

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЛУГАНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ВИННИЧЕНКО**

**ЛЮДМИЛА БОГОЛЮБІВНА**

УДК 616.33-008.17-031:616.329-002-009.1-07-08 579.835.12

**ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА  
ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНУ РЕФЛЮКСНУ ХВОРОБУ ЗАЛЕЖНО  
ВІД КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНОГО ПЕРЕБІГУ**

14.01.02 - внутрішні хвороби

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Інституті терапії Академії медичних наук України

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор  
**БАБАК Олег Якович,**  
Інститут терапії Академії медичних наук України,  
відділ гастроентерології, завідувач відділу

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор  
**ГУБЕРГРІЦ Наталя Борисівна,**  
Донецький державний медичний університет  
ім. М. Горького Міністерства охорони здоров'я  
України,  
кафедра внутрішніх хвороб № 1,  
професор кафедри

доктор медичних наук, професор  
**РЕШЕТІЛОВ Юрій Іванович,**  
Запорізький державний медичний інститут  
удосконалення лікарів Міністерства охорони здоров'я України,  
кафедра гастроентерології, завідувач кафедри

**Провідна установа:** Національний медичний університет  
ім. О.О. Богомольця Міністерства охорони  
здоров'я України, кафедра госпітальної терапії №  
2 (м. Київ)

Захист дисертації відбудеться “10” жовтня 2003 року о 8<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради К 29. 600. 01 при Луганському державному медичному університеті Міністерства охорони здоров'я України (91045, м. Луганськ, кварт. 50- річчя Оборони Луганська, 1).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Луганського державного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України за адресою: 91045, м. Луганськ, кварт. 50- річчя Оборони Луганська, 1.

Автореферат розісланий “2” вересня 2003 року

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
доктор медичних наук, професор  
В.І.Коломієць

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Проблема гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) є однією із найбільш актуальних у сучасній гастроентерологічній науці та практиці (А.А. Шептулін та співавтори, 1998; О.Я. Бабак, Г.Д. Фадєєнко, 2000; А.С. Трухманов, 1997; С.N. Williams, 1998). Захворювання має високу поширеність, стійкий та швидко рецидивуючий після припинення лікування перебіг, погіршує якість життя пацієнтів (А.С. Свінціцький та співавтори, 1999; В.Т. Івашкін, 2000; V.F. Scott, 2000; В. Kaplan-Machlis et al., 1999). ГЕРХ нерідко діагностується на стадії розвитку ускладнень, що є причиною значних економічних та соціальних збитків (Л.І. Білхарц, 1998; M.D. Schwartz, 2002; S.J. Spechler, 2000).

Протягом останніх 30 років поширеність ГЕРХ зросла більш ніж у два рази (А. Sonnenberg, Н.В. El-Serag, 1999). За даними епідеміологічних спостережень близько 20-40 % дорослого населення страждає на рефлюксну хворобу (О.Я. Бабак, Г.Д. Фадєєнко, 2000), а її морфологічні ознаки під час ендоскопічного дослідження виявляють у 12-16 % пацієнтів із диспепсіями (В.Т. Івашкін, А.А. Шептулін, А.С. Трухманов, 2002). Проте дійсну поширеність хвороби встановити важко через варіабельність її клінічних проявів, з одного боку (J.J. Ofman et al., 2001; D. Castell, 1999), і недостатню реєстрацією з іншого (В.Г. Передерій, 2000). Про серйозність цього захворювання свідчить ускладнений перебіг, характерними ознаками якого є пептичні виразки (у 2-7 %), кровотечі (у 1 %), стриктури стравоходу (у 4-8 %) та стравохід Баррета (у 10 % хворих на рефлюкс-езофагіт та у 0,4 % усього населення) (Э.М. Нейко, 2002; А.С. Трухманов, 1999; Ю.В. Линевський., К.Ю. Линевська, 2002; G.W. Falk, 1999).

Патогенез захворювання є багатофакторним, але дотепер залишається нез'ясованим взаємозв'язок між ГЕРХ та *Helicobacter pylori* (НР) інфекцією. В багатьох країнах Західної Європи і Північної Америки зафіксовано зменшення в декілька разів числа рецидивів НР-індукованих пептичних виразок та їх ускладнень – перфорацій і кровотеч (А. Sonnenberg, Н.В. El-Serag, 1999). В той же час спостерігається значне зростання кількості захворювань на рак кардіального відділу шлунка і різні хвороби стравоходу у НР-негативних пацієнтів (НР (-) (D. Graham, 1997). Це стало приводом висунення припущення про захисну роль НР у розвитку ГЕРХ (J.P. Gisbert et al., 1999; J. Labenz, P. Malfertheiner, 1997). Але не всі дослідники підтримують таку точку зору (D. Voixeda et al., 1995; B.F. Werdmuller, R.J. Loffeld, 1997; P. Malfertheiner et al., 2002.). Тому погляд на цю проблему

досить суперечливий і питання взаємозв'язку між ГЕРХ та НР й досі є предметом наукових дискусій.

Відсутність єдиної думки породжує різнобічні підходи до лікування ГЕРХ асоційованої із НР інфекцією. Клініцисти стоять перед дилемою: проводити чи ні ерадикаційну терапію. Кількість робіт, присвячених цій проблемі, в нашій країні обмежена (В.І. Вдовиченко, М.А. Бичков, 2002; О.В. Решетніков, 2002), що спонукало нас до її поглибленого вивчення в зарубіжній літературі. У переважній більшості вітчизняних робіт показана лише клінічна ефективність окремих препаратів на перебіг ГЕРХ (Н.В. Харченко, 2001; І.І. Дегтярьова та співавтори, 2001; С.М. Ткач та співавтори, 2001; Ю.І. Решетілов та співавтори, 1998; Н.Б. Губергріц, 2000). Більшість зарубіжних робіт направлені на вивчення виникнення симптомів ГЕРХ внаслідок ерадикаційної терапії у хворих на пептичну виразку (J. Labenz et al., 1997; G. Tougas et al., 1997; G.N. Tytgat, 1999; С.А. Fallone et al., 2000; J. Dent, 2001). Лише незначна кількість таких досліджень адресовані вивченню взаємодії НР інфекції з первинною ГЕРХ (Т. Koike et al., 2001; R.M. Genta, 2002; J.C.Y. Wu et al., 2002). Проте в цих роботах недостатньо уваги приділялося вивченню різниці в перебігу ГЕРХ залежно від поширеності НР-індукованих гастритів і, відповідно, впливу ерадикаційної терапії з урахуванням цього фактора.

