до $2,49 \pm 0,66$ ($p < 0,01$), зменшувався $nW \uparrow 4$ з $138,13 \pm 41,60$ до $51,13 \pm 37,80$ ($p < 0,01$), була тенденція до зниження показників $pH_{\max X}$, $n1W \uparrow 4$ та $n1W \downarrow 7$, збільшення $nW \downarrow 7$ ($p > 0,05$). Клінічна ефективність даної схеми була нижчою, ніж при монотерапії пантопразолом, атипові прояви ГЕРХ були також резистентними в 40% осіб.

З метою дослідити ефективність вертебрологічного лікування обстежено 15 хворих на ГЕРХ з супутньою патологією хребта з резистентністю до фармакотерапії. Функціональні блоки хребтових сегментів усували за допомогою прийомів мануальної терапії. У 4 хворих в зв'язку з протипоказами до мануального лікування, проводили новокаїно-гідрокортизонові інфільтрації тригерних пунктів (А.П. Тузлуков, 1985; Ф.А. Хабилов, 2005).

Після сеансу вертебротерапії достовірно ($p < 0,001$) збільшувалось pH_X (з $5,53 \pm 0,01$ до $6,04 \pm 0,05$), зменшувалась ($p < 0,05$) агресивність рефлюксату та пропульсивна активність у ретроградному напрямку: $pH_{\min X}$ (з $1,40 \pm 0,12$ до $1,89 \pm 0,11$), $n1W \uparrow 4$ (з $7,69 \pm 2,96$ до $1,33 \pm 0,92$), $n1W \downarrow 7$ (з $10,09 \pm 1,53$ до $6,29 \pm 1,05$), $IpH_{(8-5)}$ (з $15,05 \pm 3,77$ до $6,42 \pm 1,11$). Динаміка показників pH_X , $pH_{\min X}$, $n1W \uparrow 4$, $IpH_{(8-5)}$ у вертикальному та горизонтальному положеннях також свідчить, що вертебрологічні методи лікування призводять до достовірного ($p < 0,05$) зниження кислотно-пептичної агресивності рефлюксату. Зміни рН клінічно проявлялись зменшенням інтенсивності або зникненням печії, за грудиного комка, псевдокардіалгії. Суттєвої динаміки таких симптомів як відрижка, гіркота

та відчуття кислоти в ротовій порожнині не було.

Отже, прийом домперидону та комбінації домперидону з пантопразолом є недоцільним, у зв'язку з незначним клінічним та фармакодинамічним ефектом. Доза лансопразолу 30 мг 1 р/д є недостатньою для контролю внутрішньо-стравохідного рН<4,00 у хворих на ГЕРХ при супутній патології хребта, хоча саме у пацієнтів цієї категорії є необхідність контролю кислотно-пептичного фактору в нічний час. Для контролю класичних симптомів ГЕРХ найвищу клінічну ефективність мав пантопразол, вертебротерапія була ефективною по відношенню до атипичних проявів.

Для вивчення віддалених результатів фармакологічного та вертебологічного лікування було сформовано дві групи хворих на ГЕРХ з супутньою патологією хребта. Перша група (15 осіб) отримувала пантопразол 40 мг 1 р/д. Хворим другої групи (20 осіб) проводилось вертебологічне лікування на тлі прийому пантопразолу 40 мг за потребою. Після курсу лікування тривалістю 6-8 тижнів проводили контрольний езофаго-рН-моніторинг (через 4-6 тиж. після закінчення терапії). В першій групі через 4-6 тижнів після закінчення курсу лікування спостерігалось достовірне ($p<0,001$) зниження рН_X (з $6,09\pm0,01$ до $5,55\pm0,01$), рН_{maxX} з $8,02\pm0,12$ до $7,64\pm0,14$ ($p<0,05$), та nW↓7 з $101,38\pm26,15$ до $42,13\pm12,11$ ($p<0,05$). Натомість, відбувалось достовірне ($p<0,05$) зростання показників рН_{minX} (з $1,33\pm0,16$ до $1,74\pm0,11$), n1W↑4 (з $1,88\pm0,31$ до $3,63\pm0,79$), ІрН₍₈₋₅₎ (з $4,02\pm0,93$ до $11,11\pm3,34$). Тобто через 4-6 тижнів після закінчення курсу фармакотерапії спостерігається достовірне зростання кислотно-пептичної агресивності рефлюксату.

