

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

*Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису*

ГОРОДНИЦЬКА ІНЕСА МИХАЙЛІВНА

УДК: 616.329-002-053.67-06-08

ДИСЕРТАЦІЯ

**ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНА РЕФЛЮКСНА ХВОРОБА В ОСІБ
МОЛОДОГО ВІКУ: ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ,
ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТА ОПТИМІЗАЦІЯ
ЛІКУВАННЯ**

222 Медицина

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня *доктора філософії*

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

І.М. Городницька

(підпис)

Науковий керівник:
Скрипник Ігор Миколайович
доктор медичних наук, професор,
Заслужений діяч науки і техніки України

Полтава – 2025

АНОТАЦІЯ

Городницька І.М. Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба в осіб молодого віку: патогенетичні механізми, особливості клінічного перебігу та оптимізація лікування.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина – Полтавський державний медичний університет, МОЗ України, Полтава, 2025

Актуальність. Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба належить до найбільш розповсюджених захворювань гастроінтестинального тракту. Зростання захворюваності на ерозивну та неерозивну форму гастроезофагеальної рефлюксної хвороби в осіб молодого віку може бути пов'язано із порушеннями харчових звичок, складу дієти, способу життя та наявністю надмірної маси тіла та ожиріння. Розуміння провідних факторів ризику виникнення рефлюксу допоможе підвищити ефективність лікування та вторинної профілактики рецидивів захворювання. Водночас, у порівняльному аспекті потребує подальшого вивчення роль оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції, а також порушення захисних властивостей слизової оболонки стравоходу у патогенезі як неерозивної, так і ерозивної форми гастроезофагеальної рефлюксної хвороби. Дослідження особливостей морфофункціональних змін слизової оболонки стравоходу на фоні різних фенотипів гастроезофагеальної рефлюксної хвороби допоможе підвищити розуміння характеру змін гістологічної структури слизової оболонки неерозивної та ерозивної форми гастроезофагеальної рефлюксної хвороби, що є необхідним для розробки персоніфікованого підходу до медикаментозної корекції. Першою лінією терапії гастроезофагеальної рефлюксної хвороби є застосування інгібіторів протонної помпи. Проте впродовж останніх десятиліть важливою проблемою залишається рефрактерність до стандартної терапії та частий розвиток рецидивів захворювання. Потребують розробки індивідуалізовані підходи до медикаментозного лікування неерозивної та

ерозивної форми гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби з урахуванням особливостей патогенетичних механізмів її формування.

Мета дослідження. Підвищення ефективності лікування ГЕРХ в осіб молодого віку на підставі вивчення факторів ризику і патогенетичних механізмів розвитку, ендоскопічних і морфологічних змін слизової оболонки стравоходу.

Завдання дослідження: вивчити вплив факторів ризику (надмірної маси тіла та ожиріння, харчових звичок, складу раціону, режиму харчування) на формування ерозивної та неерозивної форми гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби в осіб молодого віку; дослідити ступінь тяжкості симптомів рефлюксу та особливості порушень якості життя у пацієнтів молодого віку в залежності від форми гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби; встановити роль змін системи оксиду азоту у формуванні неерозивної та ерозивної форми гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби в осіб молодого віку; визначити обмін сполучної тканини, стан резистентності слизового бар'єру стравоходу у пацієнтів із ерозивною та неерозивною формами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби; морфофункціональні зміни слизової оболонки стравоходу у хворих із ерозивною та неерозивною формами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби; обґрунтувати доцільність призначення цитопротектора ребаміпіду у складі комплексної терапії хворих із ерозивною та неерозивною формами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби; оцінити вплив комплексного лікування із застосуванням дієтичної добавки рослинного походження «Гастротоп» на фоні інгібітора протонної помпи у хворих із ерозивною та неерозивною формами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби.

Методи дослідження: загально-клінічне обстеження хворих, аналіз факторів ризику із застосуванням анкети «Оцінка характеру харчування та особливостей способу життя у пацієнтів з печією», визначення показників якості життя за Medical Outcomes Study Questionnaire RAND Short-Form 36,

тяжкості симптомів гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби за Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire; дослідження стану слизової оболонки стравоходу (вміст глікозаміногліканів та сіалових кислот у сироватці крові), стану системи оксиду азоту (концентрація нітритів, активність сумарної синтази оксиду азоту, індукцибельної форми синтази оксиду азоту, конституційної синтази оксиду азоту, нейрональної синтази оксиду азоту, ендотеліальної синтази оксиду азоту та аргінази у сироватці крові), метаболізму колагену (вміст L-оксипроліну у сироватці крові). З метою оцінки ендоскопічних та морфофункціональних характеристик змін слизової оболонки стравоходу на фоні гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби пацієнтам виконана верхня ендоскопія з біопсією слизової оболонки стравоходу. Характер морфологічних змін слизової оболонки стравоходу оцінено за результатами патогістологічного дослідження біоптатів. Виконано визначення антигену *Helicobacter pylori* у калі. Застосовані методи математико-статистичного аналізу.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше за допомогою власне розробленої анкети визначені відмінності факторів ризику розвитку ерозивної та неерозивної форм гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби в осіб молодого віку.

Уперше в осіб молодого віку підтверджено роль порушень системи оксиду азоту із підвищенням активності індукцибельної та нейрональної синтази оксиду азоту та зниженням активності ендотеліальної синтази оксиду азоту та аргінази у формуванні ерозивної та неерозивної форм гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, що підтверджує спільність їх патогенетичних механізмів

Уперше в осіб молодого віку із ерозивною формою гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби підтверджено взаємозв'язок між активністю індукцибельної синтази оксиду азоту та порушеннями резистентності слизової оболонки стравоходу та структурними змінами сполучної тканини.

Отримало подальше вивчення особливості морфологічних змін слизової оболонки стравоходу у пацієнтів із різними формами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Незалежно від форми захворювання у пацієнтів спостерігалось формування гіперплазії базального шару та видовження сполучнотканинних сосочків власної пластинки слизової оболонки стравоходу. Показано, що ерозивна форма гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби супроводжується розвитком явищ гідропічної дистрофії із формуванням запального інфільтрату в підслизовій основі та епітеліальному пласті слизової оболонки стравоходу.

Уперше обґрунтовано призначення ребаміпіду у комбінації з інгібіторами протонної помпи (пантопразол) у пацієнтів молодого віку з ерозивною формою гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, що дозволило зменшити тяжкість клінічних проявів рефлюксу, збільшити частоту досягнення ендоскопічних ремісій, покращити якість життя пацієнтів у категорії «рольове функціонування, зумовлене емоційним станом», зменшити активність оксидативного стресу, вираженість ендотеліальної дисфункції, покращити захисні властивості слизу та досягти повної регенерації епітелію та зникнення мікроерозій.

Уперше продемонстровано, що застосування ребаміпіду на фоні інгібітора протонної помпи пантопразолу у пацієнтів молодого віку із неерозивною формою гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби дозволяє зменшити тяжкість симптомів рефлюксу із покращенням якості життя пацієнтів у категоріях «життєва активність» і «психічне здоров'я», а також впливає на провідні патогенетичні механізми розвитку захворювання із нормалізацією морфологічної структури слизової оболонки стравоходу.

Уперше обґрунтовано застосування дієтичної добавки рослинного походження «Гастротоп» у комбінації з інгібітором протонної помпи пантопразолом у хворих на ерозивну форму гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, що дозволило не тільки знизити тяжкість симптомів рефлюксу,

зменшити прояви оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції, покращити захисні властивості слизової оболонки стравоходу, а і досягти максимальної частоти ендоскопічної ремісії із зменшенням явищ гідропічної дистрофії, запальної інфільтрації із частковою регенерацією епітелію.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані результати мають теоретичне і практичне значення в наступних галузях медицини: терапії, гастроентерології, дієтології, сімейній медицині.

Розробка анкети «Оцінка характеру харчування та особливостей способу життя у пацієнтів з печією» надає можливість практичному лікарю швидко визначити порушення у складі дієти, характері харчових звичок та способі життя пацієнтів із ерозивною та неерозивною формою гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, що дозволить чітко і швидко надавати відповідні рекомендації щодо їх корекції.

Включення до складу лікувальних комплексів цитопротектору ребаміпіду на фоні інгібіторів протонної помпи пантопразолу у пацієнтів із ерозивною та неерозивною формами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби дозволяє підвищити відсоток досягнення клініко-ендоскопічних ремісій переважно за рахунок покращення резистентності слизової оболонки стравоходу.

Застосування дієтичної добавки рослинного походження «Гастротоп» у комплексній терапії ерозивної та неерозивної форм гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби приводить до збільшення відсотку досягнення клініко-ендоскопічних ремісій шляхом впливу на активність процесів вільно-радикального окислення та покращення захисних можливостей слизової оболонки стравоходу.

Результати дослідження. Серед вагомих факторів ризику виникнення як ерозивної ($\chi^2=25,08$; $p<0,0001$), так і неерозивної форми ($\chi^2=11,35$; $p=0,0008$)

гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у осіб молодого віку є наявність надмірної маси тіла та ожиріння.

Сімейний статус «одружений/одружена» та спільне життя з партнером сприяє виникненню симптомів рефлюксу у пацієнтів молодого віку з ерозивною ($\chi^2=5,21$; $p=0,02$) та неерозивною формами захворювання ($\chi^2=8,77$; $p=0,003$), що може бути пов'язано із особливостями харчових звичок та способу життя із низкою фізичною активністю. До спільних харчових звичок неерозивної та ерозивної форм гастроезофагеальної рефлюксної хвороби належать: прийом їжі перед сном, нерегулярне харчування (пропуски прийомів їжі, переїдання) та швидкий прийом їжі (тривалістю менше 15 хвилин) ($p<0,05$). Пацієнти із ерозивною формою захворювання частіше мають звичку до перекусів ($p<0,05$). Не виявлено відмінностей основних груп харчових продуктів, які впливають на виникнення ерозивної та неерозивної форми гастроезофагеальної рефлюксної хвороби. Пацієнти молодого віку із симптомами рефлюксу часто вживають фрукти, соуси та підсилювачі смаку, чай/каву, олію та хлібобулочні вироби порівняно із практично здоровими особами ($p<0,05$). Проте, саме хворі із ураженнями стравоходу частіше, ніж пацієнти із неерозивною, формою приймали у їжу, яку можна характеризувати як фаст-фуд ($p<0,05$).

Тяжкість симптомів рефлюксу у пацієнтів із ерозивною та неерозивною формами гастроезофагеальної рефлюксної хвороби достовірно не відрізнялась і складала за шкалою Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire $8,24\pm 2,92$ та $8,41\pm 2,99$ бали відповідно ($p>0,05$). Виникнення симптомів рефлюксу призводило до зниження якості життя пацієнтів незалежно від форми гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у вигляді порушення у категоріях «фізичне функціонування» та «рольове функціонування, зумовлене фізичним станом» порівняно із практично здоровими особами ($p<0,05$).

На фоні гастроезофагеальної рефлюксної хвороби, незалежно від форми захворювання, спостерігалось зростання активності сумарної синтази оксиду

азоту у сироватці крові, показник якої за умов ерозивної форми підвищувався у 2 рази, а неерозивної – у 1,9 раза порівняно із нормою ($p < 0,05$). Активність сумарної синтази оксиду азоту у хворих із наявністю симптомів рефлюксу збільшувалась переважно за рахунок індукцйбельної її форми, яка відображає вираженість оксидативного стресу. Так, активність індукцйбельної форми синтази оксиду азоту у сироватці крові пацієнтів із ерозивною та неерозивною формами гастроезофагеальної рефлюксної хвороби зросла у 2,5 та 2,3 раза відповідно порівняно із практично здоровими особами ($p < 0,05$) без достовірної різниці у групах порівняння. Зсув метаболізму L-аргініну у бік синтазного оксиду азоту на фоні уражень слизової оболонки стравоходу підтверджувало достовірне зниження активності аргінази у сироватці крові даної категорії пацієнтів у 1,4 раза порівняно із показниками норми ($p < 0,05$). Також нами зафіксовано зростання концентрації нітритів у сироватці крові хворих з ерозивною та неерозивною формами гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у 2,5 та 1,9 раза відповідно відносно норми ($p < 0,05$), що підтверджує значення оксидативного стресу у формуванні даного захворювання, незалежно від наявності ерозивних змін слизової оболонки стравоходу.

За результатами нашого дослідження підтверджено роль нейрональної ізоформи синтази оксиду азоту у формуванні уражень слизової оболонки стравоходу. Активність нейрональної синтази оксиду азоту у сироватці крові хворих із ерозивною гастроезофагеальною рефлюксною хворобою підвищувалась у 2 рази відносно нормальних значень ($p < 0,05$) порівняно з групою практично здорових осіб без достовірних змін показника за умов відсутності уражень слизової оболонки стравоходу. При цьому активність ендотеліальної синтази оксиду азоту у сироватці крові пацієнтів із ерозивною та неерозивною формами захворювання знижувалась у 2 рази порівняно із нормою ($p < 0,05$). Отже, на фоні загострення гастроезофагеальної рефлюксної хвороби розвивається ендотеліальна дисфункція, що можна вважати спільним

патогенетичним механізмом як для ерозивної, так і для неерозивної форм захворювання.

Розуміння спільності патогенетичних процесів розвитку ерозивної та неерозивної форм гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби підтверджує зростання концентрації L-оксипроліну у сироватці крові даної категорії пацієнтів у 1,5 та 1,8 рази відповідно порівняно із показником норми ($p < 0,05$), що свідчить про активацію деградації колагенових структур незалежно від наявності ерозивних уражень слизової оболонки стравоходу.

У обстежених пацієнтів з ерозивною та неерозивною гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою зафіксовано порушення резистентності слизового бар'єру. Так, вміст сіалових кислот у сироватці крові хворих на ерозивну та неерозивну форму захворювання зростав у 2 і 2,1 рази порівняно із практично здоровими особами ($p < 0,05$), що можна розцінювати як підтвердження активності процесів запалення та деградації муцинового слизу у слизовій оболонці стравоходу. Одночасно концентрація глікозаміногліканів у сироватці крові хворих з ерозивною та неерозивною формами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби зростала в 1,7 рази порівняно із нормою ($p < 0,05$), що нами було оцінено як зниження захисних властивостей слизової оболонки стравоходу у підтримці цілісності епітеліального бар'єру.

За результатами верхньої ендоскопії, серед пацієнтів із ерозивним езофагітом за Лос-Анджелеською класифікацією ступінь А зареєстровано у 34 (45,3 %) хворих і ступінь В – у 41 (54,7 %). Під час ендоскопічного дослідження у хворих із ерозивною формою гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби були виявлені поодинокі та множинні поверхневі дефекти переважно у нижній третині стравоходу. Ерозії мали неправильну форму і розташовувались на поверхні складок та між ними.

За даними мікроскопічного дослідження біоптатів слизової оболонки стравоходу, у пацієнтів обох груп зафіксовано відносне потовщення

базального шару за рахунок збільшення кількості шарів клітин. Ядра клітин, які розташовувались у безпосередній близькості до базальної мембрани були видовженими та гіперхромними, оточеними вузьким обідком цитоплазми. Гіперплазія базального шару клітин спостерігалась у 14 (87,5 %) обстежених з неерозивною формою та у 15 (93,7 %) – з ерозивною формою ГЕРХ. Нами зафіксовано видовження сполучнотканинних сосочків власної пластинки слизової оболонки у 14 (87,5 %) обстежених з неерозивною формою та у 15 (93,7 %) – з ерозивною формою захворювання. У більшості ремодельованих сосочках спостерігалась запальна гіперемія судин з вираженим розширенням венул та вогнищевим стазом еритроцитів. У поодиноких судинах мікроциркуляторного русла також виявляли сладж-феномен, який характеризувався склеюванням еритроцитів у вигляді «стовпчика монет», та крайове стояння лейкоцитів. У пацієнтів із ерозивною формою гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби виявлено явища вираженої гідропічної дистрофії. Типовою ознакою рефлюкс-езофагіту було формування різного ступеня вираженості запального інфільтрату в підслизовій основі та епітеліальному пласті слизової оболонки, який складався переважно з нейтрофілів та лімфоцитів.

Пацієнтам із ерозивною формою гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби молодого віку проведено лікування із застосуванням комбінації інгібітора протонної помпи пантопразолу та ребаміпіду впродовж 30 днів, що дозволило знизити ступінь тяжкості симптомів рефлюксу у 1,4 раза ($p < 0,05$) за шкалою Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire та досягти ендоскопічної ремісії у 26,7% хворих. На момент другого обстеження показники якості життя пацієнтів у категорії «рольове функціонування, зумовлене емоційним станом» за опитувальником Medical Outcomes Study Questionnaire RAND Short-Form 36 не відрізнялись від практично здорових осіб ($p > 0,05$). Саме комбіноване призначення інгібітора протонної помпи пантопразолу та ребаміпіду дозволяло достовірно зменшити прояви

ендотеліальної дисфункції із підвищенням активності ендотеліальної синтази оксиду азоту у 1,8 раза ($p < 0,05$) порівняно із первинним обстеженням та у 1,5 раза ($p < 0,05$) відносно монотерапії інгібітором протонної помпи. Одночасно призначення ребіміпиду на фоні інгібіторів протонної помпи пантопразолу дозволило знизити вміст нітритів у сироватці крові хворих у 2,6 раза ($p < 0,05$) порівняно із первинним обстеженням та у 3 рази ($p < 0,05$) відносно хворих, котрі отримували монотерапію інгібітором протонної помпи пантопразолом. Ребаміпід дозволяє ефективно покращити резистентність слизової оболонки стравоходу у хворих молодого віку із ерозивною формою гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Так, під час другого обстеження концентрація глікозаміногліканів у сироватці крові хворих зменшилась у 1,4 раза ($p < 0,05$) порівняно із первинним обстеженням. За даними морфологічного обстеження, у даної категорії пацієнтів спостерігалось помітне зменшення інфільтрації епітеліального шару із повною регенерацією епітелію та зникненням мікроерозій.