Таким чином, у зв'язку з досить високою поширеністю даного захворювання, тенденцією до росту, особливо серед працездатного населення, частими рецидивами патологічного процесу, що погіршує якість життя пацієнтів, тяжкістю можливих ускладнень, відсутністю єдиної точки зору на лікування хвороби в поєднанні із НР-інфекцією, а також відсутністю чітких критеріїв для тривалого, протягом року, лікування антисекреторними препаратами дозволяє нам розглядати ГЕРХ як найбільш актуальну проблему гастроентерології.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Тема дисертації є частиною науково-дослідної роботи відділу гастроентерології Інституту терапії АМН України “Розробити диференційовану терапію захворювань шлунка та дванадцятипалої кишки, що асоціюють з різними штамми *Helicobacter pylori* на підставі вивчення їх мікробіологічної характеристики та особливостей клініко-морфологічних проявів вказаних захворювань” (шифр теми 01/99, номер державної реєстрації 0101U000132) та “Розробити нові підходи до антигелікобактерної терапії з використанням пробіотиків на підставі вивчення ролі мікробіоценозу кишечника у клінічних і морфологічних проявах хронічного гастриту В і виразкової хвороби

дванадцятипалої кишки” (шифр теми 02/02, номер державної реєстрації 0102U001827).

**Мета і задачі дослідження.** Метою дисертації є розробка диференційованого лікування ГЕРХ з урахуванням інфікованості НР та заходів профілактики рецидиву захворювання. Відповідно до поставленої мети були визначені такі задачі дослідження:

1. Оцінити клініко-морфологічні прояви захворювання залежно від статі, віку хворого, тривалості хвороби, наявності грижі стравохідного отвору діафрагми (ГСОД); простежити зв'язок між тяжкістю перебігу ГЕРХ та вираженістю і поширеністю НР-індукованого гастриту.

2. Виявити особливості клініко-морфологічного перебігу ГЕРХ асоційованою із НР інфекцією.

3. Оцінити ефективність ерадикаційної терапії на перебіг ГЕРХ залежно від поширеності НР-індукованого гастриту.

4. Дослідити фактори, які впливають на рецидивний перебіг ГЕРХ протягом року спостереження

5. Розробити диференційоване лікування на основі отриманих результатів та заходи профілактики рецидиву захворювання.

**Об'єкт дослідження** – патогенез та лікування ГЕРХ в залежності від клініко-морфологічного перебігу.

**Предмет дослідження** – клінічні прояви, морфологічні зміни СО стравоходу та шлунка, показники функціонального стану стравоходу та шлунка у хворих на ГЕРХ в залежності від фактору інфікованості *Helicobacter pylori*, поширеності НР-індукованого хронічного гастриту, наявності ГСОД; обґрунтування підходів до лікування в залежності від отриманих результатів.

**Методи дослідження** – загальноприйняті методи клінічного та лабораторного обстеження, рентгенографія стравоходу та шлунка, фіброезофагогастроуденоскопія (ФЕГДС) з множинною біопсією СО тіла та антрального відділу шлунка, гістологічне дослідження біоптатів СО шлунка, діагностика НР (швидкий уреазний тест та морфологічний метод); експрес-метод рН-метрії шлунка, тривала внутрішньопорожнинна рН-метрія стравоходу; статистичні (вивчення середніх і їхніх помилок, вірогідності, кореляційних зв'язків).

**Наукова новизна одержаних результатів.** Результати роботи розширюють та поглиблюють розуміння суті патогенетичних ланок захворювання в залежності від клініко-морфологічних варіантів перебігу. Вперше цілеспрямовано досліджені клінічні, ендоскопічні, гістоморфологічні та рН-метричні прояви ГЕРХ залежно від інфікованості

Н. Руюгі. Доведено, що інфіковані та неінфіковані хворі на ГЕРХ мають майже однакові клінічні характеристики, але вони суттєво відрізняються за ступенем тяжкості і поширеністю хронічного гастриту. У свою чергу, поширеність НР-індукованого хронічного гастриту впливає на тяжкість перебігу ГЕРХ.

Вперше доведена необхідність проведення ерадикаційної терапії у всіх НР-інфікованих хворих на ГЕРХ. При цьому встановлено, що хворі з предомінантним антральним гастритом мають найкращі результати щодо загоєння РЕ на кінець року спостереження після проведення ерадикації. Інфіковані хворі з предомінантним гастритом тіла шлунка позитивних результатів від проведення ерадикації стосовно ліквідації симптомів ГЕРХ не мають, але вони мають значні зрушення в активності (щодо її зменшення) та інтенсивності хронічного гастриту і ступені атрофічних змін у слизовій оболонці шлунка, що є більш суттєвим фактором у порівнянні із РЕ, які хоч і залишаються на кінець року, проте мають більш легкий ступінь тяжкості, якщо немає супутньої ГСОД.

Новим є встановлення прогностичних факторів рецидивного перебігу ГЕРХ протягом року, таких як недостатня відповідь на початкову антисекреторну терапію (протягом двох місяців) і наявність ГСОД. Розроблено диференційоване лікування ГЕРХ залежно від поширеності НР-індукованого гастриту. Чітко виділені категорії хворих на ГЕРХ, які потребують постійної підтримуючої терапії протягом року.

**Практичне значення одержаних результатів.** Запропонований алгоритм діагностики ГЕРХ та розроблені рекомендації по оптимізації лікування захворювання з урахуванням інфікованості НР, поширеності НР-індукованого гастриту, наявності ГСОД впроваджені в практику роботи терапевтичного та поліклінічного відділень 1-ї та 4-ї міських лікарень, гастроентерологічних та поліклінічних відділень 5-ї міської та обласної лікарень м. Суми, 5-ї міської лікарні м. Полтави, відділу гастроентерології Інституту терапії АМН України (м. Харків). Матеріали дисертації впроваджені до педагогічного процесу медичного факультету Сумського державного університету, Харківського та Луганського медичних університетів.

**Особистий внесок здобувача.** Представлені в роботі матеріали є особистим внеском автора в проблему ГЕРХ. Патентно-інформаційний пошук, огляд літератури, підбір та обробка фактичного матеріалу, розподіл хворих на групи, теоретичне обґрунтування, підготовка до друку отриманих результатів дослідження і практичне їх використання, статистична обробка матеріалу виконані автором самостійно. Безпосередньо налагоджено проведення амбулаторного тривалого рН-моніторингу стравоходу.

**Апробація результатів дисертації.** Результати дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на підсумкових науково-практичних конференціях професорсько-викладацького складу медичного факультету Сумського державного університету у квітні 2000, 2001, 2002 та 2003 років, на республіканських науково-практичних конференціях: “Досягнення і перспективи розвитку у клініці внутрішніх хвороб” (м. Харків, 20-21 вересня 2001 року) та “Гастроентерологія ХХІ століття: теперішнє і майбутнє” (м. Харків, 14-15 березня 2002 року); на всеукраїнській науково-практичній конференції, присвяченій 10-річчю медичного факультету Сумського державного університету “Актуальні питання теоретичної та практичної медицини” (м. Суми, 20 вересня 2002 року); обласній науково-практичній конференції “Актуальні питання діагностики та лікування органів травлення” (м. Суми, 18 червня 2003 року). Дисертація апробована на засіданні вченої ради Інституту терапії Академії медичних наук України.