Клінічний ефект курсового лікування пантопразолом спостерігався у більшості хворих, рецидив симптомів ГЕРХ був у 6 (40,00%) пацієнтів. Суб'єктивне покращення стану хворих відбувається на тлі об'єктивного (за даними езофаго-рН-моніторингу) зростання кислотно-пептичної агресивності рефлюксату в нічний час. Достовірно ($p<0,001$) знижувались рН_X з $6,17\pm0,01$ до $5,33\pm0,01$ і рН_{maxX} з $7,30\pm0,19$ до $6,67\pm0,18$ ($p<0,05$), зростали n1W↑4 з $0,50\pm0,24$ до $1,63\pm0,46$ ($p<0,05$) та ІрН₍₈₋₅₎ з $2,54\pm1,08$ до $17,94\pm7,05$ ($p<0,05$). Зростання рефлюксної активності з кислотним компонентом відбувається в нічний час за рахунок впливу патологічно змінених хребтових сегментів (вегетативної сегментарної дискоординації) та ерадикації НР. В вертикальному положенні спостерігалось зниження показників рН_X з $6,05\pm0,01$ до $5,69\pm0,01$ та рН_{maxX} з $8,02\pm0,14$ до $7,64\pm0,12$ ($p<0,05$) і зростання показника рН_{minX} з $1,33\pm0,21$ до $1,90\pm0,04$ ($p<0,05$). У хворих після закінчення курсу лікування пантопразолом спостерігалось достовірне зменшення nW↓7 з $88,50\pm21,15$ до $37,63\pm11,89$ та зниження ІрН₍₁₋₀₎ з $19,17\pm4,68$ до $7,63\pm3,11$ ($p<0,05$).

Отже, після закінчення курсового лікування пантопразолом відбувається посилення кислотно-пептичної агресії в нічний час, достовірне ($p<0,05$)

зниження рефлюксної активності в вертикальному положенні (лужний компонент). Для лікування ГЕРХ рекомендується тривале (6-8 тижнів) застосування ІПП, проте після відміни кислотоінгібуючих препаратів знову виникає необхідність їх прийому у зв'язку з рецидивом захворювання.

В другій групі езофаго-рН-моніторинг проводився до лікування та через 4-6 тижнів після курсу вертебротерапії, який тривав 6-8 тижнів. Хворі приймали пантопразол в дозі 40 мг на добу за потребою. Спостерігалась чітка тенденція до зменшення кратності прийому препарату наприкінці курсу лікування (з 3-4 р/тиж. до 1-2). У 9 хворих (45,00%) вже після 3-4 сеансу вертебротерапії в зв'язку з відсутністю симптомів ГЕРХ прийом пантопразолу був припинений.