У пацієнтів молодого віку із неерозивною формою гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби призначення інгібітора протонної помпи пантопразолу у стандартних терапевтичних дозах та цитопротектора ребаміпиду впродовж 30 днів проводило до зменшення ступеню тяжкості симптомів рефлюксу у 1,3 раза ($p < 0,05$) за шкалою Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire, що супроводжувалось нормалізацією якості життя пацієнтів у категорії «життєва активність» та «психічне здоров'я» за опитувальником Medical Outcomes Study Questionnaire RAND Short-Form 36. Застосування цитопротектору ребаміпиду на фоні інгібітора протонної помпи пантопразолу дозволило значно покращити стан системи оксиду азоту із зростанням активності ендотеліальної синтази оксиду азоту у 1,4 раза ($p < 0,05$), аргінази – у 1,1 раза ($p < 0,05$), зниженням активності нейрональної форми синтази оксиду азоту – у 1,4 раза ($p < 0,05$), вмісту нітритів – у 1,9 раза ($p < 0,05$) у сироватці крові даних хворих порівняно із первинним обстеженням, що можна оцінювати як вплив

на провідні патогенетичні механізми виникнення гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, а саме на оксидативний стрес та ендотеліальну дисфункцію. Одночасно на 30-й день лікування нами було зафіксовано покращення резистентності слизової оболонки стравоходу, яке характеризувалось зниженням концентрації глікозаміногліканів у 1,2 раза ($p < 0,05$) у сироватці крові хворих порівняно із первинним обстеженням. Важливо, що у хворих із неерозивною формою гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби застосування інгібітора протонної помпи пантопразолу у комбінації із цитопротектором ребаміпідом дозволило досягти нормалізації морфологічної структури епітеліального та підслизового шару слизової оболонки стравоходу порівняно із первинним обстеженням.

У хворих молодого віку із ерозивною формою гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби призначення дієтичної добавки «Гастротоп» на фоні інгібітора протонної помпи пантопразолу у стандартних терапевтичних дозах впродовж 30 днів дозволило знизити ступінь тяжкості симптомів рефлюксу у 1,4 раза ($p < 0,05$) за шкалою Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire, досягти ендоскопічної ремісії у 33,3% хворих. Під час другого обстеження пацієнтів даної категорії зафіксовано нормалізацію показників якості життя у категорії «рольове функціонування, зумовлене емоційним станом» за опитувальником Medical Outcomes Study Questionnaire RAND Short-Form 36. Комбіноване застосування інгібітора протонної помпи пантопразолу у стандартних терапевтичних дозах та дієтичної добавки до раціону «Гастротоп» дозволило зменшити вираженість оксидативного стресу, що характеризувалось зниженням у сироватці крові хворих активності індукцибельної форми синтази оксиду азоту у 2 рази ($p < 0,05$), нейрональної форми синтази оксиду азоту – у 1,6 раза ($p < 0,05$), вмісту нітритів – у 2,4 раза ($p < 0,05$) порівняно із первинним обстеженням. Важливо, що дана схема лікування сприяла покращенню захисних властивостей слизу із зниженням вмісту сіалових кислот у сироватці крові у 1,7 раза ($p < 0,05$), концентрації

глікозаміногліканів – у 1,5 раза ($p < 0,05$) відносно первинних значень. За даними морфологічного обстеження, на 30-й день лікування виявлено зменшення явищ гідропічної дистрофії, запальної інфільтрації нейтрофілами і еозинофілами епітеліального шару слизової оболонки стравоходу із частковою його регенерацією.

У пацієнтів молодого віку із неерозивною формою гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби призначення комбінації інгібітора протонної помпи пантопразолу і дієтичної добавки «Гастротоп» впродовж 30 днів привело до зменшення ступеню тяжкості симптомів рефлюксу у 1,4 раза ($p < 0,05$) за шкалою Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire із нормалізацією показників якості життя пацієнтів у категорії «рольове функціонування, зумовлене емоційним станом» за опитувальником Medical Outcomes Study Questionnaire RAND Short-Form 36. Після проведеного лікування активність нейрональної форми синтази оксиду азоту знизилась у 1,5 раза ($p < 0,05$), вміст нітритів – у 1,8 раза ($p < 0,05$), активність аргінази зросла у 1,3 раза ($p < 0,05$) у сироватці крові порівняно із первинним значенням, що може бути непрямим підтвердженням зниження вираженості оксидативного стресу та зсуву метаболізму L-аргініну у бік аргіназного шляху. Комбіноване застосування інгібіторів протонної помпи пантопразолу та дієтичної добавки «Гастротоп» сприяло покращенню резистентності слизової оболонки стравоходу, що характеризувалось зниженням вмісту сілових кислот у 1,5 раза ($p < 0,05$) та концентрації глікозаміногліканів – у 1,4 раза ($p < 0,05$) у сироватці крові обстежених пацієнтів порівняно із первинним обстеженням. За даними морфологічного обстеження, у хворих молодого віку з неерозивною формою гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби через 30 днів лікування інгібітором протонної помпи пантопразолом та дієтичною добавкою рослинного походження «Гастротоп» зареєстровано відновлення морфологічної структури епітеліального та підслизового шару слизової оболонки стравоходу із мінімальною лімфоцитарною інфільтрацією.

Висновки. У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукової задачі, що полягає у підвищенні ефективності лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби в осіб молодого віку на підставі вивчення факторів ризику і патогенетичних механізмів розвитку, ендоскопічних і морфологічних змін слизової оболонки стравоходу.

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, клінічні симптоми, індекс маси тіла, молодий вік, якість життя, цитопротекція, слизова оболонка стравоходу, патологія шлунково-кишкового тракту, харчові звички, спосіб життя, опитувальник, оксид азоту, NO-синтаза, глікозаміноглікани, сіалові кислоти.

ABSTRACT

Gorodnytska I.M. Gastroesophageal reflux disease in young people: pathogenetic mechanisms, clinical features, and treatment optimization.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 – Medicine – Poltava State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Poltava, 2025.

Actuality. Gastroesophageal reflux disease is one of the most common gastrointestinal tract diseases. The increasing incidence of erosive and non-erosive forms of gastroesophageal reflux disease in young people may be associated with impaired eating habits, diet composition, lifestyle, and the presence of excess body weight and obesity. Understanding the leading risk factors for reflux will help to increase the effectiveness of treatment and secondary prevention of disease recurrence. At the same time, the role of oxidative stress, endothelial dysfunction, and impaired protective properties of the esophageal mucosa in the pathogenesis of both non-erosive and erosive forms of gastroesophageal reflux disease requires further study.

Studying the features of morpho-functional changes in the esophageal mucosa against the background of different phenotypes of gastroesophageal reflux disease

will help to improve understanding of the nature of changes in the histological structure of the mucosa of non-erosive and erosive forms of gastroesophageal reflux disease, which is necessary for developing a personalized approach to treatment correction. The first line of therapy for gastroesophageal reflux disease is the use of proton pump inhibitors. However, in recent decades, refractoriness to standard therapy and frequent relapses of the disease remain significant problems. Individualized approaches to the medical treatment of non-erosive and erosive forms of gastroesophageal reflux disease need to be developed, taking into account the peculiarities of the pathogenetic mechanisms of its formation.

The aim of the study is to improve the effectiveness of gastroesophageal reflux disease treatment in young people based on the study of risk factors, pathogenetic mechanisms of development, and endoscopic and morphological changes in the esophageal mucosa.

Research objectives: to study the influence of risk factors (overweight and obesity, eating habits, diet composition, diet) on the formation of erosive and non-erosive forms of gastroesophageal reflux disease in young people; to investigate the severity of reflux symptoms and the characteristics of quality of life disorders in young patients depending on the form of gastroesophageal reflux disease; to establish the role of changes in the nitric oxide system in the formation of non-erosive and erosive forms of gastroesophageal reflux disease in young people; to determine the metabolism of connective tissue, the state of resistance of the esophageal mucosal barrier in patients with erosive and non-erosive forms of gastroesophageal reflux disease; morpho-functional changes in the esophageal mucosa in patients with erosive and non-erosive forms of gastroesophageal reflux disease; to justify the appropriateness of prescribing a cytoprotector rebamipide as part of complex therapy for patients with erosive and non-erosive forms of gastroesophageal reflux disease; to assess the impact of complex treatment with the use of a dietary supplement of plant origin

"Gastrotop" on the background of a proton pump inhibitor in patients with erosive and non-erosive forms of gastroesophageal reflux disease reflux disease.

Research methods: general clinical examination of patients, analysis of risk factors using the questionnaire "Assessment of nutritional characteristics and lifestyle characteristics in patients with heartburn," determination of the quality of life indicators according to Medical Outcomes Study Questionnaire RAND Short-Form 36, the severity of symptoms of Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire, study of the state of the esophageal mucosa (glycosaminoglycans and sialic acids content in serum), the state of the nitric oxide system (nitrite concentration, activity of total nitric oxide synthase, inducible nitric oxide synthase, constitutional nitric oxide synthase, neuronal nitric oxide synthase, endothelial nitric oxide synthase and arginase in serum), collagen metabolism (the serum levels of L-hydroxyproline). To assess the endoscopic and morpho-functional characteristics of changes in the esophageal mucosa against the background of gastroesophageal reflux disease, patients underwent upper endoscopy with a biopsy of the esophageal mucosa. The morphological changes in the esophageal mucosa were assessed based on the histopathological examination of biopsies. The stool antigen test for detection of *Helicobacter pylori* was performed. Methods of mathematical and statistical analysis were used.

The scientific novelty of the results. For the first time, a self-developed questionnaire identified differences in risk factors for the development of erosive and non-erosive forms of gastroesophageal reflux disease in young people.

For the first time, the role of disorders of the nitric oxide system with increased activity of inducible and neuronal nitric oxide synthase and decreased activity of endothelial nitric oxide synthase and arginase in the formation of erosive and non-erosive forms of gastroesophageal reflux disease has been confirmed in young people, which confirms the commonality of the pathogenetic mechanisms of both gastroesophageal reflux disease phenotypes.

For the first time in young people with erosive gastroesophageal reflux disease, the relationship between the activity of inducible nitric oxide synthase, impaired resistance of the mucosal barrier of the esophageal mucosa, and structural changes in connective tissue has been confirmed.

Further study of the features of morphological changes in the esophageal mucosa in patients with different forms of gastroesophageal reflux disease has been conducted. Regardless of the form of the disease, patients observed the formation of hyperplasia of the basal layer and elongation of connective tissue papillae of the lamina propria of the esophageal mucosa. It has been shown that the erosive form of gastroesophageal reflux disease is accompanied by the development of hydropic dystrophy phenomena with the formation of an inflammatory infiltrate in the submucosal base and epithelial layer of the esophageal mucosa.

For the first time, the use of rebamipide in combination with the proton pump inhibitor pantoprazole in young patients with erosive gastroesophageal reflux disease has been substantiated. It allowed to reduce the severity of clinical manifestations of reflux, increases the frequency of achieving endoscopic remissions, improves the quality of life of patients in the category of "role limitations due to emotional problems," reduces the activity of oxidative stress, the severity of endothelial dysfunction, improve the protective properties of mucus and achieve complete regeneration of the epithelium and the disappearance of microemulsions.

It has been demonstrated for the first time that the use of rebamipide in combination with the proton pump inhibitor pantoprazole in young patients with non-erosive gastroesophageal reflux disease allows reducing the severity of reflux symptoms with an improvement in the quality of life of patients in the categories of "vital activity" and "mental health," and also affects the leading pathogenetic mechanisms of the disease development with the normalization of the morphological structure of the esophageal mucosa.

For the first time, the dietary supplement of plant origin, "Gastrotop," in combination with the proton pump inhibitor pantoprazole in patients with erosive

gastroesophageal reflux disease, has been substantiated, which allowed not only to reduce the severity of reflux symptoms, reduce the manifestations of oxidative stress and endothelial dysfunction, and improve the protective properties of the esophageal mucosa but also to achieve the maximum frequency of achieving endoscopic remission with a decrease in the phenomena of hydropic dystrophy, inflammatory infiltration and partial regeneration of the epithelium.

Practical significance of the results. The obtained results have theoretical and practical relevance in the following fields of medicine: therapy, gastroenterology, dietetics, and family medicine.

The development of the questionnaire "Assessment of peculiarities of nutrition and lifestyle characteristics in patients with heartburn" allows the practitioner to quickly identify violations in the composition of the diet, the nature of eating habits, and the lifestyle of patients with erosive and non-erosive forms of gastroesophageal reflux disease. It will also allow us to provide appropriate recommendations for their correction clearly and quickly.

Including cytoprotector rebamipide to treatment complexes on the background of proton pump inhibitors pantoprazole in patients with erosive and non-erosive forms of gastroesophageal reflux disease allows increasing the percentage of achieving clinical and endoscopic remissions, mainly due to improving the resistance of the esophageal mucosa.

The use of the dietary supplement of plant origin "Gastrotop" in the complex therapy of erosive and non-erosive forms of gastroesophageal reflux disease increases the percentage of patients achieving clinical and endoscopic remissions by influencing the activity of free radical oxidation processes and improving the protective capabilities of the esophageal mucosa.

Results of the study. Excess body weight and obesity are among the significant risk factors for the occurrence of both erosive ($\chi^2 = 25.08$; $p < 0.0001$) and non-erosive forms ($\chi^2 = 11.35$; $p = 0.0008$) gastroesophageal reflux disease in young people.

Either marital status "married" or living together with a partner contribute to the occurrence of reflux symptoms in young patients with erosive ($\chi^2 = 5.21$; $p = 0.02$) and non-erosive forms of the disease ($\chi^2 = 8.77$; $p = 0.003$), which may be associated with the peculiarities of eating habits and a lifestyle with low physical activity. Everyday eating habits of non-erosive and erosive forms of gastroesophageal reflux disease include: reflux disease include: eating before bedtime, irregular eating (skipping meals, overeating), and fast eating (duration less than 15 minutes) ($p < 0.05$). Patients with the erosive form of the disease are more likely to have a habit of snacking ($p < 0.05$). No differences were found in the main food groups that affect the occurrence of erosive and non-erosive forms of gastroesophageal reflux disease. Young patients with reflux symptoms often consume fruits, sauces and flavor enhancers, tea/coffee, oil, and bakery products compared to practically healthy individuals ($p < 0.05$). However, it is patients with esophageal lesions who, more often than patients with non-erosive forms consume food that can be characterized as fast food ($p < 0.05$).

The severity of reflux symptoms in patients with erosive and non-erosive forms of gastroesophageal reflux disease did not differ significantly and was based on the Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire 8.24 ± 2.92 and 8.41 ± 2.99 points respectively ($p > 0.05$). The occurrence of reflux symptoms led to a decrease in the quality of life of patients regardless of the form of gastroesophageal reflux disease in the form of impairment in the categories of "physical functioning" and "role functioning due to physical health" compared to practically healthy individuals ($p < 0.05$).

Against the background of gastroesophageal reflux disease, regardless of the form of the disease, an increase in the activity of total nitric oxide synthase in the blood serum was observed, the indicator of which in the erosive form increased by 2 times, and in the non-erosive form - by 1.9 times compared to practically healthy individuals ($p < 0.05$). The activity of total nitric oxide synthase in patients with reflux symptoms increased mainly due to its inducible form, which reflects the

severity of oxidative stress. Thus, the activity of the inducible form of nitric oxide synthase in the blood serum of patients with erosive and non-erosive forms of gastroesophageal reflux disease increased by 2.5 and 2.3 times, respectively, compared with practically healthy individuals ($p<0.05$) without a significant difference in the comparison groups. The shift of L-arginine metabolism towards nitric oxide synthase against the background of lesions of the esophageal mucosa was confirmed by a significant decrease in arginase activity in the blood serum of this category of patients by 1.4 times compared with normal values ($p<0.05$). We also recorded an increase in the concentration of nitrites in the blood serum of patients with erosive and non-erosive forms of gastroesophageal reflux disease by 2.5 and 1.9 times, respectively, compared to the norm ($p<0.05$), which confirms the importance of oxidative stress in the formation of this disease, regardless of the presence of erosive changes in the esophageal mucosa.

The results of our study confirmed the role of neuronal nitric oxide synthase isoforms in the formation of esophageal mucosal lesions. The activity of neuronal nitric oxide synthase in the blood serum of patients with erosive gastroesophageal reflux disease increased by 2 times relative to normal values ($p<0.05$) compared to a group of practically healthy individuals without significant changes in the indicator in the absence of lesions of the esophageal mucosa. At the same time, endothelial nitric oxide synthase activity in the blood serum of patients with erosive and non-erosive forms of the disease decreased by 2 times compared to the norm ($p<0.05$). Therefore, against the exacerbation of gastroesophageal reflux disease, endothelial dysfunction develops, which can be considered a common pathogenetic mechanism for both erosive and non-erosive forms of the disease.

Understanding the standard pathogenetic processes of the development of erosive and non-erosive forms of gastroesophageal reflux disease confirms the increase in the concentration of L - oxyproline in the blood serum of this category of patients by 1.5 times and 1.8 times, respectively, compared to the norm ($p<0.05$),

which indicates the activation of collagen structures degradation regardless of the presence of erosive lesions of the esophageal mucosa.