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових праць, з яких 8 – у наукових журналах, 7 – у збірниках наукових праць, матеріалах і тезах конференцій, у тому числі 10 робіт опубліковані у фахових виданнях, визначених ВАК України (з них 9 робіт одноосібні).

**Обсяг та структура дисертації.** Матеріали дисертації викладені на 146 сторінках машинописного тексту. Дисертація складається із вступу, огляду літератури, трьох розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій і списку використаних літературних джерел, серед них 104 праці кирилицею та 182 латиною, що складає 28 сторінок. Робота ілюстрована 48 таблицями, 26 рисунками та двома випадками із практики.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ ДИСЕРТАЦІЇ

**Матеріали і методи дослідження.** Для вирішення поставлених задач були проведені клініко-лабораторне та інструментальне обстеження 144 осіб. Зі 124 хворих на GERX – 79 чоловіків (63,7 %) і 45 жінок (36,3 %) віком від 17 до 69 років. Групу контролю склали 20 практично здорових пацієнтів, відібрані за віком та статтю.

Діагноз захворювання верифікований за допомогою клінічного обстеження хворих, проведення діагностичної ендоскопії стравоходу та шлунка, з одночасним взяттям біопсійного матеріалу для ідентифікації гелікобактеріозу та встановлення ступеня тяжкості та активності хронічного гастриту. Рентгенологічне дослідження стравоходу проводили з контрастуванням його водною суспензією сульфату барію. Шлункову кислотність вивчали експрес-методом інтрагастральної рН-метрії шлунка.

Методом використання тривалої комп'ютерної внутрішньопорожнинної рН-метрії стравоходу визначали показники кислотної експозиції. Крім перелічених методів дослідження, усім хворим на ГЕРХ призначали загальноприйняті клінічні методи дослідження крові, сечі та калу, біохімічний аналіз крові (білок та його фракції, АЛТ, АСТ, тимолову пробу, сулемовий титр, білірубін, холестерин), ЕКГ. Інші дослідження (ультрасонографія органів черевної порожнини тощо) виконувалися за потребою.

Алгоритм діагностики ГЕРХ починався з діагнозу “Диспепсія”, який після використання анкетного опитування пацієнтів розробленого Карлсоном-Дентом (1996) і рекомендованого О.Я. Бабаком та Г.Д. Фадєєнко (2000), з метою стандартизації діагностичного процесу щодо провідного клінічного симптому – печії, трансформувався у відповідну нозологічну одиницю. Крім печії та регургітації встановлювали факт існування інших симптомів ГЕРХ, таких як біль за грудиною, в епігастрії, дисфагія, схильність до порушення випорожнення стула, а також наявність позастравохідних проявів захворювання (кашлю, захриплості голосу, нападів задухи, тощо). Вивчали також вплив симптому печії на загальний стан пацієнта. Враховували анамнестичні дані, давність захворювання, кратність рецидивів, спадковий анамнез.

За тривалістю перебігу майже половина хворих на ГЕРХ (45,2 %) страждали від одного до п'яти років, 28,2 % пацієнтів мали термін захворювання до одного року і 26,6 % – від п'яти до десяти років. 32 % опитуваних, особливо з ендоскопічно підтвердженим ерозивним езофагітом мали в сім'ї батьків із виразковим анамнезом, з локалізацією виразок у шлунку та дванадцятипалій кишці.

Показник кислотності базального шлункового секрету вивчали вздовж шлунка – “по глибині” (експрес-методика) з реєстрацією рН в накопичувачі АГ 1Д-02 та наступним комп'ютерним аналізом отриманої інформації (В.Н. Чорнобровий, 1999). Тривалий рН-моніторинг стравоходу проводили за допомогою комп'ютерної системи аналізу внутрішньопорожнинного рН стравоходу та шлунка (В.М. Чорнобровий та співавтори, 1998). Патологічний рефлюкс діагностувався за відхиленням хоч одного з показників від нормальних величин.

Рентгенологічне дослідження стравоходу та шлунка для виявлення грижі стравохідного отвору діафрагми (ГСОД) проводили у вертикальному та горизонтальному положеннях хворого.

Фіброезофагогастро-дуоденоскопію (ФЕГДС) здійснювали апаратом фірми Olympus GIF Q10 з біопсією слизової оболонки фундального та



антрального відділів шлунка. ГСОД ендоскопічним методом встановлювали за критеріями Т.А. Логінова (1990). Гістологічну оцінку препаратів слизової оболонки шлунка (СОШ) проводили за шкалою Діксона (Л.Й. Аруїн та співавтори, 1998). НР визначали двома методами: швидким уреазним тестом та з допомогою фарбування гістологічних зразків за методом Гімзи.

Розподіл хворих залежно від тяжкості клінічного перебігу захворювання відбувався згідно із Лос-Анджелеською класифікацією рефлюкс-езофагітів (РЕ) (1998). Згідно з цією класифікацією 46 % хворих на ГЕРХ мали РЕ А ступеня, 29 % – РЕ В ступеня, 9,7 % – РЕ С ступеня, 15,3 % осіб ознак РЕ не мали – ендоскопічнонегативні хворі.

Досліджувані пацієнти були розділені згідно з НР статусом: 74 (59,7 %) особи були інфікованими – НР (+) та 50 (40,3 %) – неінфікованими – НР (-). Інфіковані хворі поділені на дві підгрупи: ті, яким була проведена антигелікобактерна терапія (40 осіб) і ті, яким вона не проводилася (34 особи).

Лікування проводилося в три етапи: 1) ерадикаційна терапія протягом семи діб; 2) подальше лікування протягом двох місяців рабепразолом; 3) нагляд за хворими протягом року з проведенням постійного або переривчатого лікування рабепразолом у разі рецидиву захворювання.

У разі порушення кінетики верхніх відділів травного тракту (ознаки неспроможності нижнього стравохідного сфінктера, дуоденогастрального рефлюксу) усім хворим додатково призначався прокінетик – домперідон по 10 мг три рази на добу протягом двох місяців.

Антигелікобактерна терапія проводилася за такою схемою: субцитрат вісмуту (де-нол – “Яманучі Юроп”) по 120 мг чотири рази на добу + амоксицилін (оспамокс – “Біохемі”) по 1000 мг двічі на добу + кларитроміцин (клацид – “Санофі”) по 500 мг двічі на добу + рабепразол (паріет – “Янсен-Сілаг”) по 20 мг два рази на добу.