При порівнянні показників добового езофаго-рН-моніторингу у хворих на ГЕРХ в динаміці вертебротерапії спостерігалось достовірне зростання рН_X з 5,10±0,01 до 5,86±0,01 (p<0,001), достовірно (p<0,01) зменшувалась кислотно-пептична агресивність рефлюксату за показниками рН_{minX} (з 1,37±0,16 до 2,47±0,28), nW↑4 (з 165,00±38,16 до 54,29±14,77), n1W↑4 (з 9,96±3,41 до 2,84±0,71), ІрН₍₈₋₅₎ (з 25,86±7,84 до 5,28±2,41), хоч і не відбувалось повної нормалізації показників езофаго-рН-моніторингу в порівнянні з контрольною групою, але достовірних відмінностей за більшістю показників (крім рН_X) також не спостерігалось (p>0,05). В горизонтальному положенні відбувалось зменшення кислотно-пептичної агресивності рефлюксату за показниками рН_X з 4,94±0,01 до 5,74±0,01 (p<0,001), рН_{minX} з 1,85±0,33 до 3,38±0,33 (p<0,01), nW↑4 з 21,79±5,99 (p<0,05), n1W↑4 з 3,21±1,14 до 0,82±0,23 (p<0,05), ІрН₍₈₋₅₎ з 31,62±12,85 до 1,52±0,91 (p<0,05). Достовірно зростав показник ІрН₍₄₋₂₎ з 54,42±11,99 до 95,76±1,39 (p<0,01), що свідчить про об'єктивну нормалізацію внутрішньостравохідного середовища в нічний час в результаті проведеного курсу вертебротерапії навіть через місяць після його закінчення. В вертикальному положенні відбувалось достовірне (p<0,001–p<0,05) зменшення кислотно-пептичної агресивності рефлюксату за більшістю показників (рН_X, рН_{minX}, nW↑4, n1W↑4, ІрН₍₈₋₅₎), що супроводжувалось значним клінічним ефектом. В динаміці курсового лікування зникала частина позастравохідних проявів, зменшувались орофарингеальні та бронхо-легеневі прояви ГЕРХ. Найбільш стійкими до лікування симптомами були печія, регургітація, відрижка. Вони починали зменшуватись лише після 3-4 сеансу вертебротерапії, добре знімались шляхом прийому пантопразолу за потребою в дозі 40 мг. В 2 випадках (10,00%) спостерігалось лише зменшення класичних проявів ГЕРХ але зникали позастравохідні прояви, у цих хворих виявлено найбільш складну для лікування вертебральну патологію.

Отже, найбільш ефективним препаратом для лікування ГЕРХ з атиповими проявами (порівняно з домперидоном, лансопразолом) при супутній патології хребта є пантопразол, який в дозі 40 мг на добу забезпечує достатній

кислотоблокуючий ефект. Хворі потребують постійної підтримуючої терапії за допомогою ІПП, оскільки через 4-6 тижнів після відміни антисекреторних препаратів спостерігається рецидив захворювання. Вертебрологічне лікування вже після першого сеансу призводить до зменшення кислотно-пептичної агресивності рефлюксату, а після закінчення курсу вертебротерапії – до достовірного покращення функціонального стану стравоходу за більшістю показників. Об'єктивно ні фармакологічне, ні вертебрологічне лікування не призводить до нормалізації всіх показників добового езофаго-рН-моніторингу, але клінічна ефективність курсової вертебротерапії є найвищою по відношенню до атипових проявів, про що свідчать віддалені результати.

ВИСНОВКИ

У дисертації подано теоретичне узагальнення і нове рішення наукової проблеми виникнення атипового перебігу ГЕРХ. Доведено, що патологія хребта значно погіршує перебіг ГЕРХ і є предиктором розвитку атипового перебігу та її резистентності до фармакотерапії. Розроблено показники норми добового езофаго-рН-моніторингу, а також експрес-метод діагностики і контролю лікування ГЕРХ. Запропоновано поєднувати фармакологічне лікування ГЕРХ з вертебрологічним, що підвищує ефективність терапії шляхом подолання резистентності та зменшення частоти виникнення рецидивів.

1. Основними причинами розвитку атипової симптоматики при ГЕРХ є ерозивні ураження слизової оболонки стравоходу ($p < 0,05$), супутня кіла стравохідного отвору діафрагми ($p < 0,05$) та патологія шийно-грудного відділу хребта ($p < 0,001$). Патологія хребта ($C = 0,39$), а також асоційована з нею кіла СОД ($C = 0,42$), також є предикторами розвитку ерозивних уражень слизової оболонки стравоходу при ГЕРХ ($p < 0,001$).