In the examined patients with erosive and non-erosive gastroesophageal reflux disease, a violation of the resistance of the mucous barrier was recorded. Thus, the content of sialic acids in the blood serum of patients with erosive and non-erosive forms of the disease increased by 2 and 2.1 times compared with practically healthy individuals ($p < 0.05$), which can be considered as confirmation of the activity of the processes of inflammation and degradation of mucin mucus in the esophageal mucosa. At the same time, the concentration of glycosaminoglycans in the blood serum of patients with erosive and non-erosive forms of gastroesophageal reflux disease increased by 1.7 times compared to the norm ($p < 0.05$), which we assessed as a decrease in the protective properties of the esophageal mucosa while maintaining the integrity of the epithelial barrier.

According to the results of upper endoscopy among patients with erosive esophagitis according to the Los Angeles classification, grade A was registered in 34 (45.3%) patients and grade B – in 41 (54.7%). During endoscopic examination in patients with erosive form of gastroesophageal reflux disease, single and multiple surface defects were found, mainly in the lower third of the esophagus. The erosions were irregular in shape and were located on the surface of the folds and between them.

According to the microscopic study of biopsies of the esophageal mucosa in patients of both groups, a relative thickening of the basal layer was recorded due to an increase in the number of cell layers. The nuclei of the cells located close to the basement membrane were elongated and hyperchromic, surrounded by a narrow rim of cytoplasm. Hyperplasia of the basal layer of cells was observed in 14 (87.5%) of the examined with a non-erosive form and in 15 (93.7%) with an erosive form of GERD. We detected elongation of the connective tissue papillae of the lamina propria of the mucosa in 14 (87.5%) of the examined with a non-erosive form and in 15 (93.7%) with an erosive form of the disease. In most remodeled papillae,

inflammatory hyperemia of the vessels with pronounced dilation of venules and focal stasis of erythrocytes was observed. In isolated vessels of the microcirculatory bed, a sludge phenomenon was also detected, which was manifested by the sticking together of erythrocytes in the form of a "column of coins" and the marginal standing of leukocytes. In patients with erosive forms of gastroesophageal reflux disease, reflux disease revealed the phenomena of pronounced hydropic dystrophy. A typical sign of reflux esophagitis was the formation of varying degrees of inflammatory infiltrate in the submucosa and epithelial layer of the mucous membrane, which consisted mainly of neutrophils and lymphocytes.

Patients with erosive gastroesophageal reflux disease of a young age were treated with a combination of the proton pump inhibitor pantoprazole and rebamipide for 30 days, which reduced the severity of reflux symptoms by 1.4 times ($p < 0.05$) due to the Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire and endoscopic remission was achieved in 26.7% of patients. During the second examination, the patient's quality of life indicators in the category of "role functioning due to emotional state" according to the Medical Questionnaire Outcomes Study Questionnaire RAND Short-Form 36 did not differ from practically healthy individuals ($p > 0.05$). The combined administration of the proton pump inhibitor pantoprazole and rebamipide allowed to significantly reduce the manifestations of endothelial dysfunction with an increase in the activity of endothelial nitric oxide synthase by 1.8 times. ($p < 0.05$) compared to the initial examination and 1.5 times ($p < 0.05$) compared to proton pump inhibitor monotherapy. Simultaneous administration of rebimipide on the background of proton pump inhibitors pantoprazole allowed to reduce the content of nitrites in the blood serum of patients by 2.6 times ($p < 0.05$) compared to the initial examination and by 3 times ($p < 0.05$) compared to patients who received monotherapy with the proton pump inhibitor pantoprazole. Rebamipide effectively improves the resistance of the esophageal mucosa in young patients with an erosive form of gastroesophageal reflux disease. Reflux disease. Thus, during the second examination, the concentration of

glycosaminoglycans in the blood serum of patients decreased by 1.4 times ($p<0.05$) compared to the initial examination. According to the morphological examination, in this category of patients, there was a noticeable decrease in the infiltration of the epithelial layer with complete regeneration of the epithelium and the disappearance of microemulsions.

In young patients with non-erosive gastroesophageal reflux disease, prescribing the proton pump inhibitor pantoprazole in standard therapeutic doses and a cytoprotector rebamipide for 30 days led to a 1.3 -fold reduction in the severity of reflux symptoms ($p<0.05$) on the Gastroesophageal scale Reflux Disease Questionnaire, which was accompanied by the normalization of the quality of life of patients in the categories of "vitality" and "mental health" according to the SF-36 questionnaire. The use of cytoprotector rebamipide on the background of the proton pump inhibitor pantoprazole allowed for a significant improvement in the state of the nitric oxide system with an increase in the activity of endothelial nitric oxide synthase by 1.4 times ($p<0.05$), arginase – by 1.1 times ($p<0.05$), a decrease in the activity of the neuronal form of nitric oxide synthase – by 1.4 times ($p<0.05$), nitrite content – by 1.9 times ($p<0.05$) in the blood serum of these patients compared to the initial examination, which can be assessed as an impact on the leading pathogenetic mechanisms of gastroesophageal reflux disease, namely oxidative stress and endothelial dysfunction. At the same time, after 30 days of treatment, we recorded an improvement in the resistance of the esophageal mucosa, which was characterized by a 1.2-fold decrease in the concentration of glycosaminoglycans ($p<0.05$) in the blood serum of patients compared to the initial examination. It is important that in patients with a non-erosive form of gastroesophageal reflux disease using the proton pump inhibitor pantoprazole in combination with a cytoprotective rebamipide allowed to achieve normalization of the morphological structure of the epithelial and submucosal layer of the esophageal mucosa compared to the initial examination.

In young patients with erosive gastroesophageal reflux disease, the administration of the dietary supplement "Gastrotop " against the background of the

proton pump inhibitor pantoprazole in standard therapeutic doses for 30 days allowed to reduce the severity of reflux symptoms by 1.4 times ($p<0.05$) due to the GERD-Q, and to achieve endoscopic remission in 33.3% of patients. During the second examination of patients in this category, normalization of quality of life indicators in the "role functioning due to emotional state" was recorded according to the SF-36 questionnaire. The combined use of the proton pump inhibitor pantoprazole in standard therapeutic doses and the dietary supplement "Gastrotop" allowed reducing the severity of oxidative stress, which was characterized by a decrease in the activity of the inducible form of nitric oxide synthase in the blood serum of patients by 2 times ($p<0.05$), and the neuronal form of nitric oxide synthase - by 1.6 times ($p<0.05$), nitrite content – by 2.4 times ($p<0.05$) compared to the initial examination. It is important that this treatment regimen contributed to the improvement of the protective properties of mucus with a 1.7-fold decrease in the content of sialic acids in the blood serum. ($p<0.05$), glycosaminoglycan concentrations – 1.5 times ($p<0.05$) relative to the initial values. According to the morphological examination on the 30th day of treatment, a decrease in the phenomena of hydropic dystrophy and inflammatory infiltration by neutrophils and eosinophils of the epithelial layer of the esophageal mucosa with its partial regeneration was detected.

In young patients with non-erosive gastroesophageal reflux disease, the combination of the proton pump inhibitor pantoprazole and the dietary supplement "Gastrotop" for 30 days led to a 1.4-fold reduction in the severity of reflux symptoms ($p<0.05$) according to the Gastroesophageal scale Reflux Disease Questionnaire with normalization of patients' quality of life indicators in the category of "role functioning due to emotional state" according to the 36-Item Short Form Health Survey. After treatment, the activity of the neuronal form of nitric oxide synthase decreased by 1.5 times ($p<0.05$), nitrite content – by 1.8 times ($p<0.05$), arginase activity increased by 1.3 times ($p<0.05$) in blood serum compared to the initial value, which may be an indirect confirmation of a decrease in the severity of oxidative

stress and a shift in L-arginine metabolism towards the arginase pathway. The combined use of proton pump inhibitor pantoprazole and the dietary supplement "Gastrotop" contributed to the improvement of the resistance of the esophageal mucosa, which was characterized by a 1.5-fold decrease in the content of sialic acids ($p<0.05$) and glycosaminoglycan concentrations – by 1.4 times ($p<0.05$) in the blood serum of the examined patients compared to the initial examination. According to the morphological examination in young patients with a non-erosive form of gastroesophageal reflux disease, after 30 days of treatment with the proton pump inhibitor pantoprazole and the dietary supplement of herbal origin "Gastrotop", restoration of the morphological structure of the epithelial and submucosal layers of the esophageal mucosa with minimal lymphocytic infiltration was recorded.

Conclusions. The dissertation presents a theoretical generalization and a new solution to the scientific problem of increasing the effectiveness of treating gastroesophageal reflux disease in young people based on the study of risk factors and pathogenetic mechanisms of development, endoscopic and morphological changes in the esophageal mucosa.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, clinical symptoms, body mass index, young age, quality of life, cytoprotection, esophageal mucosa, gastrointestinal pathology, eating habits, lifestyle, questionnaire, nitric oxide, NO-synthase, glycosaminoglycans, sialic acids.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Список праць, в яких опубліковані основні

наукові результати дисертації:

1. Скрипник І, Маслова Г, Городницька І, Савченко Л. Цитопротекція при гастроезофагеальній рефлюксійній хворобі та перспективи використання засобів цитопротекторної дії. Сучасна гастроентерологія. 2023; 4: 52-59. <http://doi.org/10.30978/MG-2023-4-52.4>. (Scopus) *(Дисертанткою проведено літературний пошук, збір та обробку даних).*

2. Gorodnytska I, Skrypnyk I, Maslova G. Characteristics of disorders of the quality of life of young patients depending on the variant of the course of gastroesophageal reflux disease. World of Medicine and Biology. 2023; 1(83): 37-42. 10.26724/2079-8334-2023-1-83-37-42. (Web of Science) *(Дисертанткою проведено збір та аналіз даних, статистичну обробку результатів, написання тексту).*

3. Gorodnytska I, Skrypnyk I, Maslova G. The effect of complex treatment with the use of a cytoprotector of plant origin on the indicators of the nitric oxide system and connective tissue metabolism in young patients with gastroesophageal reflux disease with Helicobacter pylori-unassociated status. Вісник проблем біології і медицини. 2025; 1(176): 183-194. (Фахове видання України) *(Дисертанткою проведено збір і обробку матеріалів, написання тексту)*

4. Скрипник І, Городницька І, Маслова Г, Филенко Б. Оптимізація лікування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби в осіб молодого віку: роль та місце ребаміпіду. Гастроентерологія. 2025; 59(1): 16–22. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.59.1.2025.657> (Scopus) *(Дисертанткою проведено збір і обробку матеріалів, написання тексту)*

5. Скрипник І, Городницька І, Маслова Г. Вплив харчових звичок на формування та перебіг варіантів гастроезофагеальної рефлюксної хвороби в осіб молодого віку. Сучасна гастроентерологія. 2025; 1: 14-21.

<http://doi.org/10.30978/MG-2025-1-14> (Scopus) *(Дисертанткою проведено літературний пошук, збір і обробку матеріалів, написання тексту)*

6. Gorodnytska I, Skrypnyk I, Maslova G. Dynamics of changes in nitrogen oxide derivatives in young patients with gastroesophageal reflux disease. World of Medicine and Biology. 2025; 1(91): 37-41. (Web of Science) *(Дисертанткою проведено збір і обробку матеріалів, написання тексту)*

Список праць, які додатково відображають наукові результати дисертації:

7. Городницька І. М. Вплив особливостей харчової поведінки на якість життя пацієнтів молодого віку в залежності від варіанту перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. молодих учених «Медична наука – 2023», (м. Полтава, 1 грудня 2023 р.). – Полтава, 2023. – С. 23–25. *(Дисертанткою проведено збір та аналіз даних, статистичну обробку результатів, оформлення тез)*

Матеріали, які засвідчують апробацію дисертаційної роботи:

8. Скрипник І.М., Городницька І.М. Цитопротекція як важлива складова у лікуванні гастроентерологічних захворювань. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Поліморбідна патологія органів травлення у практиці сімейного лікаря», м. Дніпро, 1-3 листопада 2023р. (усна доповідь)

9. Скрипник І.М., Городницька І.М. Як оптимізувати лікування кислотозалежних захворювань? Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання менеджменту пацієнтів з коморбідною патологією та порушенням ментального здоров'я», м. Полтава, 27 березня 2024 р. (усна доповідь)

9. Городницька І.М. Роль цитопротекторної терапії у лікуванні гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби в осіб молодого віку. Науково-

практична конференція з міжнародною участю «Сучасні досягнення та перспективи розвитку внутрішньої медицини» (до 50-річчя кафедри внутрішньої медицини №1 Полтавського державного медичного університету), м. Полтава, 24-25 жовтня 2024 р. (постерна доповідь)

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВИХ СКОРОЧЕНЬ	32
ВСТУП	33
РОЗДІЛ I. СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ, КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТА ЛІКУВАННЯ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ЇЇ ЕНДОСКОПІЧНОГО ВАРІАНТУ (огляд літератури)	41
1.1. Особливості епідеміології, клінічної симптоматики та якості життя хворих на ГЕРХ молодого віку в залежності від фенотипу	41
1.2. Провідні механізми ГЕРХ та роль резистентності слизового бар'єру слизової оболонки стравоходу в патогенезі захворювання	48
1.3. Сучасні принципи лікування хворих на ГЕРХ молодого віку в залежності від фенотипу	54
1.4. Вплив кислотосупресивної терапії	58
1.5. Роль та місце засобів цитопротекторної терапії	60
РОЗДІЛ II. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ	67
2.1. Характеристика груп хворих	67
2.2. Біохімічні методи дослідження	73
2.3. Інструментальні методи дослідження	75
2.4. Метод оцінки якості життя	75
2.5. Морфологічні методи експериментальних досліджень	75
2.5. Методи математико-статистичного аналізу	76
РОЗДІЛ III. ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ГЕРХ В ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ФЕНОТИПУ	77
3.1. Оцінка факторів ризику та якості життя хворих із неерозивною та ерозивною формами ГЕРХ	77
3.2. Стан системи оксиду азоту у формуванні ГЕРХ у залежності від фенотипу	87

3.3. Обмін сполучної тканини, стан резистентності слизового бар'єру на фоні ерозивної та неерозивної форм ГЕРХ	93
3.4. Патоморфологічні зміни стравоходу при гастроезофагальній рефлюксній хворобі	97
3.5. Мікроскопічні зміни СО стравоходу хворих з ерозивною та неерозивною формами ГЕРХ до початку лікування	98
РОЗДІЛ IV. ЕФЕКТИВНІСТЬ РЕБАМІПІДУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ГЕРХ	108
4.1. Вплив комбінованого застосування ребаміпід у та ІПП на тяжкість симптомів рефлюксу та якість життя у хворих молодого віку з ерозивною формою ГЕРХ	108
4.2. Вплив комбінованого застосування ребаміпід у та ІПП на тяжкість симптомів рефлюксу та якість життя у хворих молодого віку з неерозивною формою ГЕРХ	111
4.3. Вплив комбінованого застосування ребаміпід у та ІПП на стан системи оксиду азоту, сполучної тканини та резистентність слизового бар'єру слизової оболонки стравоходу у хворих на ерозивну форму ГЕРХ	114
4.4. Вплив комбінованого застосування ребаміпід у та ІПП на стан системи оксиду азоту, сполучної тканини та резистентність слизового бар'єру слизової оболонки стравоходу у хворих на неерозивну форму ГЕРХ	119
РОЗДІЛ V. ОЦІНКА ВПЛИВУ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ІЗ ВКЛЮЧЕННЯМ РОСЛИННИХ ЦИТОПРОТЕКТОРІВ	125
5.1. Вплив комплексного лікування із включенням харчової добавки рослинного походження «Гастротоп» на тяжкість симптомів рефлюксу та якість життя у хворих молодого віку з ерозивною формою ГЕРХ	125

5.2. Вплив комплексного лікування із включенням рослинної харчової добавки «Гастротоп» на тяжкість симптомів рефлюксу та якість життя у хворих молодого віку з неерозивною формою ГЕРХ	129
5.3. Вплив комбінованого застосування харчової добавки рослинного походження «Гастротоп» та ІПП на стан системи NO, сполучної тканини та резистентність слизового бар'єру стравоходу у хворих із ерозивною формою ГЕРХ	132
5.4 Вплив комбінованого застосування харчової добавки рослинного походження «Гастротоп» та ІПП на стан системи NO, сполучної тканини та резистентність слизового бар'єру стравоходу у хворих із неерозивною формою ГЕРХ	137
РОЗДІЛ VI. МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ СО СТРАВОХОДУ ХВОРИХ НА ЕРОЗИВНУ ТА НЕЕРОЗИВНУ ФОРМУ ГЕРХ ПІД ДІЄЮ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ЦИТОПРОТЕКТОРНОЇ ТЕРАПІЇ	142
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ	149
ВИСНОВКИ	160
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	164
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	165
ДОДАТКИ	192

ПЕРЕЛІК УМОВИХ СКОРОЧЕНЬ

ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ГАГ	глікозаміноглікани
ГЕРХ	гастроезофагеальна рефлюксна хвороба
ІМТ	індекс маси тіла
ІПП	інгібітор протонної помпи
НЕРХ	неерозивна рефлюксна хвороба
НСС	нижній стравохідний сфінктер
ПОЛ	перекисне окиснення ліпідів
СО	слизова оболонка
СШЗ	стравохідно-шлункове з'єднання
ШКТ	шлунково-кишковий тракт
GERD-Q	Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire, опитувальник для діагностики та оцінки ефективності лікування хворих на ГЕРХ
ACG	Американський коледж гастроентерології
ASGE	Американське товариство шлунково-кишкової ендоскопії
FSSG	Frequency Scale for the Symptoms of GERD, Шлунково-стравохідна шкала частоти симптомів рефлюксної хвороби
gNOS	загальна активність NO-синтази
iNOS	індуцибельна ізоформа NO-синтази
cNOS	конститутивні ізоформи
eNOS	ендотеліальна ізоформа
nNOS	нейрональна ізоформа
NO	оксид азоту
NO ₂	нітрити
SF-36	36-Item Short Form Survey, шкала оцінки якості життя
TLESR	транзиторне розслаблення нижнього стравохідного сфінктера
χ ²	хі-квадрат

ВСТУП

Актуальність теми. Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) належить до найбільш розповсюджених захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ), яке уражає приблизно 10-30% популяції економічно розвинених країн [55, 163]. За даними епідеміологічних досліджень [10, 88], станом на 2017 рік, в Україні симптоми рефлюксу, а саме печію та зригування кислим, щодня відчують 3,3 % дорослого населення, раз на тиждень – 17,3 %, а раз на місяць – 9,4% загальної популяції. Відповідно до даних сучасних досліджень, у 24-40% пацієнтів із наявністю симптомів рефлюксу мають ерозивний езофагіт [67].