Критеріями оцінки ефективності лікування були:

- клінічна ремісія (відсоток хворих з відсутністю симптомів хвороби);
- покращення ендоскопічної картини стравоходу за даними ФЕГДС (відсоток хворих з відсутністю запальних змін у стравоході);
- дані тривалого рН-моніторингу стравоходу (нормалізація основних показників дослідження).

Статистичний аналіз отриманих даних проводився із застосуванням t-критерію достовірності різниці Ст'юдента та ступеня достовірності (p) на персональному комп'ютері з використанням програми Microsoft Excel 98 (С.Н. Лапач, 2000). Достовірними вважали зміни при  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** Аналіз клінічних даних хворих на ГЕРХ показав, що захворювання частіше спостерігається у чоловіків (64 % проти 36 % у жінок,  $p < 0,01$ ). Дослідження співвідношення хворих у різних вікових групах виявило те, що максимальна кількість хворих чоловіків припадає на найбільш працездатний вік – 30-50 років. Питома вага хворих на ГЕРХ жінок різко збільшується після 40 років. Чисельність хворих на ГЕРХ значно зменшується після 50 років у чоловіків, але майже не змінюється у жінок.

Основним клінічним симптомом у досліджуваних пацієнтів є печія різної інтенсивності та частоти. Симптом печії частіше виникав після вживання їжі (79,6 %). Лише у 28,6 % хворих печія виникала у горизонтальному положенні (в т.ч. вночі у 25,5 %). 60 % хворих з нічною печією вказували на втрату або погіршення працездатності наступного дня.

Печія частіше спостерігалася у жінок (84,4 % проти 75,9 %,  $p < 0,05$ ), тоді як регургітація кислим – у чоловіків (55,7 % проти 40,0 %,  $p < 0,05$ ). Екстраезофагеальні прояви захворювання (кашель, захриплість голосу, біль у навколосерцевій ділянці) не залежали від статі, але їх частота збільшувалася через кожні 20 років в 1,3-1,4 рази.

Чоловікам притаманний більш тяжкий перебіг захворювання, оскільки питома вага РЕ В та С ступенів складає 46,8 %, тоді як у жінок цей показник майже в два рази менший і відповідно має значення 24,4 % ( $p < 0,01$ ). Питома вага ерозивних езофагітів зростає після 40 років у чоловіків та 50 років у жінок.

Тяжкість перебігу захворювання не залежить від його тривалості та наявності ГСОД, яка має місце у 42% хворих і статистично частіше спостерігається у осіб старших від 50 років (61,8 % в порівнянні з 34,4 % у осіб до 50 років,  $p < 0,01$ ).

Аналіз гістоморфологічного дослідження СОШ показав, що зі збільшенням ступеня тяжкості ГЕРХ зменшується вираженість та активність хронічного гастриту тіла шлунка, тоді як у хворих із хронічним гастритом антрального відділу такої залежності не простежено.

Проведення тривалого рН-моніторингу стравоходу у хворих на ГЕРХ показало, що найбільш чутливими показниками цього дослідження є відсоток часу протягом якого рН у стравоході менший від 4. Інші показники: загальна кількість епізодів рефлюксу, кількість епізодів з тривалістю  $> 5$  хв., найбільш тривалий епізод рефлюксу були достовірно вищими у хворих на РЕ і прямо корелювали з тяжкістю перебігу хвороби. У ендоскопічно-негативних хворих на ГЕРХ епізоди рефлюксу з  $pH < 4$  частіше виникали у вертикальному положенні та після вживання їжі. Епізоди

рефлюксу з тривалістю >5 хвилин більш частими були в горизонтальному положенні, тоді як найбільш тривалий епізод рефлюксу зареєстрований після вживання їжі.

Порівняння клінічної картини обох підгруп – НР (+) та НР (-) хворих на ГЕРХ показало, що обидві мають майже однакові клінічні характеристики. Питома вага таких симптомів як печія та дисфагія дещо переважали в групі хворих, які не були інфікованими (82,0 % і 20,0 % проти 77,0 % і 16,2 % у інфікованих відповідно). Біль за грудиною та в епігастрії частіше спостерігався у НР (+) хворих (24,3 % та 51,3 % проти 20,0 % та 38,0 % у неінфікованих). Але ця різниця в ознаках не була достовірною ( $p>0,05$ ).

Серед інфікованих хворих переважали особи, у яких ендоскопічних проявів РЕ не виявлено (17,6 % проти 12,0 % у неінфікованих). Питома вага РЕ переважає в групі НР (-) пацієнтів (88,0 % проти 82,4 % у НР (+), але ця різниця теж була статистично недостовірною ( $p>0,05$ ).

У хворих обох груп з однаковою частотою спостерігалися і недостатність нижнього стравохідного сфінктера (НСС) і пролапс СОШ у стравохід.

Результати ендоскопічного дослідження шлунка достовірно відрізнялися у НР (+) та НР (-) хворих на ГЕРХ. Різниця спостерігалася як за поширеністю і вираженістю хронічного гастриту, так і за ступенем його активності. Всі інфіковані хворі на ГЕРХ мали прояви хронічного гастриту як у тілі шлунка, так і в антральному відділі, причому у 63,5 % осіб спостерігався предомінантний антральний гастрит, у 29,7 % – пангастрит і у 6,8 % хворих гастрит з переважним ураженням тіла шлунка. У НР (-) хворих на ГЕРХ хронічний гастрит констатований лише у 56 % осіб, серед яких предомінантний антральний гастрит мали 46 % пацієнтів, що значно нижче порівняно із інфікованими хворими ( $p<0,05$ ), пангастрит лише у 10 % хворих. Простежено тісний зв'язок між поширеністю хронічного гастриту у інфікованих пацієнтів і тяжкістю перебігу ГЕРХ. Хворі з предомінантним гастритом тіла шлунка (п'ять осіб) мали ГЕРХ без ураження СОС (три особи) або ж легкий ступінь РЕ (дві особи). Для пангастриту теж не характерні тяжкі форми РЕ (РЕ 0 – у восьми осіб, РЕ А– у десяти, РЕ В – у чотирьох), предомінантний антральний гастрит однаковою мірою асоціював із РЕ різних ступенів тяжкості. У неінфікованих хворих такої залежності не простежено.