2. Збільшення кількості рефлюксів з $pH \geq 7,00$ при ГЕРХ з атиповими проявами зумовлено наявністю супутньої патології хребта ($C = 0,32$; $p < 0,001$). За даними добового езофаго-рН-моніторингу перебіг ГЕРХ при супутній патології хребта відрізняється достовірно ($p < 0,01$) більшою кількістю рефлюксів з $pH < 4,00$ од. ($75,86 \pm 9,94$ проти $123,94 \pm 9,59$), а також кількістю таких рефлюксів ($p < 0,001$) тривалістю понад 5 хв. ($3,11 \pm 0,71$ проти $7,92 \pm 0,89$) особливо в горизонтальному положенні ($p < 0,001$).

3. У практично здорових осіб кількість рефлюксів з $pH < 4,00$ знаходиться в межах $16,68 \pm 4,78$ за добу, кількість таких рефлюксів тривалістю понад 5 хв. – $0,26 \pm 0,20$, число рефлюксів з $pH > 7,00$ – $42,03 \pm 17,64$, тривалістю понад 5 хв. – $2,45 \pm 1,16$. Наведені показники можуть бути орієнтирами норми і застосовуватись в наукових дослідженнях та практичній медицині.

4. Впроваджений експрес-метод езофаго-рН-моніторингу з застосуванням стандартного сніданку та наступної серії провокаційних проб дозволяє до трьох годин скоротити обстеження і в 3-4 рази підвищити потужність лабораторії.

Вона є надійним експрес-методом діагностики та контролю лікування ГЕРХ, оскільки при застосуванні запропонованих рівнянь регресії, проба може замінити добовий езофаго-рН-моніторинг, не зменшуючи точність дослідження в межах довірчого інтервалу.

5. Для лікування ГЕРХ з атиповими проявами найбільш ефективним препаратом є пантопразол, який у порівнянні з ланзопразолом, домперидоном, комбінацією домперидону та пантопразолу на 7 добу застосування призводить до достовірного ($p < 0,001$) зменшення кількості рефлюксів з $pH < 4,00$ (з $90,67 \pm 13,65$ до $11,87 \pm 10,00$), а також кількості (з $3,67 \pm 1,59$ до $0,30 \pm 0,30$) таких рефлюксів тривалістю понад 5 хв. ($p < 0,001$), але при супутній патології хребта через 4-6 тижнів після припинення прийому препарату виникають рецидиви ГЕРХ в 40% випадків, які супроводжуються збільшенням відсотку замірів внутрішньостравохідного $pH < 4,00$ в нічний час ($p < 0,05$) з $2,54 \pm 1,08$ до $17,94 \pm 7,05$. Вертебрологічне лікування вже після першого сеансу спричиняє достовірне зниження кислотно-пептичної активності за більшістю показників ($p < 0,05$), в тому числі і в горизонтальному положенні ($p < 0,05$).

6. Найбільш виправданою тактикою лікування ГЕРХ з атиповими проявами є поєднання вертебрологічних методів лікування з прийомом пантопразолу в дозі 40 мг за 40 хв. до їжі „за потребою” протягом всього курсу вертебротерапії (6-8 тиж.) з призначенням лікувальної фізкультури (6-8 місяців) за індивідуальною програмою, що зменшує частоту рецидивів захворювання до 5,0%.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При обстеженні хворих на ГЕРХ з атиповими та позастрвохідними проявами необхідно звертати увагу на наявність супутньої патології хребта, яка зумовлює більш глибоке ураження СО стравоходу, часто супроводжується наявністю кили СОД. При огляді пацієнтів слід звертати увагу на патологічні викривлення хребта в сагітальній та фронтальній площинах. Для діагностики захворювань хребта та виявлення травмуючих елементів необхідно використовувати рентгенографію, а для верифікації рентген-негативних патологічних змін – проводити МРТ або КТ.

2. Для об'єктивності діагностики ГЕРХ, контролю ефективності лікування слід застосовувати добовий езофаго-рН-моніторинг або експрес-метод езофаго-рН-моніторингу, використовуючи подані в роботі показники норми.

3. При виборі тактики лікування ГЕРХ з атиповими проявами перевагу необхідно надавати ППП, зокрема пантопразолу, який слід застосовувати у дозі 40 мг на добу за 40 хвилин до прийому їжі протягом 6-8 тижнів.