Проте якість життя пацієнтів із регулярною печією значно знижується незалежно від наявності уражень слизової оболонки (СО) стравоходу. У той же час, тривалий рефлюкс вмісту шлунку та дванадцятипалої кишки у стравохід здатний призводити до прогресування ГЕРХ із високим ризиком виникнення вторинних ускладнень, таких як стравохід Баррета та аденокарцинома стравоходу [53, 64].

Під час розробки персоніфікованого підходу до лікування хворих із ГЕРХ особливе значення має модифікація факторів ризику [105, 106, 164]. Особливості харчових звичок та спосіб життя мають провідне значення у виникненні симптомів ГЕРХ. Доведено, що ризик розвитку ГЕРХ знижується в осіб, які ніколи не палили, п'ють менше 2 чашок кави та чаю на добу, дотримуються принципів раціонального харчування, займаються середньою та інтенсивною фізичною активністю більше 30 хвилин на день [171, 189]. З цієї точки зору потребує розробка чіткого алгоритму визначення факторів ризику, які можуть провокувати виникнення печії та прогресування ГЕРХ [75, 154].

Доведеним патогенетичним механізмом виникнення ГЕРХ є активація оксидативного стресу. Відповідно до результатів сучасних досліджень зростання продукції вільних радикалів спостерігається на фоні як ерозивної, так і неерозивної форм захворювання [91, 103].

Враховуючи той факт, що збільшення зниження тонуусу нижнього стравохідного сфінктеру (НСС) є безпосередньою причиною реалізації рефлюксу вмісту шлунку та дванадцятипалої кишки у стравохід, потребують детального вивчення особливості порушень у системі оксиду азоту (NO) у патогенезі розвитку ерозивної та неерозивної форм ГЕРХ [96, 112, 177].

Відомо, що ризик розвитку кислотозалежних захворювань зростає за умов зниження резистентності слизового бар'єру стравоходу та гастродуоденальної зони, що найбільш часто можна спостерігати у пацієнтів старшої вікової групи із наявністю супутніх захворювань [87]. Недостатньо вивченим залишається стан захисних властивостей слизу та сполучної тканини у хворих молодого віку із ерозивною та неерозивною формами ГЕРХ.

Базисна терапія хворих із ерозивною та неерозивною формами ГЕРХ передбачає призначення інгібіторів протонної помпи (ІПП), ефективність яких зумовлена пригніченням Н⁺/К⁺-АТФази у парієтальних клітинах шлунку, що дозволяє знизити продукцію соляної кислоти на 80-90% [117, 144]. Проте залишається актуальною проблема формування резистентності до терапії ІПП та виникнення рецидивів симптомів рефлюксу. З цієї точки зору особливої уваги заслуговує вивчення ефективності застосування на фоні ІПП препаратів та дієтичних добавок, що володіють цитопротекторним ефектом [45, 58, 85].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідницьких робіт кафедри внутрішньої медицини №1 Полтавського державного медичного університету на тему «Удосконалення діагностичних підходів та оптимізація лікування захворювань органів травлення у поєднанні з іншими хворобами систем організму» (державний реєстраційний номер 0117U000300) та «Оптимізація діагностики, лікування та реабілітації хворих із захворюваннями внутрішніх органів» (державний реєстраційний номер 0124U000096).

Мета дослідження. Підвищення ефективності лікування ГЕРХ в осіб молодого віку на підставі вивчення факторів ризику і патогенетичних

механізмів розвитку, ендоскопічних і морфологічних змін слизової оболонки стравоходу.

Завдання дослідження:

1. Вивчити вплив факторів ризику (надмірної маси тіла та ожиріння, харчових звичок, складу раціону, режиму харчування) на формування ерозивної та неерозивної форми ГЕРХ в осіб молодого віку.

2. Дослідити ступінь тяжкості симптомів рефлюксу та особливості порушень якості життя у пацієнтів молодого віку в залежності від форми ГЕРХ.

3. Встановити роль змін системи оксиду азоту у формуванні неерозивної та ерозивної форми ГЕРХ в осіб молодого віку.

4. Визначити обмін сполучної тканини, стан резистентності слизового бар'єру стравоходу у пацієнтів із ерозивною та неерозивною формами ГЕРХ

5. Дослідити особливості морфофункціональних змін слизової оболонки стравоходу у хворих із ерозивною та неерозивною формами ГЕРХ.

6. Обґрунтувати доцільність призначення цитопротектору ребаміпіду у складі комплексної терапії хворих із ерозивною та неерозивною формами ГЕРХ.

7. Оцінити вплив комплексного лікування із застосуванням дієтичної добавки рослинного походження «Гастротоп» на фоні інгібітора протонної помпи у хворих із ерозивною та неерозивною формами ГЕРХ.

Об'єкт дослідження: лікування ерозивної та неерозивної форми ГЕРХ в осіб молодого віку;

Предмет дослідження: фактори ризику, патогенетичні механізми розвитку; особливості клінічної симптоматики, гістоморфологічні зміни слизової оболонки стравоходу, порушення якості життя залежно від форми ГЕРХ, обґрунтування доцільності комбінованого застосування інгібітору протонної помпи та препаратів цитопротекторної дії у пацієнтів із неерозивною та ерозивною формами ГЕРХ.

Методи дослідження – загально-клінічне обстеження хворих, аналіз факторів ризику із застосуванням анкети «Оцінка характеру харчування та особливостей способу життя у пацієнтів з печією», визначення показників якості життя за SF-36, тяжкості симптомів ГЕРХ за GERD-Q; дослідження стану слизової оболонки стравоходу (вміст глікозаміногліканів (ГАГ) та сіалових кислот у сироватці крові), стану системи NO (концентрація нітритів, активність загальної (gNOS), індукцйбельної (iNOS), конституційної (cNOS), нейрональної (nNOS), ендотеліальної (eNOS) та аргінази у сироватці крові), метаболізму колагену (вміст L-оксипроліну у сироватці крові). З метою оцінки ендоскопічних та морфофункціональних характеристик змін СО стравоходу на фоні ГЕРХ пацієнтам виконана верхня ендоскопія з біопсією СО стравоходу. Характер морфологічних змін СО стравоходу оцінено за результатами патогістологічного дослідження біоптатів. Виконано визначення антигену H. pylori у калі. Застосовані методи математико-статистичного аналізу із застосуванням програмного забезпечення GraphPad Prism 10 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, USA).

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше за допомогою власне розробленої анкети визначені відмінності факторів ризику розвитку ерозивної та неерозивної форми ГЕРХ у осіб молодого віку.

Уперше у осіб молодого віку підтверджено роль порушень системи NO із підвищенням активності iNOS та nNOS та зниженням активності eNOS та аргінази у формуванні ерозивної та неерозивної форм ГЕРХ, що підтверджує спільність їх патогенетичних механізмів.

Уперше у осіб молодого віку із ерозивною формою ГЕРХ підтверджено взаємозв'язок між активністю iNOS та порушеннями резистентності СО стравоходу та структурними змінами сполучної тканини.

Отримало подальше вивчення особливості морфологічних змін слизової оболонки стравоходу у пацієнтів із різними формами ГЕРХ. Незалежно від форми захворювання у пацієнтів спостерігалось формування гіперплазії

базального шару та видовження сполучнотканинних сосочків власної пластинки СО стравоходу. Показано, що ерозивна форма ГЕРХ супроводжується розвитком явищ гідропічної дистрофії із формуванням запального інфільтрату в підслизовій основі та епітеліальному пласті СО стравоходу.

Уперше обґрунтовано призначення ребаміпіду у комбінації з ІПП пантопразолом у пацієнтів молодого віку з ерозивною формою ГЕРХ, що дозволило зменшити тяжкість клінічних проявів рефлюксу, збільшити частоту досягнення ендоскопічних ремісій, покращити якість життя пацієнтів у категорії «рольове функціонування, зумовлене емоційним станом», зменшити активність оксидативного стресу, вираженість ендотеліальної дисфункції, покращити захисні властивості слизу та досягти повної регенерації епітелію та зникнення мікроерозій.

Уперше продемонстровано, що застосування ребаміпіду на фоні ІПП пантопразолу у пацієнтів молодого віку із неерозивною формою ГЕРХ дозволяє зменшити тяжкість симптомів рефлюксу із покращенням якості життя пацієнтів у категоріях «життєва активність» і «психічне здоров'я», а також впливає на провідні патогенетичні механізми розвитку захворювання із нормалізацією морфологічної структури СО стравоходу.

Уперше обґрунтовано застосування дієтичної добавки рослинного походження «Гастротоп» у комбінації з ІПП (пантопразолом) у хворих на ерозивну форму ГЕРХ, що дозволило не тільки знизити тяжкість симптомів рефлюксу, зменшити прояви оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції, покращити захисні властивості СО стравоходу, а і досягти максимальної частоти ендоскопічної ремісії із зменшенням явищ гідропічної дистрофії, запальної інфільтрації та часткової регенерації епітелію.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані результати мають теоретичне і практичне значення в наступних галузях медицини: терапії, гастроентерології, дієтології, сімейній медицині.

Розробка анкети «Оцінка характеру харчування та особливостей способу життя у пацієнтів з печією» надає можливість практичному лікарю швидко визначити порушення у складі дієти, характері харчових звичок та способі життя пацієнтів із ерозивною та неерозивною формою ГЕРХ, що дозволить чітко і швидко надавати відповідні рекомендації щодо їх корекції.

Включення до складу лікувальних комплексів цитопротектору ребаміпіду на фоні ІПП пантопразолу у пацієнтів із ерозивною та неерозивною формами ГЕРХ дозволяє підвищити відсоток досягнення клініко-ендоскопічних ремісій переважно за рахунок покращення резистентності СО стравоходу.

Застосування дієтичної добавки рослинного походження «Гастротоп» у комплексній терапії ерозивної та неерозивної форм ГЕРХ приводить до збільшення відсотку досягнення клініко-ендоскопічних ремісій шляхом впливу на активність процесів вільно-радикального окислення та покращення захисних можливостей СО.

Впровадження результатів досліджень у практику. Результати дисертаційного дослідження впроваджені в практику роботи гастроентерологічного центру КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради», гастроентерологічних відділень КНП СОР «Сумська обласна клінічна лікарня», ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги», КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради».

Результати дослідження впроваджені в навчальний процес на кафедрах внутрішньої медицини №1 Полтавського державного медичного університету, внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Медичного інституту Сумського державного університету, внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету, терапії, сімейної та екстренної медицини післядипломної освіти ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет».

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням, яке виконано на базі кафедри внутрішньої медицини №1 Полтавського державного медичного університету. Здобувачкою проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз сучасної наукової літератури за досліджуваною темою та узагальнено отримані літературні дані; виконано клініко-анамнестичне дослідження. Здобувачкою виконано клінічне обстеження хворих із неерозивною та ерозивною формами ГЕРХ молодого віку, оцінені фактори ризику, особливості клінічного перебігу захворювання. Здобувачкою створена комп'ютерна база даних, проведені систематизація та математико-статистичний аналіз даних. Біохімічні дослідження виконані у науковій лабораторії на базі кафедри патофізіології Полтавського державного медичного університету (завідувач – проф. В.О. Костенко). Морфологічне дослідження виконане к.мед.н., доцентом кафедри патологічної анатомії та судової медицини Полтавського державного медичного університету Филенком Б.М.

У співпраці з науковим керівником розроблено дизайн дослідження, сформульовані його мета та завдання, підібрані відповідні методичні підходи для виконання роботи. На підставі отриманих результатів написано усі розділи дисертаційної роботи, сформульовано висновки та практичні рекомендації. У друкованих працях, підготовлених у співавторстві, особистий вклад полягає у пошуку літературних джерел, проведенні клінічних досліджень, аналізі та систематизації отриманих результатів. Здобувачем не були використані результати та ідеї співавторів публікацій.

Апробація результатів дисертації. Результати досліджень і основні положення роботи оприлюднено на: Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Поліморбідна патологія органів травлення у практиці сімейного лікаря» (м. Дніпро, 1-3 листопада 2023р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Медична наука 2023» (м.Полтава, 1 грудня 2023 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції

«Актуальні питання менеджменту пацієнтів з коморбідною патологією та порушенням ментального здоров'я» (м. Полтава, 27 березня 2024 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення та перспективи розвитку внутрішньої медицини» (до 50-річчя кафедри внутрішньої медицини №1 Полтавського державного медичного університету) (м. Полтава, 24-25 жовтня 2024р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 7 наукових праць, у тому числі 6 статей: 1 стаття у фаховому виданні, рекомендованому ДАК України; 2 статті у виданнях, що індексуються у наукометричній базі Web of Science; 3 статті у виданнях, які індексуються у наукометричній базі Scopus; 1 тези у матеріалах конференції.

За матеріалами дисертаційної роботи видано свідоцтво про реєстрацію авторського права на науковий твір.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 199 сторінках загального тексту і складається з вступу, огляду літератури, матеріалів і методів, 5 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який містить 198 найменувань, із них 36 кирилицею, 162 латиницею. Робота ілюстрована 17 таблицями та 18 рисунками.

РОЗДІЛ I.

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ, КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТА ЛІКУВАННЯ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ЇЇ ЕНДОСКОПІЧНОГО ВАРІАНТУ (огляд літератури)

1.1. Особливості епідеміології, клінічної симптоматики та якості життя хворих на ГЕРХ молодого віку в залежності від фенотипу

Захворювання шлунково-кишкового тракту широко розповсюджені в усьому світі, спричиняючи значний дискомфорт і впливаючи на якість життя людей [142]. Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) є серйозною медичною та соціальною проблемою, котра в перспективі погіршує якість життя та призводить до серйозних ускладнень [95, 154]. Ця патологія призводить до погіршення психічного здоров'я та соціального функціонування, а також асоційована зі значним використанням медичних послуг, оскільки ГЕРХ – другий за поширеністю діагноз у США серед захворювань ШКТ з більш ніж 5,5 мільйонами відвідувань лікарень та відділень невідкладної допомоги на рік [142].

Згідно з останніми епідеміологічними оцінками [120], на ГЕРХ страждає 13,98% дорослого населення планети та приблизно 20% мешканців країн з високим рівнем доходу. Щорічно рівень захворюваності на ГЕРХ зростає, хоча відмінності між регіонами залишаються суттєвими. У Європі та США захворюваність сягає 25%, в Азії – близько 10%, при цьому показники варіюють від 4,16% у Китаї до 22,40% у Туреччині [61, 134, 154]. Дослідження, проведені у країнах Європи та Сполучених Штатів Америки (США), виявили, що від симптомів ГЕРХ страждають 20-25% населення, а у 7% ці симптоми спостерігаються щоденно. В умовах загальної медичної практики аналіз результатів ендоскопічного обстеження показує наявність езофагіту у 25-40% пацієнтів, які страждають на ГЕРХ. Варто зазначити, що у більшості з них ендоскопічні ознаки не спостерігаються [67]. Згідно клінічної настанови

«Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба», станом на 2017 рік в Україні здійснювалися лише поодинокі епідеміологічні дослідження, які підтверджують, що на основі скарг, поширеність ГЕРХ серед дорослих осіб сягає 30%. Типові скарги, такі як печія та зригування кислим, щодня відчують 3,3 % населення, раз на тиждень – 17,3 %, а раз на місяць – 9,4 % загальної популяції. Одночасно спостерігається чітка тенденція до збільшення захворюваності на ГЕРХ в Україні [10].

Погіршення якості життя у хворих на ГЕРХ зумовлене низкою факторів, до яких відносять фізичний біль, а також тривожність та порушення режиму харчування. Нічні прояви рефлюксної хвороби особливо негативно позначаються на повсякденному житті пацієнта. Тягар ГЕРХ на якість життя також відчутний у контексті професійної діяльності та особистому житті [44, 46, 82, 83, 92, 95].

Окрім того, актуальність проблеми ГЕРХ також зумовлена труднощами у встановленні діагнозу та призначенні лікування, частими рецидивами та суттєвим погіршенням якості життя хворих, особливо за наявності виражених нічних та позастравохідних симптомів (біль у грудях, кашель тощо) [6, 54].