У кожного інфікованого хворого хронічний гастрит був активним з тим чи іншим ступенем вираженості (в антральному відділі – 1-й ступінь активності у 45 (60,8 %), 2-й ступінь – у 21 (28,4 %), 3-й ступінь – у 8

(10,8 %) осіб; у тілі шлунка – 1-й, 2-й та 3-й ступені активності були у 20 (27,0 %), 18 (24,0 %) та 9 (12,2 %) осіб відповідно), тоді як у жодного із неінфікованого проявів активності не відмічено. Ступінь хронічного запалення і ступінь вираженості атрофії у НР (+) осіб був значно вищим порівняно із НР (-). Так, 3-й, 2-й та 1-й ступені хронічного запалення в антральному відділі мали відповідно 20 (27,0 %), 50 (67,6 %) та четверо (5,4 %) НР (+) хворих на ГЕРХ, тоді як аналогічні показники у НР (-) хворих були такими: 3-й ступінь у одного (2 %), 2-й ступінь у 10 (20,0 %), 1-й у 17 (34,0 %) осіб. У тілі шлунка 3-й ступінь хронічного гастриту спостерігався у 15 (20,3 %), 2-й у 33 (44,6 %), 1-й у 26 (35,1 %) інфікованих осіб. У неінфікованих лише троє (6 %) та вісім (16 %) хворих мали 2-й та 1-й ступені вираженості хронічного запалення в тілі шлунка. Ступінь вираженості атрофії також був значно вищим у інфікованих хворих на ГЕРХ порівняно з неінфікованими. Інфіковані хворі також мають досить високу частоту інтестинальної метаплазії, особливо в антральному відділі (19-25,7 %). Серед неінфікованих хворих ознаки інтестинальної метаплазії були відсутніми в обох відділах шлунка.

Статистично ніякої різниці не було виявлено між інфікованими та неінфікованими хворими на ГЕРХ як в основних показниках тривалого рН-моніторингу, так і в показниках базального рН шлункового соку.

Антигелікобактерна терапія з використанням четвертої схеми (рабепразол + амоксицилін + кларитроміцин + субцитрат вісмуту) мала успіх у 92,5 % (37 із 40) інфікованих пацієнтів – НР (Er).

На кінець року найкращий клініко-ендоскопічний результат (відсутність клінічних і ендоскопічних проявів ГЕРХ) ми отримали у НР (-) пацієнтів (72 %). Подібний результат за відсутністю ендоскопічних проявів ГЕРХ ми спостерігали в групі пацієнтів з проведеною ерадикаційною терапією. В цій групі 70,3 % хворих ендоскопічних проявів РЕ не мали. Але в НР (Er) групі залишалися 8,1 % пацієнтів, які мали ерозивні зміни у стравоході за Лос-Анджелеською класифікацією В ступеня, тоді як у пацієнтів двох інших груп РЕ, які залишалися на кінець року, були лише А ступеня. У хворих без проведеної ерадикаційної терапії на кінець року кількість осіб з відсутністю ендоскопічних проявів ГЕРХ склала 59,5 %. Отже статистичної різниці у загоєнні РЕ у досліджуваних групах ми не виявили.

Через 12 місяців також не було відмічено статистично суттєвої різниці як у показниках базального рН шлункового соку, так і в основних показниках тривалого рН-моніторингу. Проте в групі з проведеною ерадикаційною терапією значення середнього рН базального шлункового

соку було дещо вищим в порівнянні із НР (+) і НР (-) пацієнтами (1,86 проти 1,60 та 1,74).

На кінець року як у хворих на ГЕРХ з проведеною ерадикаційною терапією, так і у тих, кому вона не проводилася, спостерігалось значне скорочення загального часу з  $\text{pH} < 4$  у стравоході. Достовірно зменшилося число рефлюксних епізодів з тривалістю  $> 5$  хв., ( $p < 0,05$ ), але загальна кількість епізодів рефлюксу змінилася несуттєво ( $p > 0,05$ ) у пацієнтів з попередніми ендоскопічно негативними формами ГЕРХ, а також зменшилася у тих, хто мав рефлюкс-езофагіт ( $p < 0,05$ ). НР (-) пацієнти мали подібні результати. Отже через 12 місяців не було суттєвої різниці між показниками в досліджуваних групах.

Ерадикаційна терапія сприяла значному зменшенню як активності, так і інтенсивності хронічного гастриту в тілі та антральному відділах шлунка через 12 місяців. Активне запалення повністю зникло в тілі шлунка і слабкий ступінь запалення залишався лише у 8 % осіб в антральному відділі. Ступінь хронічного гастриту у більшості хворих після ерадикації був мінімальним (у 73 % осіб в антральному відділі та у 89 % – у тілі шлунка). Прояви інтестинальної метаплазії та атрофії не зникли через 12 місяців після ерадикації, але ступінь атрофії став значно нижчим.

У групі хворих на ГЕРХ без ерадикаційної терапії інтенсивність та активність хронічного запалення в обох відділах шлунка залишалися майже незмінними протягом всього досліджуваного періоду. Атрофія в тілі шлунка збільшилася з 8 % до 11 %. Також у однієї особи цієї групи відмічена інтестинальна метаплазія слабого ступеня в тілі. Вказані зміни відбулись за рахунок трьох пацієнтів, які знаходилися на постійній підтримуючій терапії з використанням рабепразолу протягом року. На базовій лінії всі три пацієнти мали тяжкий антральний гастрит, тоді як гастрит тіла шлунка у двох із них був тяжким і у одного помірним. Жоден із цих пацієнтів не мав гастральної атрофії та метаплазії.

В групі НР (-) хворих на ГЕРХ тяжкість хронічного гастриту і ступінь атрофії залишалися незмінними під кінець досліджуваного періоду.

При співставленні даних ендоскопії стравоходу і шлунка спостерігався зв'язок між поширеністю хронічного гастриту і реакцією на проведення ерадикаційної терапії. Хворі з переважним антральним гастритом мали найкращу реакцію (щодо загоєння езофагітів) на ерадикаційну терапію в кінці року спостереження, оскільки 82,6 % пацієнтів ендоскопічних проявів рефлюкс-езофагіту не мали. В групі НР (+) хворих з домінуючим антральним гастритом без проведення ерадикаційної терапії в кінці року спостереження проявів РЕ не мали лише 41,7 % осіб ( $p < 0,05$ ). Наявність

пангастриту призводила лише до незначного покращення в перебігу ГЕРХ після проведення ерадикаційної терапії ( $p > 0,05$ ). Прояви РЕ були відсутніми в кінці року у 63,6 % пацієнтів, тоді як у групі хворих без ерадикації цей показник склав 54,5 %. Хворі з переважним гастритом тіла шлунка позитивної динаміки від проведення ерадикаційної терапії щодо загоєння РЕ не мали, оскільки у всіх хворих залишались РЕ протягом року спостереження. При наявності супутньої ГСОД перебіг у таких хворих навіть погіршувався, що виявлялося у посиленні ступеня тяжкості РЕ. Усі хворі на ГЕРХ з предомінантним гастритом тіла шлунка без ерадикації проявів РЕ в кінці року спостереження не мали. Проте хворі з проведеною ерадикацією мають значні зрушення в перебігу гастритів (зменшення ступеня активності та інтенсивності хронічного гастриту і ступеня атрофічних змін), що є клінічно більш важливим фактором порівняно із ГЕРХ симптомами, які залишаються слабо вираженими при відсутності ГСОД. Враховуючи й на те, що в групі НР (+) хворих є такі, які потребують довготривалої терапії інгібіторами протонної помпи, що може бути причиною посилення ступеня тяжкості гастриту тіла шлунка з можливою атрофією та інтестинальною метаплазією, стає зрозумілим необхідність проведення ерадикаційної терапії усім НР (+) хворим на ГЕРХ.