4. Призначення ланзопразолу зранку в дозі 30 мг один раз на добу є малоефективним, тому у пацієнтів з нічними проривами кислоти прийом ланзопразолу „за потребою” повинен вирішуватись індивідуально і обов'язково контролюватись за допомогою езофаго-рН-моніторингу.

5. Найбільш доцільно при лікуванні ГЕРХ з атиповими проявами поєднувати прийом пантопризолу в дозі 40 мг за 40 хв. до прийому їжі „за потребою” з вертебрологічними методами лікування протягом 6-8 тижнів з подальшим призначенням лікувальної фізкультури на 6-8 місяців за індивідуальною програмою в тренуючому режимі.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Колісник С.П. Вплив патологічних змін хребта на клінічний перебіг гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. – 2005. – №5. – С. 50-56.
2. Колісник С.П., Чернобровий В.М. Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба: актуальні питання сучасної діагностики, лікування та профілактики // *Сучасна гастроентерологія*. – 2006, – № 1(27). – С. 93-97. *Дисертанту належить виконання інформаційно-патентного пошуку, написання статті та підготовка її до друку.*
3. Мороз В.М., Колісник П.Ф., Колісник С.П., Хомовський В.В., Кравець Р.А. Механізм формування структурних змін у тканинах органів при патологічних імпульсаціях з сегментарних вегетативних анатомічних утворень // *Вісник наукових досліджень*. – 2006. – №3. – С.7-10. *Дисертанту належить фрагмент дослідження хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу при супутній патології хребта, статистична обробка отриманих результатів, підготовка статті до друку.*
4. Чернобровий В.М., Колісник С.П., Заїка С.В. Порівняльні дослідження показників добового езофаго-рН-моніторингу у практично здорових і хворих на ерозивну гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу // *Вісник Вінницького національного університету*. – 2006. – №1. – С. 119-122. *Дисертанту належить ідея дослідження, підбір хворих, виконання дослідження 20 хворим контрольної групи та 34 хворим на ерозивну ГЕРХ, статистична обробка отриманих результатів, написання та підготовка статті до друку.*
5. Колісник С.П. Вплив патології хребта на показники добового езофаго-рН-моніторингу // *Львівський медичний часопис*. – 2006. – № 2. – С. 88-93.
6. Колісник П.Ф., Чернобровий В.М., Колісник С.П. Вплив вертебрологічних методів лікування на моторну функцію органів травлення // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. – 2004. - № 2. – С. 159-162. *Дисертант виконував підбір хворих на ГЕРХ, виконання дослідження, статистичну обробку, приймав участь у написанні статті.*
7. Чернобровий В.М., Колісник С.П. Вивчення показників добового езофаго-рН-моніторингу у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу в динаміці лікування пантопризолом // *Гастроентерологія*. – Дніпропетровськ, 2006. – Вип.37. – С. 411-420. *Дисертанту належить інформаційно-патентний*

пошук, дослідження хворих, виконання обстежень, статистична обробка, написання статті та підготовка її до друку.

8. Чернобровий В.М., Вехбе М.А., Заїка С.В., Мелашенко С.Г., Колісник С.П., Коваль В.М., Клепко Л.С., Ольчедай В.М., Сірко В.О., Низькошапка С.М., Максимчук О.Ю. Актуальні питання клініко-ендоскопічної та функціональної діагностики гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби // Гастроентерологія. – Дніпропетровськ, 2006. – Вип.36. – С. 227-234. *Здобувачем проведено інформаційний пошук, підготовлено статтю до друку, виконано доповідь на III Українському конгресі гастроентерологів за темою дослідження.*

9. Колісник С.П., Чернобровий В.М. Проблеми лікування прокінетиками хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу (за даними добового езофаго-гастро-рН-моніторингу) // Проблеми військової охорони здоров'я. – 2006. – Вип.15. – С. 195-202. *Дисертанту належить ідея дослідження, підбір хворих, виконання дослідження, статистична обробка, написання статті та підготовка її до друку.*