Американський коледж гастроентерології (ACG) визначив ГЕРХ як стан, при якому рефлюкс шлункового вмісту в стравохід призводить до симптомів та/або ускладнень. ГЕРХ об'єктивно визначається наявністю характерного пошкодження слизової оболонки, яке спостерігається під час ендоскопії, та/або аномальним впливом кислоти на слизову стравоходу, підтвердженим при імпеданс-рН-моніторингу [101]. До того ж, виділено декілька основних клінічних фенотипів, до яких відносяться: ерозивний езофагіт низького ступеня (ступінь А або В згідно Лос-Анджелеської класифікації) може бути виявлений навіть у безсимптомних пацієнтів (приблизно 6%), що знижує специфічність цього діагнозу; ерозивний езофагіт високого ступеня (ступінь С чи D за Лос-Анджелеською класифікацією), пов'язаний зі значним порушенням функції НСС, діафрагмальною грижею та

порушенням кліренсу стравоходу; неерозивна гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба або ендоскопічно-негативна ГЕРХ за фізіологічними тестами нагадує езофагіт легкого ступеня, проте при оцінці симптомів може перетинатися з гіперчутливістю стравоходу та функціональною печією; рефлюксна гіперчутливість стравоходу диференціюється за наявністю чи відсутністю асоціації симптомів з даними рН-моніторингу; функціональна печія клінічно подібна до рефлюксної гіперчутливості, що ускладнює діагностику; стравохід Барретта варіює від кишкової метаплазії до різних ступенів дисплазії, що вимагає ретельного нагляду; рефлюксний синдром болю у грудях краще піддається терапії ГЕРХ за наявності типової симптоматики; регургітаційно-домінантна ГЕРХ супроводжується вираженою дисфункцією НСС з рефлюксом великого об'єму, потребує диференціації від ахалазії кардії та румінації; екстраєзофагеальна ГЕРХ часто поєднується з іншими факторами, хоча її зв'язок із рефлюксом не завжди є домінуючим [30].

ГЕРХ – це розповсюджене захворювання, яке супроводжується різноманітними ознаками [93], основними з яких виступають печія, відрижка та утруднене ковтання. Печія – найпоширеніший симптом ГЕРХ, що характеризується як відчуття печіння за грудьми, яке піднімається від надчеревної ділянки до шиї. Регургітація - це повернення невеликої кількості вмісту шлунку вгору, до ротової порожнини, що часто супроводжується кислим або гірким присмаком. Незважаючи на те, що і печія, і регургітація є ключовими ознаками ГЕРХ, виникнення цих симптомів відрізняється, і стратегії діагностики та лікування залежать від переважаючого симптому. Наприклад, біль у грудях, не диференційований від серцевого болю, може виникати разом із печією та регургітацією або як ізольований симптом ГЕРХ [66, 160].

Симптоми ГЕРХ неспецифічні та можуть співпадати або бути сплутаними з симптомами інших захворювань, наприклад, ахалазією, еозинофільним езофагітом, рефлюксною гіперчутливістю, функціональною

хворобою, серцевими чи легeneвими захворюваннями, або грижею стравохідного отвору діафрагми [79].

Позастравохідні прояви ГЕРХ негативно впливають на соціальне життя, сон, працездатність та загальну якість життя [59, 66, 194, 195]. Нічні прояви при ГЕРХ мають переважно респіраторний характер і можуть бути пояснені мікроаспірацією та вагусним бронхоспазмом [2]. Вони можуть включати ларингеальні та легеневі прояви, такі як охриплість голосу, відчуття комка у горлі та хронічний кашель, а також такі стани, як ларингіт, фарингіт і легеневий фіброз. Існують припущення, що ГЕРХ може сприяти загостренню астми. Позастравохідні прояви викликають труднощі для пацієнтів і лікарів, оскільки вони можуть бути як наслідком ГЕРХ, так і зумовлені багатьма іншими причинами. Навіть у пацієнтів з діагностованою ГЕРХ може бути складно визначити, що саме закид кислого вмісту шлунка до стравоходу є першопричиною цих екстраезофагеальних скарг. У дослідженні показано, що больові відчуття в осіб із неерозивною рефлюксною хворобою, найімовірніше, зумовлене експресією кислоточутливих каналів на поверхневих аферентних волокнах слизової оболонки та епітеліальних клітинах стравоходу [176].

Патогенетичною сутністю ГЕРХ є фізико-хімічне пошкодження слизової оболонки (СО) стравоходу шлунковим або шлунково-кишковим вмістом, що надходить ретроградно при гастроезофагеальному рефлюксі в результаті як аномальної структури, так і недостатньої функції стравохідно-шлункового переходу, а також порушення кліренсу стравоходу з формуванням низки стравохідних і позастравохідних проявів, що значно порушують якість життя пацієнтів та знижують їх працездатність [2].

Діагностика базується на виявленні у пацієнта стравохідних (печія, відрижка кислим, дисфагія, біль в епігастральній ділянці та грудях або нічний біль у животі, періодичне блювання, одинофагія (біль при ковтанні), що частіше зустрічаються при ерозивно-виразкових ураженнях стравоходу) та

позастравохідних (стоматологічних, ларингофарингеальних, бронхолегеневих, кардіальних клінічних проявів) [88; 89, 137].

Проблемою постановки діагнозу ГЕРХ є відсутність єдиного, загально визнаного "золотого стандарту" діагностики. Згідно з оновленими в 2022 році рекомендаціями Американського коледжу гастроентерологів, діагностика ГЕРХ перш за все ґрунтується на виявленні типових клінічних проявів: печії та відрижки [101].

Симптоми мають важливе значення для клінічної діагностики ГЕРХ. В якості допоміжних засобів розроблені такі опитувальники, як GerdQ [19, 191]. На основі отриманих відповідей оцінюється інтенсивність симптомів рефлюксу за останній тиждень для визначення подальшої тактики ведення пацієнта. Результат ≥ 8 балів дозволяє припустити ГЕРХ, а показник < 8 балів, як правило, свідчить про відсутність ГЕРХ у пацієнта.

У дослідженні Norder et al. [135] оцінювали GerdQ на вибірці осіб із типовими та/або атиповими симптомами ГЕРХ перед 24-годинним рН-моніторингом через клінічну підозру на ГЕРХ. Згідно з добовим рН-моніторингом діагноз було встановлено 58% суб'єктам, майже половина з них (46%) демонструвала нетипові провідні симптоми. Шкала GerdQ продемонструвала високу специфічність (74%), але низьку чутливість (62%) у діагностиці ГЕРХ за наявності нетипових основних симптомів, таких як кашель, дисфагія та відчуття клубка в горлі (глобус).

ГЕРХ є гетерогенним розладом і може проявлятися різноманітно. З одного боку, є особи, чиї симптоми пов'язані безпосередньо з впливом хлористоводневої кислоти, а з іншого боку – зустрічаються випадки, коли клініка рефлюксу проявляється навіть при низькому рівні шлункової секреції, і при цьому вони можуть бути такими ж відчутними, як у пацієнтів з ендоскопічно підтвердженими ураженнями СО [75, 76, 78]. Порушення якості життя наразі є важливим наслідком ГЕРХ, вплив якої виходить за рамки лише клінічних проявів. Хоча самі симптоми негативно впливають на життя

пацієнтів, існують вторинні ефекти, викликані порушеннями фізичного, емоційного та соціального функціонування [54, 125, 182].

У той час як інструменти для оцінки якості життя були розроблені для допомоги дослідникам, існує недостатня кількість достовірних методів їх використання у клінічних умовах. Ситуація ускладнюється тим, що не обов'язково існує пряма кореляція між ендоскопічними ознаками та тяжкістю симптомів, а неерозивна рефлюксна хвороба визнана важливим варіантом ГЕРХ [46, 82, 92, 95]. Наразі рівень якості життя при ГЕРХ вимірюється за допомогою наступних інструментів: 36-елементне опитування про здоров'я короткої форми (SF-36), шкала оцінки шлунково-кишкових симптомів (GSRS) та модифікований опитувальник GERD-Q. Хоча ці тести дозволяють досліднику одночасно включити вплив усіх шлунково-кишкових симптомів та розладів на якість життя пацієнта, вони не дозволяють оцінити безпосередньо вплив ГЕРХ. Однак інструменти оцінювання якості життя корисні для оцінки впливу терапії. Існує необхідність у створенні та запровадженні методик, які точно визначають вплив ознак хвороби на життя хворого, і які при цьому просто інтерпретувати лікарю [83, 191].

Розвиток та перебіг ГЕРХ у молодих людей потребує пильної уваги з огляду на сукупність факторів, які охоплюють фізіологічні, соціальні та психічні аспекти цього періоду життя. Період від 18 до 45 років є етапом найвищої продуктивності, коли люди активно будують кар'єру, здобувають освіту та реалізують себе в особистому житті. Молоді люди активні у спорті, подорожують, ведуть насичене соціальне життя [54, 186].

Однак, доведено, що у цьому віці існує підвищений ризик тривожних та депресивних розладів [52, 182], оскільки молоді люди частіше відчують стрес та мають відповідні зміни в харчових звичках (фаст-фуд, кава, переїдання, нерегулярне харчування тощо). Постійна потреба уникати певних продуктів, регулярний прийом ліків або обмеження фізичної активності можуть знижувати задоволення від життя та спричиняти фрустрацію. Печія,

відрижка, біль за грудиною, проблеми зі сном, як симптоми ГЕРХ, можуть знижувати працездатність, здатність до концентрації та загальну ефективність, що впливає на професійні успіхи, а хронічний дискомфорт негативно впливає на якість життя. До того ж, часто симптоми ігноруються або вважаються "несуттєвими", що призводить до пізньої діагностики [125, 192].

Метааналіз [193], опублікований у 2023 році, показав, що до 35% пацієнтів з ГЕРХ мають симптоми тривоги, а 24% — симптоми депресії. Запалення слизової оболонки стравоходу запускає цитокінову реакцію, яка може впливати на діяльність центральної нервової системи, зокрема, змінювати рівень серотоніну та дофаміну – нейромедіаторів, що відповідають за емоційну рівновагу. Цей процес особливо актуальний у пацієнтів з неерозивною формою ГЕРХ, де відсутність змін у тканинах поєднується з вираженими суб'єктивними скаргами.

У більшості хворих діагностується неерозивна форма захворювання, а приблизно у кожного п'ятого пацієнта з неконтрольованим перебігом ГЕРХ захворювання може прогресувати до ерозивного езофагіту [74]. Тривалий перебіг ГЕРХ без відповідного лікування в молодому віці може призвести до ерозій, метаплазії (стравохід Барретта) та потенційно аденокарциноми стравоходу пізніше, що робить ранню діагностику та вчасне лікування критично важливими для зменшення ризику виникнення серйозних ускладнень.

У сучасній клінічній практиці оцінка якості життя, особливо пацієнтів молодого віку, має першочергову важливість, адже для самих хворих терапевтичний ефект визначається не лише гальмуванням розвитку хвороби, але й збереженням здатності інтегруватися в суспільство та підтримувати звичний ритм життя. Відомо, що у молодих пацієнтів з неерозивною формою ГЕРХ спостерігається більший вплив на якість життя, ніж при ерозивній формі у старшому віці [56, 67].

1.2. Провідні механізми GERX та роль резистентності слизового бар'єру слизової оболонки стравоходу в патогенезі захворювання.

У підтримці функцій слизової оболонки стравоходу доведена роль антиоксидантного захисту, а також виявлено взаємозв'язок процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у тканинах стравоходу у пацієнтів з езофагітом та його ускладненнями. Підвищення активності процесів ПОЛ у крові фіксується навіть за неерозивної форми GERX і є показником оксидативного стресу, який переважно проявляється у дистальному відділі стравоходу [91, 103].

У нормальних умовах вільнорадикальне окислення – це необхідний фізіологічний процес, однак у разі тривалого або інтенсивного впливу стресових умов воно призводить до денатурації білкових структур, а, отже, до пошкодження органів і тканин. Вільні радикали вирізняються високою реакційною здатністю, зокрема, ліпіди, що складають мембрани – ключові компоненти будови клітини. Взаємодія з вільними радикалами викликає ПОЛ – один з наслідків вільнорадикального окислення. Інакше кажучи, фізіологічна адаптаційна реакція перетворюється на ланку патогенезу і сприяє розвитку патологічного процесу. Оксидативний стрес зумовлює зменшення проникності мембран, пошкоджуючи цілісність та транспортні функції епітелію ШКТ [91].

Нагромадження супероксид-аніонів та пероксиду водню відіграє важливу роль у формуванні виразок через порушення мікроциркуляції, що підтверджено в дослідженнях стресових ушкоджень слизової оболонки ШКТ, а також пошкоджень, спричинених нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ), етанолом та *H. pylori*. Хоча зв'язок між віком, інфікуванням *H. pylori* та патологіями стравоходу досі лишається об'єктом наукових досліджень, наразі чіткі відомості щодо однозначного зв'язку між цими чинниками є доволі обмеженими. Інфекція *H. pylori* належить до найпоширеніших бактеріальних заражень у світі, що вражає приблизно половину населення

планети [126, 172]. Імовірність інфікування збільшується з віком, що може бути пов'язано з декількома чинниками: по-перше, з роками відбувається послаблення тонусу нижнього стравохідного сфінктера та порушення моторики стравоходу, що створює передумови для розвитку рефлюксу. По-друге, факторами, що сприяють зараженості можуть виступати тривалість контакту з бактерією та особливості способу життя [193, 196, 197].

Результати досліджень демонструють, що інфікування *H. pylori* здатне чинити як захисний, так і негативний вплив на захворювання стравоходу. Деякі дослідження свідчать про те, що *H. pylori* може знижувати кислотність шлункового соку через розвиток атрофічного гастриту, що потенційно зменшує ймовірність розвитку ерозивної ГЕРХ та стравоходу Барретта [193, 197]. Інші ж дослідження показують, що ерадикація *H. pylori* може призвести до підвищення кислотності шлункового вмісту [196], що збільшує ризик розвитку ерозій слизової, однак не впливає на частоту загострення чи рецидивів вже існуючої ГЕРХ [126].

Helicobacter pylori продукує вільні радикали, активуючи діяльність нейтрофілів та макрофагів/моноцитів на гострій та хронічній стадії інфікування. Виявлено, що окислювальний стрес запускає апоптоз та адаптивні механізми, що підвищують редокс-статус у клітині та призводять до виникнення нових взаємозв'язків між активними формами кисню та антиоксидантами. Локальні стрес-лімітуючі антиоксидантні системи, які включають антиоксидантні ферменти (каталазу, супероксиддисмутазу), мають важливе значення у контролі оксидативного стресу. Вони блокують вивільнення та місцеву дію прооксидантів, зменшуючи активацію вільнорадикального окиснення [193, 196].

ГЕРХ є хронічним захворюванням багатофакторної етіології, однак саме фізіологічні фактори та спосіб життя є її ключовими причинами. До фізіологічних факторів відносяться: підвищена податливість стравохідно-шлункового з'єднання (СШЗ), збільшення градієнта тиску в ньому та слабкість

НСС. Головним механізмом розвитку патології є потрапляння шлункового вмісту в стравохід та порушення функції езофагеального антирефлюксного бар'єру. Перший фактор, здебільшого, зумовлений формуванням кислотних "кишень" у шлунку та затримкою випорожнення. Другий – дисфункцією НСС. Частішають випадки тимчасового розслаблення НСС (TLESR), що спричиняє проблеми з евакуацією кислоти зі стравоходу, хоча конкретні причини цих явищ досі не з'ясовані до кінця.

Антирефлюксний механізм стравоходу складається з НСС, кута Гіса (місце переходу стравоходу в кардіальну частину шлунка) і м'язів діафрагми. ГЕРХ виникає, коли хлористоводнева кислота потрапляє в дистальний відділ стравоходу через невідповідне розслаблення НСС, що в подальшому призводить до подразнення через стимуляцію хеморецепторів [54].

Відомо, що зниження тонуусу нижнього стравохідного сфінктера залежить від неадренергічної та нехолінергічної іннервації, в якій оксид азоту (NO) є основним медіатором. У наукових джерелах можна знайти інформацію про захисну роль оксиду азоту, пов'язану з покращенням мікроциркуляції, стабілізацією функції опасистих клітин, стимуляцією секреції слизу та гідрокарбонатів. Тому визначення взаємозв'язку між змінами рівнів оксиду азоту і розвитком патологічних процесів у шлунково-кишковому тракті, зокрема при ГЕРХ та супутньому ожирінні, є ключовим для розуміння механізмів захворювання та пошуку нових методів лікування.

Генетичні фактори та поліморфізм можуть сприяти розвитку та прогресуванню захворювання. Наприклад, велике значення у патогенезі ГЕРХ мають вік, стать, раса, генетика, особливості дієти та способу життя, що підтверджено багатьма науковцями [143, 195]. Куріння, стрес, харчові звички (кава, гостра їжа), ожиріння, гіподинамія, вживання алкоголю та сімейна історія рефлюксу також визначені як фактори ризику ГЕРХ. Своєчасне їх установлення може допомогти запобігти та контролювати ГЕРХ. Зміна

факторів ризику, що піддаються корекції, може значно покращити контроль та профілактику захворювання.

Згідно з даними деяких досліджень [52, 186], учасники віком 20-25 років демонстрували вищу ймовірність виникнення симптомів ГЕРХ, ніж ті, кому ще не виповнилося 20 років. Зі збільшенням віку відмічався вищий рівень ГЕРХ: 69,5% пацієнтів, які вказували на наявність симптомів ГЕРХ, були старші 35 років, що підтверджує результати дослідження, проведеного в Албанії, яке показало вищу поширеність симптомів ГЕРХ серед осіб старшого віку. В межах поточного дослідження виявлено, що збільшення віку корелює зі зростанням ймовірності посилення симптомів ГЕРХ до певного моменту. Зокрема, у осіб віком 30-49 років спостерігається частіше виникнення симптомів ГЕРХ у порівнянні з особами 18-29 років. Це було підтверджено іншими дослідженнями, які підкреслюють ризик розвитку ГЕРХ у літньому віці [73, 154].

Крім того, симптоми рефлюксу або неерозивної рефлюксної хвороби частіше уражають жінок, ніж чоловіків. Ці епідеміологічні дані дають змогу припустити, що епітелій стравоходу більш вразливий у чоловіків або більш стійкий у жінок до рефлюксу гастродуоденального вмісту, ніж у протилежної статі. Наприклад, Chen C et al. [65] досліджували гендерні відмінності у чутливості епітелію стравоходу до пошкодження і виявили суттєву різницю в ураженні тканин стравоходу при наявності екзогенного NO у представників чоловічої статі і припустили, що естрогени зменшують пошкодження слизової стравоходу. Ці дані співпадають з дослідженням Sadafi [154], у результаті якого встановлено, що ГЕРХ був більш поширеним серед курців і осіб чоловічої статі.