Спостереження за перебігом хвороби протягом року показало зв'язок між частотою рецидивів та реакцією на початок лікування. Більшість пацієнтів, у яких симптоми хвороби зникали протягом двох тижнів початкової терапії, не мали рецидивів взагалі або ж мали лише один рецидив. Ті, у яких симптоми хвороби зникали лише через чотири і вісім тижнів, мали частіші рецидиви ( $p < 0,05$ ). Отже прогностичними факторами рецидивного перебігу ГЕРХ, за нашими даними, є недостатня позитивна динаміка на початок лікування. А це, на нашу думку, залежало від наявності ГСОД. Серед тих, хто мав три рецидиви захворювання і недостатню реакцію на проведене лікування, 50 % і 90 % осіб відповідно мали ГСОД. Саме ці хворі після ерадикації потребують підвищення доз антисекреторних препаратів і постійної підтримуючої терапії.

Наші дослідження показали, що більшість хворих на рефлюксну хворобу не мають рецидивів взагалі (40,3 %), або ж мають один рецидив (29,8 %) і саме вони є кандидатами для проведення переривчатого лікування "за потребою". Пацієнти, які мають часті рецидиви, потребують довготривалої безперервної підтримуючої терапії.

## ВИСНОВКИ

1. У дисертації наведено теоретичне узагальнення і запропоновано нове вирішення наукової задачі підвищення ефективності лікування ГЕРХ шляхом його призначення в залежності від різних варіантів клініко-морфологічного перебігу.

2. Чоловікам порівняно із жінками притаманний більш тяжкий перебіг захворювання. Питома вага РЕ В та С ступенів збільшується після 40 років у чоловіків та після 50 років у жінок. Тяжкість перебігу ГЕРХ не залежить від тривалості хвороби, наявності ГСОД. Питома вага хворих з ГСОД статистично більша у осіб старших від 50 років. Відмічена пряма кореляція тяжкості перебігу ГЕРХ із величинами основних показників тривалого рН-моніторингу стравоходу.

3. НР (+) та НР (-) хворі на ГЕРХ мають майже однакові клінічні характеристики і тяжкість перебігу у них хвороби статистично не відрізняється. Проте у інфікованих і неінфікованих хворих статистично відрізняються вираженість і поширеність супутнього хронічного гастриту. Усі інфіковані хворі (100 %) мають прояви хронічного гастриту, активність якого в антральному відділі переважно 1-го (60,8 %) та 2-го (28,4 %) ступенів. У тілі шлунка у 63,5 % осіб був активний гастрит (1-й ступінь – у 27,0 %, 2-й у 24,3 %, 3-й у 12,2 %) і у 36,5 % хворих неактивний. У неінфікованих хворих прояви хронічного гастриту спостерігаються лише в 56 % пацієнтів без проявів активності.

4. Простежено зв'язок між поширеністю хронічного гастриту у інфікованих пацієнтів і тяжкістю перебігу ГЕРХ. НР (+) хворі на ГЕРХ із предомінантним гастритом тіла шлунка ендоскопічних проявів РЕ не мають взагалі (60 %), або ж мають лише прояви РЕ А (40 %). Для пангастриту тяжкі форми РЕ теж не характерні (РЕ 0, А 81 %, РЕ В та С 18 %). Предомінантний антральний гастрит однаковою мірою спостерігається у хворих на РЕ 0, А (49 %) та РЕ В, С (51 %). У НР (-) осіб такої закономірності не простежено.

5. Ерадикаційна терапія має виражений ефект у хворих на ГЕРХ з предомінантним антральним гастритом і лише незначний – у хворих з пангастритом. Супутня ГСОД обтяжує післяерадикаційний перебіг ГЕРХ, що потребує підвищення доз антисекреторних препаратів.

6. Після припинення антисекреторної терапії у інфікованих хворих на ГЕРХ – рецидив хвороби виникає в середньому на два місяці раніше в порівнянні з неінфікованими і тими, яким проведена ерадикаційна терапія. Прогностичними факторами рецидивного перебігу ГЕРХ є недостатня реакція на початок лікування та супутня ГСОД.

7. Вибір тактики лікування ГЕРХ повинен проводитися індивідуально з урахуванням наступних факторів: 1– інфікованості НР; 2 – поширеності хронічного гастриту; 3 – наявності ГСОД; 4 – характеру відповіді на початкову терапію.

При наявності НР показана ерадикаційна терапія (субцитрат вісмуту + амоксицилін + кларитроміцин + рабепразол), НР-негативним хворим на ГЕРХ – лікування рабепразолом. За наявності моторних порушень верхнього відділу травного тракту всім хворим призначати прокінетик домперідон.

8. З метою профілактики рецидиву захворювання після ерадикації НР хворим на ГЕРХ потрібна протирецидивна терапія ІПП, переважно рабепразолом, термін якої визначається індивідуально. У разі недостатньої реакції на лікування протягом двох місяців усім хворим показана безперервна терапія рабепразолом протягом року.

### **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. З метою вибору тактики лікування у разі підозри на ГЕРХ пропонуємо обов'язкове проведення ендоскопічного обстеження верхніх відділів травного тракту із визначенням: ступеня тяжкості РЕ, інфікованості Н. Рулогі в СОШ, поширеності гастриту, ознак ГСОД та порушення кінетики травного тракту.

2. Хворим на ГЕРХ, які мають кислотний рефлюкс як початкова терапія показані ІПП в подвійній дозі протягом двох місяців.

3. Показано проведення антигелікобактерної терапії усім інфікованим хворим на ГЕРХ протягом семи днів з використанням наступної схеми: субцитрат вісмуту по 120 мг чотири рази на добу + амоксицилін по 1000 мг двічі на добу + кларитроміцин по 500 мг двічі на добу + рабепразол по 20 мг двічі на добу.

4. Призначати препарат з прокінетичною дією протягом двох місяців (домперідон по 10 мг тричі на добу за 20-30 хв. до вживання їжі) незважаючи на тяжкість перебігу ГЕРХ, але при наявності моторних порушень верхніх відділів травного тракту.