10. Чернобровий В.М., Колісник С.П., Заїка С.В. Застосування багатогодинного езофаго-рН-моніторингу для амбулаторної діагностики та контролю лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби // Сучасні досягнення гастроентерології. – Харків, 2006. – С. 135-139. *Дисертанту належить ідея дослідження, підбір хворих, виконання дослідження, статистична обробка, написання статті, підготовка її до друку.*

11. Пат. 13105 А Україна, Кл. А61В10/00 Спосіб експрес-діагностики та контролю лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби / Чернобровий В.М., Колісник С.П., Заїка С.В. (Україна). – № 200508974; Заявл. 22.09.05; Опубл. 15.03.06, Бюл. №3. *Здобувачем проведено інформаційно-патентний пошук, набір клінічного матеріалу, апробація методики, статистична обробка результатів дослідження.*

12. Колісник С.П. Експрес-езофаго-рН-моніторинг стравоходу як спосіб діагностики гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби // Матер. VIII з'їзду Всеукраїнського лікарського товариства. – Івано-Франківськ, 2005. – С. 131.

13. Колісник С.П., Чернобровий В.В., Чернова І.В. Актуальні питання фармакотерапії гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та пептичних гастродуоденальних захворювань із застосуванням інгібіторів Н⁺-К⁺-АТФази // Матер. IX міжнародного медичного конгресу молодих учених. – Тернопіль, 2005. – С. 15. *Дисертанту належить фрагмент дослідження 15 хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу.*

14. Чернобровий В.М., Колісник С.П., Чернобровий В.В. Досвід застосування внутрішньо-порожнинного рН-моніторингу в загальній практиці – сімейній медицині // Міжнародний медичний журнал. Матер. II з'їзду лікарів загальної

(сімейної) практики України. – 2005. – С. 225. *Здобувачем проведено узагальнення результатів та підготовка тез до друку.*

15. Колісник С.П. Динаміка показників гастро-езофаго-рН-моніторингу при лікуванні гастроезофагеальної рефлюксної хвороби домперидоном // Матер. XI університетської науково-практичної конференції молодих вчених та фахівців. – Вінниця, 2005. – С. 35-36.

16. Колісник С.П. Підходи до вивчення нормальних показників добового езофаго-рН-моніторингу // Матер. II міжвузівської конференції молодих вчених. – Вінниця, 2005. – С. 82-83.

17. Чернобровий В.М., Мелашенко С.Г., Заїка С.В., Колісник С.П., Чернова І.В., Чернобровий В.В. Рациональне застосування інгібіторів Н⁺-К⁺-АТФази в гастроентерологічній практиці на основі принципів доказової медицини (за даними комп'ютерного езофаго-гастро-рН-моніторингу) // Матер. Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу „Ліки та життя”. – Київ, 2005. – С. 84. *Дисертанту належить фрагмент дослідження пантопразолотерапії у 15 хворих на гастроезофагеальну рефлюксну хворобу, підготовка роботи до друку.*

18. Колісник С.П. Вплив пантопразолотерапії на показники добового рН-моніторингу в динаміці лікування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби // Матер. науково-практичної конференції молодих вчених. – Харків, 2004. – С. 41-42.

19. Колісник П.Ф., Гуменюк І.П., Колісник С.П., Хомовський В.В. Патологія хребта як одна з причин резистентності терапевтичних захворювань до лікування // Матер. IV Української науково-практичної конференції з клінічної фармакології. – Вінниця, 2004. – С. 68-69. *Дисертанту належить виконання рН-метричних досліджень, участь у підготовці роботи до друку.*

20. Колісник С.П., Колісник П.Ф. Вертебротерапевтичний вплив на моторну функцію органів травлення // Матер. XV з'їзду терапевтів України. – Київ, 2004. – С. 56. *Дисертант виконав підбір хворих, фрагмент дослідження хворих з патологією стравоходу, статистичну обробку отриманих результатів.*

21. Колісник С.П., Колісник П.Ф. Вплив вертебологічних методів лікування на функціональний стан стравоходу та шлунка // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2004. – №1. – С. 51-52. *Дисертант виконав підбір хворих, фрагмент дослідження хворих з патологією стравоходу, статистичну обробку отриманих результатів.*

АНОТАЦІЯ

Колісник С.П. Особливості перебігу та лікування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби з атиповими проявами. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.36 – гастроентерологія. – Дніпропетровська державна медична академія, Інститут гастроентерології АМН України, Дніпропетровськ, 2006.