За даними мета-аналізу [101] за участі 407 тисяч осіб із ГЕРХ встановлено, що симптоматика захворювання у жінок загалом зустрічається частіше, ніж у чоловіків: 16,7% проти 15,4%. Додаткове ретроспективне дослідження показало, що у жінок, котрі відчували печію та регургітацію,

діагностували переважно неерозивну форму ГЕРХ. У чоловіків частіше виявляли ерозивний езофагіт.

До етіологічних факторів ГЕРХ відносять і куріння, в той час як споживання алкоголю скоріше виступає тригером рефлюксних епізодів, а не прямою причиною захворювання. Проте, і тютюн, і алкоголь можуть знижувати тиск нижнього стравохідного сфінктера, сприяючи виникненню рефлюксу. До того ж, куріння зменшує виробництво слини, багатой на бікарбонати, що важливо для нейтралізації хлористоводневої кислоти. Алкоголь безпосередньо негативно впливає на слизову оболонку стравоходу, збільшуючи кислотне пошкодження. Крім того, куріння відіграє значну роль у виникненні ГЕРХ, знижуючи тиск НСС у спокої [54].

Окрім генетичного впливу, ГЕРХ асоціюється з факторами способу життя, особливо ожирінням. Воно викликає підвищення гастроезофагеального тиску, що призводить до розвитку кили стравохідного отвору діафрагми, яка асоціюється з езофагітом. Частота ГЕРХ демонструвала поступове зростання зі збільшенням ваги – від недостатньої ваги, нормальної ваги та надмірної ваги до ожиріння. Аналіз взаємозв'язків виявив міцніший зв'язок між частотою ГЕРХ та збільшенням ваги. Абдомінальне ожиріння, яке визначається обхватом талії, та неправильні харчові звички здатні підвищувати ризик ГЕРХ через збільшення ваги. Відповідно, $ІМТ > 24,9 \text{ кг/м}^2$ є одним із факторів ризику, котрі можуть застосовуватися для прогнозування розвитку та тяжкості симптомів ГЕРХ. Ризик виникнення ГЕРХ корелює зі збільшенням ваги тіла.

Доведено, що підвищення $ІМТ$ на $3,5 \text{ кг/м}^2$ статистично суттєво підвищує ймовірність частих проявів рефлюксу [6, 7]. Надлишок абдомінального жиру за рахунок підвищення внутрішньошлункового тиску, зниження тиску НСС та TLESR, може сприяти розвитку кислотного рефлюксу [38, 81, 194, 195]. У людей з ожирінням фактори, пов'язані з ГЕРХ, включають збільшення градієнта тиску діафрагми, спричинене підвищенням абдомінального тиску, викликаного центральним ожирінням, а не

безпосередньо індексом маси тіла (ІМТ). У дослідженні виявлено, що печія реєструється частіше у групі пацієнтів з ожирінням більше, ніж у 7 разів [7].

Гормональна секреція, що впливає на жирову тканину, і метаболічна активність вісцерального жиру пов'язані з вивільненням прозапальних молекул, визначені як основні механізми, залучені до ожиріння та симптомів, пов'язаних з ГЕРХ. Згідно з науковими даними [195, 196], ожиріння відіграє певну роль у розвитку аденокарциноми стравоходу. Таким чином, контроль ваги зменшує симптоми рефлюксу та його ускладнень.

Психологічні фактори, включаючи стрес і тривогу, також можуть сприяти розладам ШКТ. Декілька досліджень виявили тісний зв'язок між психологічними розладами та функціональністю ШКТ. Стрес і тривога можуть порушувати нормальну функцію шлунково-кишкового тракту та призводити до різноманітних розладів, включаючи ГЕРХ [54]. Психологічний дистрес активує гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову вісь, стимулює виробництво кортизолу та знижує синтез простагландинів, сповільнюючи випорожнення шлунка та збільшуючи секрецію шлункової кислоти і чутливість слизової до кислого вмісту [59].

Дослідження Bai P [54] серед 2500 осіб молодого віку продемонструвало, що тривога та депресія були більш поширеними серед учасників з ГЕРХ порівняно з тими, хто не мав ГЕРХ. Симптоми тривожності були більш притаманні учасникам з ГЕРХ (40,3% проти 19,5%; $p < 0,01$), як і прояви депресії (42,6% серед пацієнтів з ГЕРХ проти 18,3% поміж осіб без встановленої ГЕРХ; $p < 0,01$). Подібне дослідження показало, що шанси ГЕРХ серед людей з депресією були на 46% вищими, ніж в осіб без депресії [52, 125, 154, 192].

Подальші дослідження та втручання, спрямовані на управління стресом, модифікацію дієти та психологічне благополуччя, можуть виявитися корисними для пом'якшення тягаря ГЕРХ серед популяції [37].

Необхідно також зазначити, що прийом деяких препаратів може знижувати тонус НСС, сприяючи рефлюксу шлункового вмісту до стравоходу та посилюючи прояви ГЕРХ. До таких лікарських засобів належать антихолінергічні препарати (атропін, трициклічні антидепресанти), бензодіазепіни (діазепам), гормональні засоби (прогестерон, естрогени), антагоністи кальцієвих каналів (амлодипін, ніфедипін, верапаміл), нітрати (нітрогліцерин, ізосорбід динітрат) та бета-адреноміметики (сальбутамол, формотерол) [167].

Проте, потребують подальшого вивчення патогенетичні механізми ушкодження слизового бар'єра стравоходу з урахуванням фенотипу ГЕРХ, а також впливу системи NO та захисних факторів резистентності.

1.3. Сучасні принципи лікування хворих на ГЕРХ молодого віку в залежності від фенотипу

Зміна способу життя має вирішальне значення в лікуванні ГЕРХ. Індивідуальні особливості реакції на різні дієти спостерігаються у проявах симптомів ГЕРХ. Хоча достатньої доказової бази немає, дослідження припускають зв'язок між появою рефлюксу та споживанням солоної їжі, шоколаду, жирних продуктів та газованих напоїв. До інших факторів, які впливають на скарги та якість життя пацієнтів, відносяться висота підголів'я ліжка, положення тіла під час сну, куріння, надлишкова вага або ожиріння та фізичні вправи [68], а також частота прийомів їжі, розмір порцій, звичка їсти перед сном.

Роль дієти як фактора ризику ГЕРХ ще не повністю вивчена, і результати досліджень є суперечливими. Вважається, що певні харчові звички, зокрема, швидке харчування, нерегулярне харчування, великі порції, часті перекуси або вживання їжі безпосередньо перед сном можуть сприяти появі симптомів даної патології [4, 37, 138].

Однофакторний аналіз, проведений Yuan LZ [190], продемонстрував, що такі демографічні фактори, як чоловіча стать, ІМТ>25,0 кг/м² та 18 звичок харчування (куріння, вживання алкоголю, швидке споживання їжі, надмірне вживання олії, споживання надто гарячої їжі, вподобання вживати суп, вподобання гострої їжі, у тому числі їжі з високим вмістом жиру, кислої їжі, солодоців, пізній прийом твердої їжі, міцний чай, кава, лежання відразу після їжі, постійний стрес та носіння тісних поясів або корсетів корелювали з наявністю симптомів ГЕРХ [194]. Зв'язок між рясною їжею та печією також було показано в роботах інших авторів [171, 195].

У літературних джерелах до рефлюксогенних найчастіше відносять жирні, гострі/кислі страви, цитрусові та соки, цибулю, томати та томатний сік, шоколад, каву, напої та продукти з м'ятою, газовані напої, алкоголь. Ці продукти викликають або посилюють симптоми ГЕРХ через різні механізми, зокрема, зменшуючи напругу НСС, сповільнюючи випорожнення шлунка, стимулюючи сенсорні рецептори стравоходу або збільшуючи секрецію шлункового соку. Негативний вплив деяких із вищезазначених продуктів підтверджено в корейському дослідженні [69], де такі продукти як алкоголь, хлібобулочні вироби, газовані напої та продукти, що містять кофеїн, також були зараховані до рефлюксогенних.

Позитивна кореляція між високим споживанням жирів і симптомами ГЕРХ була підтверджена дослідженнями багатьох авторів [69, 76, 93, 171, 195]. Жирні продукти /страви зменшують напругу НСС і затримують евакуацію шлунка, що сприяє симптомам ГЕРХ. Кислі продукти, фрукти та фруктові соки - через низький рН - і гострі продукти/страви - через наявність подразнюючих алкалоїдів, таких як капсаїцин, збільшують тиск НСС, стимулюють механорецептори в стравоході, що може викликати неприємні симптоми, особливо при запальних ураженнях слизової оболонки.

Результати досліджень щодо впливу вживання алкоголю на виникнення симптомів ГЕРХ є суперечливими [154]. Деякі дослідження підтверджують

вплив алкоголю на індукцію симптомів захворювання, негативний вплив на слизову оболонку стравоходу, моторику та збільшення секреції шлункового вмісту розглядаються як можливе пояснення зв'язку споживання алкоголю з появою симптомів ГЕРХ. В окремих дослідженнях [139; 194; 195], зі зростанням частоти споживання алкоголю, значно підвищувався ризик появи симптомів ГЕРХ. Аналіз взаємозв'язку "доза-ефект" виявив лінійну залежність між споживанням алкоголю та ГЕРХ. Дослідження частоти споживання алкоголю та реакції на дозування надало додаткові свідчення на користь позитивної кореляції між споживанням алкоголю та ризиком ГЕРХ.

Негативний вплив алкоголю, окрім вина та пива, ймовірно, зумовлений відсутністю антиоксидантів. Мета-аналіз Zhang M. [195] показав, що куріння є фактором ризику розвитку стравоходу Барретта, а споживання алкоголю – фактором ризику ГЕРХ.

Дослідження вказують, що нерегулярне харчування є важливим чинником ризику розвитку ГЕРХ [163], оскільки може спричиняти рефлюкс шлункового вмісту це здатне збільшувати тривалість секреції хлористоводневої кислоти та зменшувати час спорожнення шлунку

Звичка займати горизонтальне положення протягом години після прийому їжі корелювала з симптомами ГЕРХ, оскільки патофізіологічні механізми постпрандіального рефлюксу є комплексними. Основний встановлений механізм – зниження тиску нижнього сфінктера стравоходу у лежачому положенні невдовзі після споживання їжі. Загальноприйнятим є твердження, що деякі харчові звички можуть погіршувати перебіг ГЕРХ, наприклад, вечеря менше, ніж за дві години до сну, або нічні перекуси [37; 38; 139; 195]. Сидіння чи ходьба після їди (замість лежання) показали негативну кореляцію з ГЕРХ, а інтервал менше 3 годин між вечерею та сном – позитивну. Це узгоджується з біомеханічною теорією, згідно з якою надмірне розтягування стінок шлунка (тривалий час) через рясний прийом їжі та

скупчення повітря на дні шлунка під час їжі, призводить до ослаблення механізмів регуляції функцій НСС.

Під час сну відбуваються різні фізіологічні зміни, такі як затримка випорожнення шлунка, зменшення частоти тимчасового розслаблення нижнього стравохідного сфінктера, зниження базального тиску верхнього стравохідного сфінктера та зміни первинної та вторинної перистальтики стравоходу. Ці зміни, пов'язані зі сном, що впливають на ГЕРХ, поряд зі змінами, що впливають на шлунково-кишкову систему, включають зниження слиновиділення та ковтання [154].

Підсумовуючи, роль дієти, особливо певної їжі чи напоїв, у клінічних симптомах ГЕРХ вимагає подальшого вивчення, хоча деякі дієтичні втручання продовжують рекомендуватися як терапія першої лінії для полегшення ГЕРХ [81].

Основними методами фармакологічного лікування є прийом ІПП, H₂-гістаміноблокаторів, антацидів, корекція способу життя та дієтотерапія (остання має недостатню доказову базу). Оскільки наслідки тривалого застосування інгібіторів протонної помпи (ІПП) продовжують вивчатись, пацієнти та лікарі все більше звертають увагу на роль дієти в терапії. Хоча елімінація певних груп продуктів зі звичної дієти – поширена практика, сучасні дослідження підтримують більш широкі підходи, в тому числі, зниження споживання цукру, збільшення клітковини та зміни загальної практики харчування [93].

Лікування ГЕРХ включає різні підходи, зокрема зміни способу життя, дієти, медикаментозного лікування та можливих хірургічних підходів.

Одним із провідних методів лікування є зміна способу життя. Важливе значення має припинення куріння, нормалізація ваги, підвищення головного кінця ліжка для профілактики появи нічного рефлюксу, уникання тісного одягу і надмірного навантаження на м'язи черевного пресу. Також хворим рекомендовано усунути фактори, що підвищують внутрішньочеревний тиск та

впливають на моторику стравоходу (прийом лікарських засобів, які знижують тонус НСС тощо). Дієтичні рекомендації: пацієнтам слід дотримуватись дробного харчування та уникати продуктів, які стимулюють шлункову секрецію (шоколад, кава, цитрусові, жирні страви) та знижують тонус стравоходу (наприклад, міцні чаї і приправи) [114, 122, 132, 171, 195].

Щодо застосування лікарських засобів, персоналізований підхід до терапії залежить від фенотипу хвороби та обов'язково включає кислотосупресивну терапію, а персоналізований підхід, що враховує індивідуальні особливості кожного хворого, дозволяє максимально підвищити ефективність діагностики й лікування ГЕРХ. У зв'язку з цим, протягом минулих років науковці активно досліджували альтернативні та додаткові методи лікування, включаючи, окрім модифікації способу життя, додавання до ІПП цитопротекторів, прокінетиків та інших груп препаратів [15, 157, 158].

1.4. Вплив кислотосупресивної терапії

Кислотосупресивна терапія є основним компонентом лікування ГЕРХ, оскільки основною метою цих препаратів є зменшення або повне пригнічення секреції хлористоводневої кислоти, що дозволяє зменшити агресивний вплив рефлюксу на слизову оболонку стравоходу, полегшити симптоми та сприяти загоєнню ушкоджень слизової оболонки. У разі ГЕРХ підвищена секреція хлористоводневої кислоти або її недостатнє виведення зі шлунка призводить до пошкодження стравоходу, що може викликати запалення, ерозії та виразки. Тому основний фокус терапії — контроль рівня кислоти у шлунку. З-поміж іншого, роль кислотосупресивної терапії полягає у профілактиці таких ускладнень як стриктури стравоходу та стравохід Барретта; а також у профілактиці рецидивів [10, 15, 77].

ІПП є найбільш ефективними засобами терапії при ГЕРХ за рахунок зниження кислотності шлункового соку на 80-90% за рахунок пригнічення H^+/K^+ -АТФази у парієтальних клітинах шлунка, що знижує вироблення соляної кислоти [117, 144].

Численні дослідження засвідчують, що застосування ІПП гарантує ефективне усунення симптомів та загоєння ерозивного езофагіту у переважної більшості пацієнтів. Згідно даних Savarino E [157], адекватне пригнічення кислотності за допомогою ІПП дає змогу досягти клінічного покращення у понад 70% пацієнтів із ерозивною ГЕРХ. Зазвичай ІПП призначають тривалим курсом, що може тривати до 8 тижнів, а в разі рецидивів – до 16-24 тижнів або більше. Якщо терапія ІПП не дає ефекту, потрібно враховувати інші можливі причини рефрактерності лікування та коригувати підхід.

Однак, останніми роками спостерігається збільшення кількості пацієнтів з рефрактерною ГЕРХ, у яких симптоматика зберігається навіть на фоні стандартної терапії. ІПП – це клас препаратів, який приймають 10-20% населення і призначенням якого часто зловживають [11, 73, 97], оскільки стандартні дози не завжди можуть задовольнити потреби у випадку екстраезофагеальних симптомів, часткової відповіді на лікування, пацієнтів із супутнім прийомом НПЗП або тяжких проявів у пацієнтів із надмірною вагою/ожирінням [72, 73, 109, 129].

Згідно даних огляду Spechler S [101], близько 30% пацієнтів не отримують належного клінічного ефекту від стандартних доз ІПП. Серед основних чинників рефрактерності виокремлюють підвищену чутливість стравоходу до фізіологічного рефлюксу, наявність слабо-кислого рефлюксу; порушення моторики шлунково-стравохідного переходу та недостатнє пригнічення кислотності внаслідок індивідуальних відмінностей метаболізму ІПП (CYP2C19-поліморфізм) [88].

Згідно оновлених настанов Американського товариства шлунково-кишкової ендоскопії (ASGE) [50], у пацієнтів, які страждають на рефрактерні симптоми ГЕРХ, незважаючи на лікування ІПП, проте без тривожних симптомів, спочатку потрібно перевірити комплаєнс та правильність часу прийому ІПП (за 30-60 хвилин до їди).

У таких випадках, як зазначено в дослідженнях Gyawali S et al. [87, 89] для поліпшення результатів терапії необхідно застосовувати додаткові групи препаратів: альгірати, блокатори H₂-рецепторів (особливо за наявності “нічного кислотного прориву”) та прокінетики (домперидон, ітопрід). Також багатообіцяючим вважається використання мукозальних захисних агентів, таких як ребаміпід або Гастротоп (Mucosave), які посилюють бар’єрну функцію слизової оболонки.

Персоналізований підхід до обстеження та терапії, враховуючи індивідуальні особливості кожного хворого, дозволяє максимально підвищити ефективність діагностики й лікування ГЕРХ. У зв’язку з цим, протягом минулих років науковці активно досліджували альтернативні та додаткові методи лікування, включаючи модифікацію способу життя та додавання до ППП цитопротекторів, прокінетиків та інших груп препаратів [15, 158]. Наприклад, для пацієнтів із функціональною печією та рефлюксною гіперчутливістю корисним може бути застосування нейромодуляторів, таких як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну або трициклічні антидепресанти [129].