5. З метою профілактики рецидиву захворювання після ерадикації рекомендувати:

– хворим із преобладаючим гастритом тіла шлунка із супутньою ГСОД – постійну протягом року антисекреторну терапію рабепразолом одноразово 20 мг на добу;



– хворим із предромінантним гастритом тіла шлунка без ГСОД та хворим із пангастритом з ГСОД – два курси протирецидивного лікування рабепразолом протягом місяця по 20 мг раз на добу;

– хворим із пангастритом без ГСОД та хворим із предромінантним антральним гастритом за наявності та без ГСОД – лікування “за потребою”.

– неінфікованим хворим на ГЕРХ незалежно від поширеності хронічного гастриту: з ГСОД показано два курси протирецидивного лікування рабепразолом протягом місяця по 20 мг на добу, без ГСОД – лікування “за потребою” антисекреторними препаратами із групи ІПП.

6. У разі недостатньої реакції на лікування протягом двох місяців незалежно від вище зазначених факторів всім хворим показана постійна протягом року терапія рабепразолом по 20 мг на добу.

### СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ

1. Винниченко Л.Б. *Helicobacter Pylori* як можливий канцероген у виникненні раку шлунка // Вісник СумДУ. – 2000. – № 18. – С. 101-109.
2. Винниченко Л.Б., Рогожна Л.Д. Ендоскопічні критерії гастроєзо-фагеальної рефлюксної хвороби // Вісник СумДУ. – 2001. – № 12(33). – С. 115-120. *(Особисто здобувачка забезпечувала підбір хворих, їх обстеження (окрім ендоскопічного), пошук літературних джерел з питання гастроєзофагеальної хвороби; проводила аналіз та математичну обробку отриманих результатів; літературно оформила статтю).*
3. Винниченко Л.Б. Антигелікобактерна терапія в лікуванні хворих на MALT лімфому шлунка // Вісник СумДУ. – 2001. – № 12 (33). – С. 135-139.
4. Винниченко Л.Б. Особливості перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби асоційованої із *Helicobacter pylori* інфекцією // Вісник проблем біології і медицини. – 2002. – № 1. – С. 65-70.
5. Винниченко Л.Б. Довгочасна терапія гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби // Одеський медичний журнал. – 2002. – № 5. – С. 32-34.
6. Винниченко Л.Б. Патогенетичні аспекти виникнення гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби // Вісник СумДУ. – 2002. – № 8 (41). – С. 98-104.
7. Винниченко Л.Б. Вплив ерадикації *Helicobacter pylori* на перебіг гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби // Сучасна гастроентерологія. – 2002. – № 4. – С. 93-98.

8. Винниченко Л.Б. Особливості хронічного гастриту у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. пр. – Луганськ. - 2003. – № 4– С. 89-97.
9. Винниченко Л.Б. Амбулаторний рН-моніторинг стравоходу – “золотий стандарт” в діагностиці рефлюксної хвороби // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. пр. – Луганськ. - 2003. – № 5 – С. 112-119.
10. Винниченко Л.Б. Застосування підтримуючої терапії у пацієнтів з гастро-езофагеальною рефлюксною хворобою // Сучасна гастроентерологія. – 2002. – № 2. – С. 90.
11. Винниченко Л.Б. Особливості інфікування слизової оболонки шлунка *Helicobacter Pylori* при хронічному атрофічному гастриті та раку шлунка // Матеріали наукових праць VIII підсумкової науково-практичної конференції медичного факультету СумДУ “Сучасні проблеми клінічної та експериментальної медицини” 25-27 квітня 2000 р. – Суми. – 2000 –С. 119.
12. Винниченко Л.Б. Ендоскопічні прояви ГЕРХ // Матеріали наукових праць Республіканської науково-практичної конференції “Досягнення і перспективи розвитку у клініці внутрішніх хвороб” 20-21 вересня 2001 р. – Харків. – 2001. – С. 4.
13. Винниченко Л.Б., Рогожна О.Б. Особливості перебігу ГЕРХ асоційованої із *Helicobacter Pylori* // Матеріали наукових праць IX підсумкової науково-практичної конференції медичного факультету СумДУ “Сучасні проблеми клінічної та експериментальної медицини” 25-27 квітня 2000 р. – Суми. – 2001. – С. 132. *(Особисто здобувачкою проведено підбір хворих, їх обстеження; підготовлено текст до друку).*
14. Винниченко Л.Б. Критерії діагностики ГЕРХ // Матеріали наукових праць IX підсумкової науково-практичної конференції медичного факультету СумДУ “Сучасні проблеми клінічної та експериментальної медицини” 25-27 квітня 2001 р. – Суми. – 2001. – С. 133.
15. Винниченко Л.Б. Екстраезофагеальні прояви гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби // Матеріали наукових праць Всеукраїнської науково-практичної конференції “Актуальні питання теоретичної та практичної медицини” 19-21 вересня 2002 р. – Суми. – 2002. – С. 90.

## АНОТАЦІЯ

Винниченко Л.Б. Патогенетичне обґрунтування лікування хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу залежно від клініко-морфологічного перебігу. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. – Луганський державний медичний університет, Луганськ, 2003.

Дисертація присвячена комплексному вивченню особливостей клініко-морфологічного перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) залежно від різних чинників – статі, віку, тривалості хвороби, наявності грижі стравохідного отвору діафрагми (ГСОД), фактора інфікованості *Helicobacter Pylori* (НР). Вивчено вплив ерадикаційної терапії на перебіг ГЕРХ та фактори, які впливають на рецидив захворювання. Встановлено, що чоловіки страждають на ГЕРХ частіше і їм порівняно із жінками притаманний більш тяжкий перебіг захворювання. Всі інші фактори не ускладнюють перебіг ГЕРХ. Інфікованість НР не впливає на клінічні характеристики хворих, тяжкість перебігу ГЕРХ та рівні кислотної експозиції у стравохід. Але інфікованість впливає на ступінь вираженості і поширеність хронічного гастриту. У свою чергу, поширеність хронічного гастриту у інфікованих хворих має зв'язок із тяжкістю перебігу ГЕРХ. Рефлюкс-езофагіт (РЕ) у хворих із предомінантним хронічним гастритом тіла шлунка менш виражений у порівнянні із предомінантним хронічним антральним гастритом. Проведення ерадикаційної терапії має виражений ефект у хворих із переважним антральним гастритом і незначний – у хворих із пангастритом. Хворі з предомінантним хронічним гастритом тіла шлунка покращення від проведення ерадикації (щодо регресії ГЕРХ-симптомів) не мають. Супутня ГСОД обтяжує післяерадикаційний перебіг ГЕРХ, збільшує ймовірність розвитку ерозивних РЕ і потребує підвищення доз антисекреторних препаратів, є фактором ризику рецидивного перебігу захворювання. Встановлено, що іншим прогностичним фактором рецидиву хвороби є недостатня реакція на початкову антисекреторну терапію. Основні результати дисертаційної роботи впроваджені в клінічну практику.