Дисертація присвячена вивченню особливостей діагностики та лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) з атиповими проявами. Розроблено показники норми добового езофаго-рН-моніторингу, апробовано та втілено в науково-практичну діяльність експрес-метод діагностики та контролю ефективності лікування ГЕРХ. Виявлено основні предиктори розвитку атипової симптоматики: ерозивні зміни слизової оболонки стравоходу, супутня кіла стравохідного отвору діафрагми та патологія хребта. Досліджено вплив патологічних змін хребта на клінічний перебіг, ендоскопічну картину та показники добового езофаго-рН-моніторингу у хворих на ГЕРХ з атиповими проявами. Досліджено ефективність домперидону, пантопразолу, лансопразолу, а також комбінації пантопразолу з домперидоном при лікуванні ГЕРХ з супутньою патологією хребта. Проведено порівняння фармакотерапії з вертебологічними методами лікування, оцінено віддалені наслідки цих методів терапії. Обґрунтовано застосування вертебологічних методів у поєднанні з прийомом пантопразолу в дозі 40 мг за потребою для збільшення ефективності лікування ГЕРХ з атиповими проявами.

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, атиповий перебіг, патологія хребта, езофаго-рН-моніторинг.

ÀÍÎÒÀÖÈÈ

Колесник С.П. Особенности диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с атипичными проявлениями. - Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.36 – гастроэнтерология. – Днепропетровская государственная медицинская академия, Институт гастроэнтерологии АМН Украины, Днепропетровск, 2006.

Диссертация посвящена изучению особенностей диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) с атипичным течением. В результате проведенного исследования разработаны показатели нормы суточного эзофаго-рН-мониторинга для отечественной компьютерной системы автоматической регистрации внутриполостного рН.

Разработан и внедрен в практику экспрес-метод диагностики и контроля эффективности лечения ГЭРБ, который позволяет всего за три часа провести исследование и с помощью уравнений регрессии достоверно прогнозировать изменения внутрипищеводного рН на протяжении суток. Эта методика

позволяет существенно повысить мощность клинико-диагностической лаборатории.

В работе выявлены основные предикторы возникновения атипичной симптоматики: эрозивные изменения слизистой оболочки (СО) пищевода, сопутствующая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ПОД), патология позвоночника. Доказано, что важной причиной развития бронхо-легочных проявлений ГЭРБ является сопутствующая грыжа ПОД ($p < 0,001$). С орофарингеальными и оториноларингологическими проявлениями ассоциированы эрозивные поражения СО пищевода ($p < 0,001$). Сопутствующая патология позвоночника является предиктором не только псевдокардиалгии ($p < 0,001$), но и всего спектра классических, атипичских и внепищеводных проявлений ГЭРБ ($p < 0,001$).

Исследовано влияние патологических изменений позвоночника на клиническое течение, эндоскопическую картину и показатели суточного эзофаго-рН-мониторинга у больных ГЭРБ. Патология позвоночника достоверно ассоциирована с эрозивными поражениями СО пищевода, возникновением грыжи ПОД ($p < 0,001$). Эрозивные поражения СО пищевода, грыжа ПОД, патология позвоночника, в совокупности, достоверно приводят к более тяжелому течению ГЭРБ за счет усиления рефлюксной активности (кислотный и щелочной компоненты), особенно в ночное время. Наличие *H. pylori* не влияет на течение ГЭРБ.