Відтак, сучасна стратегія терапії ГЕРХ передбачає персоналізований підхід: ППП залишаються основними препаратами, але при рефрактерних випадках терапію варто доповнювати іншими засобами відповідно до механізмів симптомів.

1.5. Роль та місце засобів цитопротекторної терапії

СО стравоходу складається з трьох рівнів захисту: преепітеліального, епітеліального та постепітеліального.

Преепітеліальний захист включає секрет слинних залоз та залоз підслизової оболонки стравоходу, що включають муцин, немудинові протеїни, гідрокарбонати, простагландин E₂ та епідермальний фактор росту, які сприяють захисту слизової оболонки від кислотного впливу [89].

Епітеліальний захист забезпечують наступні механізми: клітинні оболонки, буферні системи та щільні міжклітинні контакти (клаудини, оклюдини та молекули адгезії), що створюють бар'єр, який перешкоджає проникненню іонів та агресивних чинників через слизову оболонку стравоходу.

Постепітеліальний захист включає в себе мікроциркуляцію та нервову регуляцію, що забезпечують відновлення слизової оболонки і сприяють адаптації тканин до агресивних чинників [33, 34].

Оскільки агресивні чинники діють переважно в просвіті стравоходу, відновлення та підтримка цілісності епітеліального бар'єра є важливим напрямком у лікуванні ГЕРХ.

Резистентність слизової оболонки стравоходу визначається здатністю епітелію протистояти агресивним чинникам, зберігаючи бар'єрну функцію та забезпечуючи належну регенерацію. Однією з ключових регуляторних систем, що підтримують цей баланс, є система метаболізму NO.

NO-синтази — ферменти, що каталізують утворення NO з L-аргініну. Існують три основні ізоформи NOS: eNOS, nNOS, та iNOS [12].

У фізіологічних умовах невеликі концентрації NO, що синтезуються cNOS, відіграють захисну роль шляхом регуляції секреції слизу; зменшення адгезії лейкоцитів до ендотелію, вазодилатації та регуляції судинного тонуусу [184]. Отже, оксид азоту, синтезований конститутивними ізоформами, підвищує резистентність слизової оболонки.

При ГЕРХ активується iNOS, що призводить до надмірного утворення NO. Велика кількість оксиду азоту взаємодіє з супероксид-аніоном, утворюючи пероксинітрит — сильний окислювач, який ушкоджує клітини та посилює запальну відповідь, знижуючи захисні властивості слизової навіть на ранній стадії запалення [12].

Нітрити в кислому середовищі шлунка стають попередниками NO та L-цитруліну з L-аргініну та O₂. Перетворення NO₂ на NO у порожнині шлунка

може стимулювати захисні процеси, наприклад, покращення кровообігу слизової, зменшення запалення та управління тонусом СО. Але, згідно з дослідженням Oprin O. [9], у випадку ГЕРХ нітрити сприяють нітрозативному стресу та посиленому пошкодженню тканин, що супроводжується підвищенням їх рівня у плазмі та слизовій оболонці стравоходу.

Аргіназа — ще один фермент, що метаболізує L-аргінін (перетворюючи його на орнітин та сечовину), конкуруючи за субстрат із NOS. Активність аргінази регулює доступність аргініну для синтезу NO сприяє утворенню L-орнітину, який далі перетворюється в пролін і поліаміни – речовини, що стимулюють ремоделювання тканин і фіброз [94], що в свою чергу може знижувати мікроциркуляцію слизової та сприяти ускладненням ГЕРХ.

Таким чином, баланс між активністю NO-синтаз та аргінази є критично важливим для підтримання резистентності слизової оболонки стравоходу. Дисбаланс цих систем сприяє розвитку запалення, порушенню бар'єрних функцій і прогресуванню пошкодження слизової при ГЕРХ.

Цитопротектори — це препарати, що мають здатність відновлювати або захищати клітини слизових оболонок шлунково-кишкового тракту від ушкоджень, що виникають при впливі різних агресивних факторів, таких як шлункова кислота, пепсин та жовч. Оскільки кислий рефлюкс є основною причиною пошкодження слизової оболонки при ГЕРХ, застосування цитопротекторів дозволяє знизити рівень таких ушкоджень і покращити стан пацієнтів. Представники цієї групи відіграють ключову роль у терапії ГЕРХ, оскільки вони сприяють захисту слизової оболонки стравоходу від негативного впливу агресивних агентів, таких як кислота та пепсин [58, 83].

Останніми роками було проведено низку досліджень, що підтверджують ефективність цитопротекторів у лікуванні ГЕРХ. Особливо важливим є застосування цієї групи у пацієнтів з тривалим перебігом ГЕРХ для відновлення природних захисних механізмів стравоходу і зменшення ризику розвитку ускладнень. Одним із перспективних напрямів немедикаментозної

терапії ГЕРХ та печії є використання бар'єрних засобів на основі рослинних екстрактів [28, 29, 85, 116].

Одним із таких засобів є «Гастротоп» (міжнародна назва — Mucosave), що складається з комплексу біоактивних речовин: екстракту опунції (*Opuntia ficus-indica*) та листя оливи (*Olea europaea*), а також суміш альгінату натрію та солей. Ці компоненти мають виражену мукоадгезивну дію, що дозволяє створювати на слизовій оболонці стравоходу захисну плівку [28]. Утворений шар захищає стравохід від подразнюючого впливу шлункової кислоти, пепсину та жовчі, які можуть потрапляти в стравохід під час рефлюксу. Клінічні дослідження останніх років показали ефективність Mucosave у зменшенні симптомів печії та диспепсії за рахунок формування фізичного захисного шару на слизовій оболонці стравоходу та антиоксидантної активності за рахунок поліфенолів оливкового листя, що знижують рівень оксидативного стресу [118, 127, 164].

У дослідженні Malfa I. та ін. [118] підкреслюється, що застосування поліфункціональних бар'єрних препаратів на основі природних компонентів, таких як «Гастротоп», може бути ефективним підходом при легких формах ГЕРХ або як допоміжна терапія на фоні ІПП. Крім того, згідно з оглядом Malfa, використання засобів із бар'єрною дією у пацієнтів з печією дозволяє уникнути надмірного призначення кислотосупресивної терапії, тим самим знижуючи ризики, пов'язані з тривалим застосуванням ІПП.

Таким чином, на сьогодні рослинний цитопротекторний комплекс «Гастротоп» (Mucosave) розглядається як безпечний і ефективний варіант у симптоматичному лікуванні печії, особливо у пацієнтів із функціональними розладами або при легких формах ГЕРХ. Проте потрібні подальші масштабні дослідження для остаточного визначення місця цієї дієтичної добавки у клінічних рекомендаціях.

Іншим важливим представником цитопротекторів є ребаміпід, що володіє вираженою цитопротективною, антиоксидантною та протизапальною дією та широко використовується для захисту слизової оболонки шлунково-кишкового тракту. Його застосування у лікуванні ГЕРХ набуває все більшого значення, особливо у молодих пацієнтів, у яких важливими факторами є швидка регенерація тканин та мінімізація ризиків рецидиву. Комплексне застосування ребаміпиду з ІПП забезпечує кращий захист слизової оболонки стравоходу, зменшує оксидативний стрес, покращує мікроциркуляцію та сприяє швидшій регенерації тканин [110].

Ребаміпід виконує цитопротекторну дію збільшуючи продукцію простагландинів (PGE_2), які стимулюють виділення захисного слизу та бікарбонатів, що сприяє нейтралізації кислоти і зменшенню агресивного впливу рефлюксату на слизову оболонку стравоходу [29, 71, 80, 99, 110, 187]. Антиоксидантна дія при ГЕРХ здійснюється за рахунок зниження активності іNOS, що сприяє зниженню оксидативного стресу та запобігає ушкодженню слизової. Прийом ребаміпиду сприяє відновленню нормального рівня сіалових кислот і ГАГ – складових мукопротеїнового бар'єру, що захищає слизову оболонку від агресивного впливу хлористоводневої кислоти та жовчних кислот [8, 26]. За рахунок цього посилюються репаративні процеси та рівень захисту слизової оболонки стравоходу. Ребаміпід сприяє стабілізації рівня еNOS, покращує кровопостачання слизової оболонки, що сприяє швидшому загоєнню ерозій та мікроушкоджень [110].

Дослідження показали, що додавання ребаміпиду до ІПП значно покращує результати лікування пацієнтів як із ерозивною, так і неерозивною ГЕРХ, оскільки застосування цього препарату має безпосередній вплив на запальні зміни слизової оболонки та в подальшому допомагає запобігати рецидивам ГЕРХ, що має важливе значення для тривалого контролю захворювання [187].

Хоча спочатку його застосовували переважно для лікування виразкової хвороби шлунка та гастриту, в останні роки все більше уваги приділяється використанню ребаміпіду в лікуванні ГЕРХ, особливо її важких форм [110].

Механізм дії ребаміпіду охоплює такі аспекти: стимуляція виробництва простагландинів E2 та I2 в організмі, що збільшує стійкість слизової оболонки до пошкоджень [71], антиоксидантна активність: ребаміпід здатний знижувати кількість активних форм кисню, зменшуючи окислювальний стрес та апоптоз клітин епітелію стравоходу та шлунка [80]; зниження виробництва прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-8), що має значення в хронічному запаленні слизової оболонки при ГЕРХ; підвищення виробництва слизу та експресії муцину MUC1, що утворює додатковий захисний шар проти негативного впливу шлункового соку [29].

У дослідженні Kim GH. [104] показано, що включення ребаміпіду до стандартного лікування ІПП призводить до більш швидкого полегшення симптомів печії та болю за грудиною, а також покращення морфологічної структури слизової оболонки стравоходу у пацієнтів з ерозивною та неерозивною формами ГЕРХ. У подвійному сліпому рандомізованому дослідженні [187] за участю 92 пацієнтів з НЕРХ, додавання ребаміпіду до лікування лансопразолом продемонструвало суттєво кращі результати за шкалою симптомів FSSG (Frequency Scale for the Symptoms of GERD), ніж монотерапія ІПП.

Окрім того, у пацієнтів з ГЕРХ, що не піддається стандартному лікуванню ІПП, включення ребаміпіду до схеми лікування асоціювалося зі зменшенням кількості нічних рефлюксів, зменшенням ураження слизової оболонки та покращенням якості життя [66]. Отже, цитопротектори розглядаються як перспективний компонент комплексної терапії ГЕРХ, особливо коли стандартна ІПП-терапія недостатньо ефективна.

Незважаючи на достатню вивченість питань епідеміології, патогенезу, діагностики та лікування ГЕРХ, залишаються відкритими питання

дослідження особливостей харчового раціону та образу життя, клінічних проявів і патогенетичних механізмів розвитку ГЕРХ у залежності від фенотипу.

Також потребують удосконалення підходи до методів аналізу харчових звичок шляхом оптимізації анкет у осіб молодого віку. Враховуючи, що сучасна фармакотерапія ГЕРХ передбачає переважно лікування із застосуванням кислотосупресорів, антацидних і альгінатних засобів, недостатньо запроваджені підходи із включенням до патогенетичної терапії засобів цитопротекторної дії хімічного і рослинного походження.

Вирішенню саме цих актуальних питань сьогодення і присвячене дане дисертаційне дослідження.

Матеріали даного розділу викладені в наступних публікаціях:

1. Скрипник ІМ, Маслова ГС, Городницька ІМ, Савченко ЛВ. Цитопротекція при гастроезофагеальній рефлюксній хворобі та перспективи використання засобів цитопротекторної дії. Сучасна гастроентерологія. 2023; 4: 52-59. <http://doi.org/10.30978/MG-2023-4-52>.

РОЗДІЛ II

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Характеристика груп хворих

У клінічне дослідження залучено 150 хворих на GERX, яким надавалася амбулаторна допомога в умовах консультативної поліклініки Комунального підприємства «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради», з них: 92 (61,3%) чоловіки 58 (38,7%) жінок, середній вік яких склав $32,55 \pm 7,45$ років.

Дослідження виконано відповідно до засад Етичного Кодексу науковця України, Етичного Кодексу лікаря України, Гельсінської Декларації Всесвітньої медичної організації. Пацієнти були ознайомлені з метою, методами дослідження, очікуваними результатами, користю та можливими побічними ефектами, також учасникам повідомлено про можливість припинення участі за власним бажанням у будь-який момент без пояснення причини. Кожен пацієнт надав письмову добровільну згоду на участь у дослідженні. Всі учасники підлягали проходженню скринінгу відповідності критеріям включення у дослідження: 1) чоловіки та жінки віком ≥ 18 років і ≤ 45 років; 2) встановлений діагноз GERX, ерозивна чи неерозивна форма; 3) наявність підписаної згоди на добровільну участь науковому дослідженні. Критерії виключення: 1) тяжкі форми GERX, ускладнення у вигляді стравоходу Баретта, метаплазії СО стравоходу, аденокарциноми стравоходу; 2) вік пацієнтів менше 18 та більше 45 років; 3) наявність інших хронічних або аутоімунних захворювань у стадії загострення; 4) гострі вірусні та бактерійні інфекції, вірус імунодефіциту людини, вірусні гепатити В і С, туберкульоз; 5) виразкова хвороба шлунка або дванадцятипалої кишки у стадії загострення; 6) пухлини шлунково-кишкового тракту та інших органів; 7) зловживання наркотиками чи алкоголем на думку дослідника; 8) вагітність та період лактації; 9) оперативне втручання на органах ШКТ в анамнезі.

Діагноз ГЕРХ верифікували згідно наказу МОЗ України № 943 від 31 жовтня 2013 року «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гастроезофагеальній рефлюксній хворобі», настанов Американського коледжу гастроентерологів, рекомендаціями клініки Мейо, положень Монреальського та Ліонського консенсусів.

Наявність і ступінь тяжкості симптомів ГЕРХ оцінювали за допомогою шкали Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire (GERD-Q) – опитувальника, розробленого для визначення наявності та вираженості симптомів, що асоціюються з ГЕРХ: 0-2 бали відповідали 0% ймовірності ГЕРХ; 3-7 балів - 50% вірогідності; 8-10 балів - 79% та 11-18 балів - 89% вірогідності наявності ГЕРХ. Він включає питання щодо відчуття печії, відрижки, болю в ділянці епігастрію, нудоти, печії в нічний час та використання ліків для полегшення печії. На основі отриманих відповідей оцінювали інтенсивність симптомів рефлюксу протягом останнього тижня. Середній показник у групі з ерозивною ГЕРХ склав $8,24 \pm 2,92$ бали, а у групі з неерозивною формою – $8,41 \pm 2,99$ бали.

На першому етапі дослідження всім пацієнтам із ГЕРХ виконано верхню ендоскопію, відповідно до результатів якої проведено розподіл пацієнтів на дві групи: I (n=75) – хворі із ерозивною формою ГЕРХ; II (n=75) – хворі із неерозивною формою ГЕРХ.

Для визначення стану здоров'я пацієнтів на початку дослідження, всім учасникам до старту лікування робили загальне клінічне обстеження. Воно включало збір скарг пацієнта, анамнезу хвороби та життя шляхом опитування. Проводили об'єктивне фізикальне обстеження, результати якого вносили до карти спостереження за хворим.

Усім хворим проводили антропометричні вимірювання (зріст, маса тіла). Розраховували індекс маси тіла (ІМТ) за формулою: маса тіла (кг) / зріст^2 (м^2). Відповідно до класифікації ВООЗ, показники ІМТ 18 - 24,9 кг / м^2

свідчили про нормальну масу тіла, 25,0 – 29,9 кг / м² — про надмірну масу тіла, ≥ 30 кг / м² – про ожиріння.

У пацієнтів молодого віку із ерозивною та неерозивною формами ГЕРХ виявлено наявність супутніх захворювань з боку ШКТ, дихальної та серцево-судинної системи, які представлені у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Структура супутніх захворювань хворих на ерозивну та неерозивну ГЕРХ

Захворювання	I (n=75)		II (n=75)		Всього (n=150)	
	n	%	n	%	n	%
Функціональна диспепсія	12	16,0	13	17,3	25	16,7
Хронічний бронхіт	11	14,7	9	12,0	20	13,3
Дисфункція жовчного міхура	9	12,0	6	8,0	15	10,0
Бронхіальна астма	6	8,0	7	9,3	13	8,7
Гіпертонічна хвороба	5	6,7	4	5,3	9	6,0

Всі захворювання знаходились у стадії ремісії, не потребували регулярного прийому препаратів і не могли вплинути на результати клінічного дослідження.

Для оцінки специфіки харчових звичок було здійснено опитування представників усіх груп за допомогою спеціально розробленої анкети-опитувальника «Оцінка харчування та особливостей життя у пацієнтів з печією» [4]. Аналізу підлягали такі параметри: збільшення маси тіла протягом півроку; частота перекусів, переїдань, споживання їжі в нічний час, додавання

солі до готових страв та інші подібні фактори. Друга частина анкети зосереджувалася на споживанні молочних та цільнозернових продуктів, олій, солодоців, фаст-фуду, солодких напоїв, спиртних напоїв, соусів та підсилювачів смаку, хлібобулочних виробів, фруктів та овочів. Розробка та застосування цього опитувальника були спрямовані на вивчення впливу певних особливостей харчової поведінки та окремих продуктів харчування на виникнення симптомів ГЕРХ у осіб молодого віку, з урахуванням характеру споживаних продуктів та частоти їх вживання. Діагностику інфекції НР до лікування проводили усім пацієнтам із використанням експрес-тесту на визначення фекального антигену НР («Cito test H. pylori Ag», Pharmasco), що є надійним та високочутливим неінвазивним методом діагностики та контролю ерадикації НР [126, 193, 197]. До подальшого дослідження були включені пацієнти із НР-негативним статусом.