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, рефлюкс-езофагіт, хронічний гастрит, *Helicobacter Pylori*, грижа стравохідного отвору діафрагми, ерадикаційна терапія.

## АННОТАЦИЯ

Винниченко Л.Б. Патогенетическое обоснование лечения больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в зависимости от клинико-морфологического течения. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – внутренние болезни. – Луганский государственный медицинский университет, Луганск, 2003.

Диссертация посвящена комплексному изучению особенностей клинико-морфологического течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) в зависимости от различных факторов – возраста, пола пациентов, длительности болезни, наличия грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), фактора инфицированности *Helicobacter Pylori* (НР). Изучена эффективность эрадикационной терапии на течение рефлюксной болезни на протяжении года и прогностические факторы рецидива заболевания.

Обследовано 144 человека, из них 124 больных ГЭРБ – 79 мужчин (63,7 %) и 45 женщин (36,3 %) в возрасте от 17 до 69 лет. Длительность заболевания от 0,5 до 10 лет. Контрольную группу составили 20 практически здоровых человек.

Результаты эндоскопического исследования показали, что ГЭРБ чаще болеют мужчины и им характерно более тяжелое течение заболевания по сравнению с женщинами. Удельный вес рефлюкс-эзофагитов (РЭ) увеличивается после 40 лет у мужчин и после 50 лет у женщин. Тяжесть течения заболевания не зависит от его продолжительности и наличия грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), которая имеет место у 42 % обследуемых. ГПОД статистически чаще встречается у лиц старше 50 лет.

Результаты длительного рН-мониторинга пищевода показали прямую корреляционную связь между тяжестью течения ГЭРБ и показателями кислотной экспозиции в пищевод. Более тяжелому РЭ соответствуют и более высокие значения основных показателей данного обследования.

Анализ гистоморфологического исследования слизистой желудка показал, что с увеличением степени тяжести РЭ уменьшается выраженность и активность хронического гастрита тела желудка. Не установлено связи между тяжестью ГЭРБ и выраженностью хронического гастрита в антральном отделе органа.

Инфицированные НР (+) и неинфицированные НР (-) больные ГЭРБ имеют практически одинаковые клинические характеристики и статистически не отличаются по степени тяжести РЭ. Но НР (+) и НР (-) больные отличаются по степени выраженности и распространенности

хронического гастрита. Все инфицированные больные (100 %) имеют признаки хронического гастрита, активность которого в антральном отделе преимущественно 1-й (60,8 %) и 2-й (28,4 %) степеней, в теле желудка у 63,5 % лиц активный (1-я степень – у 27 %, 2-я – у 24,3 %, 3-я – у 12,2 %) и у 36,5 % больных – неактивный. У неинфицированных лиц признаки хронического гастрита наблюдались у 56 % пациентов без проявлений активности. Не обнаружена зависимость между степенью тяжести ГЭРБ и степенью тяжести хронического гастрита в антральном отделе. В тоже время в теле желудка с увеличением степени тяжести и активности хронического гастрита уменьшалась степень тяжести ГЭРБ.

Прослежена связь между распространенностью хронического гастрита у НР (+) больных и тяжестью течения рефлюксной болезни. Инфицированные больные с преобладающим гастритом тела желудка эндоскопических признаков РЭ не имели (60 %) или имели только признаки РЭ А степени (40 %). Пангастриту тяжелые формы РЭ также не свойственны (РЕ 0, А степеней – у 81 %, РЕ В степени – у 18 % больных). Преобладающий антральный гастрит в одинаковой степени наблюдался у больных с РЭ 0, А степеней (49 %) и с РЭ В, С степеней (51 %).

У неинфицированных больных такая закономерность не выявлена.

Преимущества и риск эрадикации *H. Pylori* у больных с рефлюксной болезнью зависят от тяжести и распространенности хронического гастрита. Улучшение симптомов ГЭРБ происходит после эрадикации у пациентов с преобладающим антральным гастритом. Больные с пангастритом имеют незначительное клиническое улучшение в динамике рефлюкс-симптомов. Больные с преобладающим гастритом тела желудка клинического улучшения не имеют. Течение болезни ухудшает наличие ГПОД. Наличие ГПОД и недостаточная реакция на проведение начальной, на протяжении двух месяцев антисекреторной терапии являются прогностическими факторами рецидива заболевания. Поэтому стратегия лечения ГЭРБ должна выбираться индивидуально с учетом: инфицированности НР, распространенности хронического гастрита, наличия ГПОД, характера реакции на начальную терапию.

Основные результаты исследования внедрены в клиническую практику.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рефлюкс-эзофагит, хронический гастрит, *Helicobacter Pylori*, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, эрадикационная терапия.

## SUMMARY

Vynnychenko L.B. Pathogenesis substantiation of gastroesophageal reflux disease treatment in dependence of clinical and morphological course. – Manuscript.

Thesis manuscript for academic degree of candidate of science (medicine) in specialty 14.01.02 – internal diseases. – Lugansk State Medical University, Health Ministry of Ukraine, Lugansk, 2003.

The dissertation is devoted to the complex studying of clinical and morphological course of gastroesophageal reflux disease (GERD) in dependence of gender, age, terms of disease, presence of hiatus hernia, *Helicobacter Pylori* (HP) colonization.

Mild forms of GERD tend to be more common in women than men, while severe GERD characterized by erosive esophagitis, esophageal ulcer are more common in men than women. HP colonization and effect of HP eradication according to the severity and pattern of gastritis were examined.

Antral gastritis were found mostly in patients with more severe forms of esophagitis. Corpus gastritis are associated with mild esophagitis. Reflux symptoms may actually be improved by eradication in patients with predominantly antral gastritis. The risks and benefits of HP eradication for reflux esophagitis healing and symptoms improve are less clearly defined for patients with pangastritis and especially with predominantly corpus gastritis.

Hiatus hernia is a risk factor for impaired gastroesophageal competence and is associated with the risk for development of reflux esophagitis relapses following HP eradication. Another risk factor for esophagitis relapse is failure of initial proton pump inhibitor treatment during 8 weeks. Maintenance therapy (permanent, on-demand) had to be provided accordingly to results of initial treatment, presence of hiatus hernia. The main results have been introduced into the clinical practice.

Key words: gastroesophageal reflux disease, reflux-esophagitis, chronic gastritis, *Helicobacter Pylori* infection, hiatus hernia, *Helicobacter Pylori* eradication.