Исследована эффективность применения домперидона 10 мг 4 р/д за 20 минут до еды, пантопразола 40 мг за 40 минут до завтрака, лансопразола 30 мг за 40 минут до завтрака, а также комбинации пантопразола 40 мг за 40 минут до завтрака с домперидоном 10 мг 4р/д за 20 минут до еды при лечении ГЭРБ с сопутствующей патологией позвоночника. Наиболее оправданным (по сравнению с назначением домперидона, лансопразола и комбинации домперидона с пантопразолом) является применение пантопразола в дозе 40 мг за 40 минут до завтрака, что подтверждено не только высокой клинической эффективностью монотерапии данным препаратом, но и высоко достоверными изменениями показателей суточного эзофаго-рН-мониторинга. Атипичские проявления ГЭРБ были резистентными к фармакотерапии в большинстве случаев.

Проведено также сравнение эффективности фармакотерапии и вертебрологических методов лечения, оценены отдаленные результаты этих методов терапии. Через 4-6 недель после прекращения курсового лечения пантопразолом длительностью 6-8 недель наблюдалось повышение кислотности-пептической агрессивности рефлюксата в ночное время. Отдаленные результаты курсового вертебрологического лечения показали наибольшую эффективность в лечении атипичских проявлений ГЭРБ, а одновременный

прием пантопразола по требованию купировал интенсивность классических симптомов.

Обоснована тактика применения вертебрологических методов лечения в сочетании с приемом пантопразола в дозе 40 мг по требованию, которая позволяет значительно повысить эффективность лечения ГЭРБ с атипическими проявлениями.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, атипическое течение, патология позвоночника, эзофаго-рН-мониторинг.

SUMMARY

Koliesnik S.P. Peculiarities of diagnostics and treatment of gastroesophageal reflux disease with atypical manifestation. – Manuscript.

Dissertation for the scientific degree of a candidate of medical sciences by speciality 14.01.36 – gastroenterology. - Dnepropetrovsk state medical academy, Institute of gastroenterology of AMS of Ukraine, Dnepropetrovsk, 2006.

Dissertation is devoted to the study peculiarities of diagnostics and treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD) with atypical manifestation. It was developed normal indexes of 24-hour esophageal pH-monitoring. It was tested and improved an express-method of diagnostics and control of treatment of GERD. Main predictors of atypical manifestation were disclosed, such as erosions, hyatal hernia and concomitant vertebral pathology. The influence of pathological changes of spine on clinics, endoscopy changes and data of 24-hour esophageal-pH-monitoring in patients with GERD. The efficiency of domperidone 40 mg four times per day, pantoprazole 40 mg, lansoprazole 30 mg per day, and also combinations of pantoprazole 40 mg one time per day and domperidone 10 mg four times per day at the treatment of GERD with concomitant pathology of spine were explored. Comparing of pharmacotherapy and vertebrological methods of treatment was conducted, the remote consequences of these methods of therapy were appraised. It was grounded the application of vertebrological methods of treatment in combination with adopting on demand pantoprazole in the dose of 40 mg.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, atypical manifestation, pathology of spine, esophageal-pH-monitoring.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ГЕРХ	– гастроэзофагеальна рефлюксна хвороба
ІІІ	– інгібітори Н ⁺ -К ⁺ -АТФази
КТ	– комп'ютерна томографія
МРТ	– магнітно-резонансна томографія
НР	– <i>Helicobacter pylori</i>
СО	– слизова оболонка

- СОД – стравохідний отвір діафрагми
- УЗД – ультразвукове дослідження
- ФЕГДС – фіброезофагогастродуоденоскопія

КОЛІСНИК С. П.

**ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ
ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ
З АТИПОВИМИ ПРОЯВАМИ**

(Автореферат)

Підписано до друку 17.08.06 р. Формат 60Ч84/16.
Папір офсетний. Гарнітура Times New Roman
Умовн. друк. арк. 0,9. Наклад 120 прим. Зам. 1103.

Друкарня Вінницького національного
медичного університету ім. М. І. Пирогова
м. Вінниця, вул. Пирогова, 56