В залежності від запропонованої схеми лікування пацієнти були розподілені на підгрупи:

ІА підгрупа (n=15) — пацієнти з ерозивною ГЕРХ, які отримували ІПП (пантопразол) 40 мг за 1 годину до сніданку та вечері 10 днів, потім – 40 мг за 1 годину до сніданку 20 днів та ребаміпід по 1 таблетці 3 рази на добу за 30 хв до їди 30 днів;

ІВ підгрупа (n=15) — пацієнти з ерозивною ГЕРХ, які отримували ІПП (пантопразол) 40 мг за 1 годину до сніданку та ввечері впродовж 10-ти днів, потім – по 40 мг за 1 годину до сніданку впродовж 20-ти днів та дієтичну добавку «Гастротоп» по 1 жувальній таблетці через 15-20 хвилин після основних прийомів їди та 1 жувальній таблетці перед сном впродовж 30-ти днів;

ІС підгрупа (n=10) — пацієнти з ерозивною ГЕРХ, які отримували ІПП (пантопразол) 40 мг за 1 годину до сніданку та ввечері впродовж 10-ти днів, потім – по 40 мг за 1 годину до сніданку впродовж 20-ти днів;

ПА підгрупа (n=15) — пацієнти з неерозивною ГЕРХ, які отримували ІПП (пантопразол) 40 мг за 1 годину до сніданку та вечері 10 днів, потім – 40 мг за 1 годину до сніданку 20 днів та ребаміпід по 1 таблетці 3 рази на добу за 30 хв до їди 30 днів;

ІВ підгрупа (n=15) — пацієнти з неерозивною ГЕРХ, які отримували ІПП (пантопразол) 40 мг за 1 годину до сніданку та ввечері впродовж 10-ти днів, потім – по 40 мг за 1 годину до сніданку впродовж 20-ти днів) та дієтичну добавку «Гастротоп» по 1 жувальній таблетці через 15-20 хвилин після основних прийомів їди та 1 жувальній таблетці перед сном впродовж 30-ти днів;

ІС підгрупа (n=10) — пацієнти з неерозивною ГЕРХ, які отримували ІПП (пантопразол) 40 мг за 1 годину до сніданку та ввечері впродовж 10-ти днів, потім – по 40 мг за 1 годину до сніданку впродовж 20-ти днів.

Дизайн дослідження представлений на рисунку 2.1.

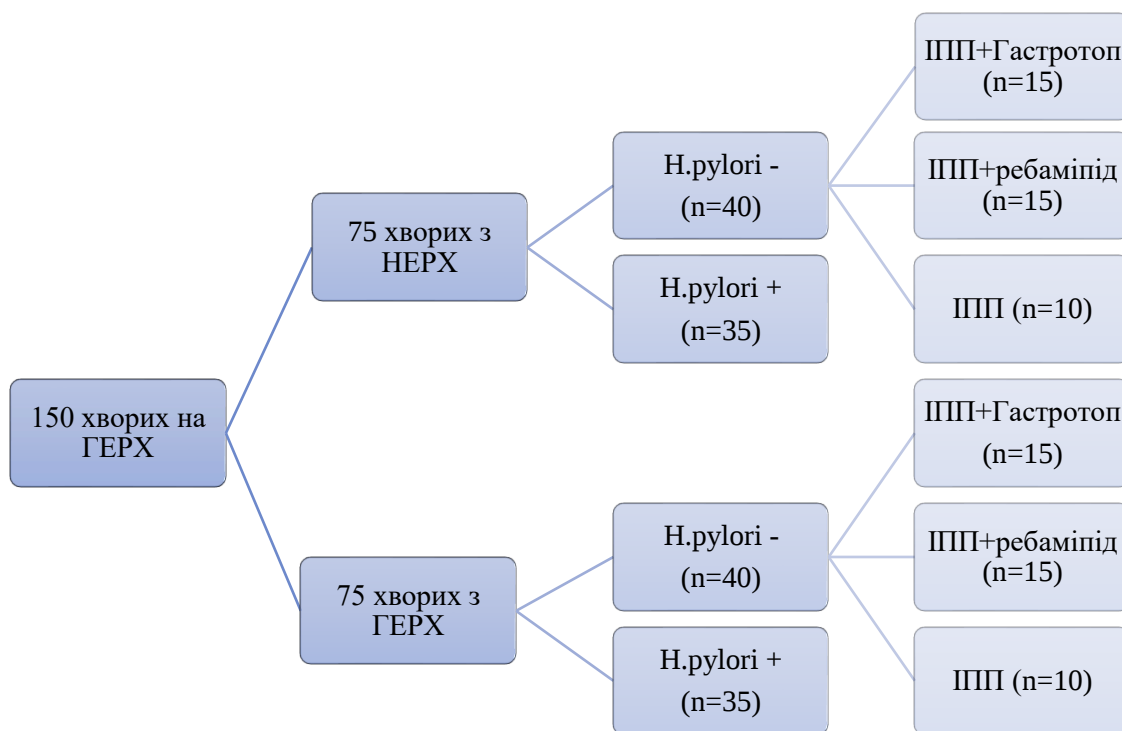


Рис. 2.1. Дизайн дослідження.

Відповідно до Лос-Анджелеської класифікацією ерозивної ГЕРХ у І групі ступінь А діагностовано у 34 (45,3 %) пацієнтів, ступінь В – у 41 (54,7 %).

Виділено контрольну групу, у яку увійшли 20 практично здорових осіб, з них 10 чоловіків (50%) та 10 жінок (50%) віком $24,25 \pm 5,15$ роки.

Для вивчення ефективності впливу на швидше загоєння дефектів слизової та покращення клінічних результатів, особливо у випадках неерозивної форми та рефрактерних симптомів, у схему лікування пацієнтів обох груп інтегровані цитопротектори [158]. На відміну від кислотосупресивних препаратів, цитопротектори діють за рахунок посилення захисних механізмів слизової оболонки, сприяючи загоєнню епітелію та зменшенню оксидативного стресу, а не лише впливу на кислотоутворення. Наприклад, ребаміпід продемонстрував свою ефективність у покращенні цілісності слизової оболонки стравоходу шляхом стимуляції ендogenous синтезу простагландинів, поглинання вільних радикалів і стимуляції секреції слизу та бікарбонату [29]. Він також сприяє регенерації епітеліальних клітин і покращує цілісність міжклітинних контактів, сприяючи відновленню пошкодженого епітелію стравоходу. Дослідження показали, що ребаміпід у комбінації з ІПП позитивно впливає на клініку та швидкість загоєння слизової у пацієнтів з ГЕРХ порівняно з монотерапією ІПП [187].

«Гастротоп» є дієтичною добавкою рослинного походження, багатим флавоноїдами та фенольними сполуками, що виявляє протизапальні та антиоксидантні властивості, сприяючи захисту стравоходу та покращенню симптомів ГЕРХ. Останні дані підтверджують ефективність добавки «Гастротоп» у зміцненні захисного слизового бар'єру за рахунок нейтралізації кислоти та зменшенні окисного ураження, опосередкованого оксидом азоту, що є особливо актуальним у патогенезі НЕРХ [103, 118].

2.2. Біохімічні методи дослідження.

Забір крові відбувався проводили зранку натще з серединної ліктьової вени, за допомогою проколу шкіри голкою під кутом 25° , з дотриманням правил асептики та антисептики. Біоматеріал поміщали у вакуумні пробірки з активатором згортання та розділяючим гелем. Кров ретельно перемішували та центрифугували протягом 15 хв на швидкості 2000 обертів за хвилину, попередньо перемішавши вміст пробірки шляхом перевертання 5-6 разів. Аліквоти сироватки переносили в чисті поліпропіленові пробірки та зберігали до проведення аналізу при -23°C , уникаючи повторного заморожування-відтаювання.

Стан системи NO вивчали шляхом визначення стабільних метаболітів NO (нітритів) та активності NOS. Вміст нітритів визначали спектрофотометрично на довжині хвилі 530 нм за вмістом діазосполук, які утворюються в реакції нітритів із реактивом Грісса-Ілосвая (суміш, що складається з двох розчинів у рівних об'ємах: 0,1% маса/об'єм водного розчину α -нафтиламіну та 1% маса/об'єм розчину сульфанілової кислоти у 5% об'єм/об'єм водному розчині ортофосфорної кислоти). Водночас спостерігається безпосередній зв'язок між рівнем нітритів та насиченістю кольору кінцевих продуктів обміну речовин.

Активність NOS визначали в залежності від різниці концентрації нітритів до та через 30 хв після інкубації 0,2 мл 10% гомогенату у 2,4 мл 0,2 М Трис-буферного середовища, що містить 0,1 мл 1 мМ розчину НАДФН₂ та 0,3 мл 320 мМ водного розчину L-аргініну [40].

Для оцінки активності аргіназ визначали приріст концентрації L-орнітину після 20 годинної інкубації 0,1 мл 10% гомогенату у 0,5 мл 0,2 М фосфатного буферного розчину з рН=7,0, що містить 0,2 мл 0,024 М розчину L-аргініну. Концентрацію L-орнітину визначали за вмістом кольорового продукту, який утворюється при реакції L-орнітину із нінгідриним реактивом (2,5 г нінгідрину, розчиненого у кислотній суміші, що складається

із 2 частин 60% об'єм/об'єм ортофосфорної кислоти та 3 частин льодоцтової кислоти в співвідношенні 6 до 4 із водою) на довжині хвилі 515 нм [1].

Вміст вільного L-оксипроліну в крові визначали за вмістом кольорового продукту, який утворюється в реакції реактиву Ерліха (3 об'єми розчину парадиметиламінобензальдегіду в хлорній кислоті з 13 об'ємами пропанолу-2;) з пірол-2-карбоною кислотою, утвореною при окисненні L -оксипроліну 7% маса/об'єм розчином хлораміну. Визначення кольорового продукту проводилось на довжині хвилі 540 нм [41].

Загальний вміст глікозаміногліканів (ГАГ) визначали за методом П. Шараєва [31], що полягає у визначенні вмісту гексуринових кислот по вмісту кольорового продукту, який утворюється в реакції гексуринової кислоти та карбазолу, після попереднього гідролізу ГАГ сульфатною кислотою. Вміст гексуринових кислот визначали спектрофотометрично на довжині хвилі 540 нм.

Визначення вмісту загального білка здійснювалось із застосуванням біуретового реактиву відповідно до методичних рекомендацій [3]. Вміст білка визначали за допомогою калібрувального графіка після визначення оптичної густини на довжині хвилі 540 нм.

Стан та функціональну активність поверхнево-епітеліальних клітин слизової оболонки стравоходу визначали за вмістом сіалових кислот у сироватці крові за допомогою оцтово-сірчаноокислого реактива Гесса [128]: безбілкову частину сироватки крові піддавали гідролізу, в результаті чого зі складу сіалоглікопротеїдів виділяються сіалові кислоти, які при нагріванні взаємодіють з оцтовою та сірчаною кислотами з формуванням кольорових комплексів, інтенсивність кольору яких залежить від концентрації сіалових кислот.

Вимірювання екстинцій у вищеперерахованих аналізах проводили на спектрофотометрі «Ulab-101».

2.3. Інструментальні методи дослідження

Фіброезофагогастродуоденоскопія проводилася натщесерце з використанням апарату «PENTAX EG-2990K» (Німеччина) на початку лікування та через 30 днів з метою встановлення діагнозу ГЕРХ та оцінки прохідності стравоходу, цілісності слизової оболонки, структурних особливостей, скоротливої функції ШКТ, вмісту шлунка, а також для виключення стриктур та звужень стравоходу, новоутворень, виразкових дефектів, стравоходу Баретта, тощо.

Тяжкість ураження стравоходу оцінювали згідно Лос-Анджелеської класифікації [155].

2.4. Метод оцінки якості життя

Оцінку показників фізичного і психічного компонентів якості життя аналізували за допомогою опитувальника Medical Outcomes Study Questionnaire RAND Short-Form 36 [92]. Тридцять шість пунктів опитувальника розділені на 8 шкал, які, в свою чергу, згруповані у два показники: фізичний та психологічний компоненти здоров'я. Фізичний компонент здоров'я (Physical health – PH) включав такі показники: фізичне функціонування (PF), рольове функціонування, обумовлене фізичним станом (RP), інтенсивність болю (BP) та загальний стан здоров'я (GH).

Психічний компонент (Mental health – MH) здоров'я включав: життєву активність (VT), соціальне функціонування (SF), рольове функціонування, обумовлене емоційним станом (RE) і психічне здоров'я (MH).

Показники за кожною зі шкал варіювали від 0 до 100, де 0 – мінімальний показник життєздатності, а 100 - стан повного здоров'я. Таким чином, чим вище значення показника, тим вища якість життя.

2.5. Морфологічні методи експериментальних досліджень

Отриманий матеріал фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну з наступним виготовленням гістологічних препаратів за стандартними методиками. Зрізи забарвлювались гематоксиліном і еозином. Мікроскопічне

дослідження забарвлених гістологічних препаратів проводилось на світловому мікроскопі «MICROmed XS-3320» фірми «Ningero Shengheng Optics and Electronics Co.» з використанням окуляру $\times 10$ та об'єтивів $\times 10$, $\times 20$, $\times 40$. Фотозйомка проводилась за допомогою цифрової фотокамери «Camera Eyepiece Ver 1.3» з ліцензійним програмним забезпеченням. Досліджувані гістологічні препарати були зафіксовані, як цифрові зображення формату JPEG при однакових умовах освітлення (ручний режим фотографування) зі збільшенням $\times 100$; $\times 200$; $\times 400$ світлового мікроскопа.

Під час аналізу даних гістологічного дослідження для оцінки вираженості запальної інфільтрації слизової оболонки стравоходу використовували напівкількісний аналіз за критеріями Н. Нішіяма (2002), де запальна інфільтрація в епітеліальному шарі оцінювалась за наступними критеріями: 0 балів – відсутня, 1 бал – незначна інфільтрація лейкоцитами та еозинофілами, 2 бали – виражена інфільтрація; запальна інфільтрація власної пластинки: 0 балів – відсутня; 1 бал – інфільтрація без формування фолікулів; 2 бали – інфільтрація та формування фолікулів.

2.6. Методи математико-статистичного аналізу

Отримані дані біохімічних та інструментальних методик дослідження піддавалися обробці методом варіаційної статистики. Для кожного варіаційного ряду визначали середнє значення та середньоквадратичне відхилення ($M+m$). Для зіставлення досліджуваних вибірок використовувався t-критерій Стюдента, якщо розподіл був нормальним, та непараметричний критерій Вілкоксона-Манна-Уїтні, у разі відсутності нормального розподілу показників. Кореляційний аналіз виконувався за Пірсоном, Зв'язок між категоріальними змінними встановлювали за критерієм χ^2 Пірсона. Статистично достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$. Отримані дані занесені та піддані статистичній обробці з використанням програм Microsoft Excel 2019 (Microsoft, США) та GraphPad Prism 10 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, USA).

РОЗДІЛ III

ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ГЕРХ В ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ФЕНОТИПУ

3.1. Оцінка факторів ризику та якості життя хворих із неерозивною та ерозивною формами ГЕРХ

Відомо, що ГЕРХ вирізняється широким розмаїттям симптомів, як стравохідних, так і позастравохідних [6, 17, 21, 46, 88]. Існує вірогідність, що вираженість певних проявів залежить від ключового патогенетичного механізму, що є причиною розвитку цієї патології.

Вивчення факторів ризику та особливостей способу життя пацієнта є критично важливим для визначення лікувальної стратегії та превентивних заходів, особливо при наявності супутніх патологій. Наприклад, зростаюча поширеність ожиріння серед молоді істотно підвищує ймовірність виникнення ГЕРХ, оскільки надмірна маса тіла та ожиріння здатні створювати тиск на шлунок і НСС, що сприяє розвитку рефлюксу [6, 62, 90, 105].

Оцінено значення надмірної маси тіла у виникненні ерозивної та неерозивної форм ГЕРХ.

Згідно з отриманими нами даними, ІМТ у пацієнтів із ГЕРХ не залежно від її форми перевищували показники практично здорових осіб. Середній показники маси тіла та ІМТ у I групі склали $84,71 \pm 18,4$ кг і $27,11 \pm 4,83$ кг/м², а у II групі – $75,07 \pm 15,12$ кг і $25,15 \pm 4,5$ кг/м² відповідно (табл. 3.1). Наявність підвищеної маси тіла та ожиріння із ІМТ вище 25 кг/м² серед обох груп хворих зустрічалась частіше, ніж у практично здорових осіб (для ерозивної форми ГЕРХ I групи $\chi^2=25,08$; $p<0,0001$; для неерозивної форми ГЕРХ II групи $\chi^2=11,35$; $p=0,0008$). Важливо, що у хворих I групи кількість осіб із надмірною масою тіла та ожирінням перевищувала таку у пацієнтів II групи ($\chi^2=6,37$; $p=0,01$). Отже, наявність надмірної маси тіла та ожиріння можна вважати фактором ризику розвитку ГЕРХ і, особливо, її ерозивної форми.

Варто зазначити, що чисельність чоловіків у групі з ерозивною формою перевищувала кількість жінок у 2,75 раза, тоді як у другій групі з неерозивною ГЕРХ розподіл за статтю був майже рівним. Нами зафіксована пряма кореляційна залежність між чоловічою статтю та показниками ІМТ в обох групах пацієнтів із ГЕРХ ($\chi^2=6,22$; $p=0,01$). Чоловіча стать виступає фактором ризику для розвитку ерозивної форми ГЕРХ у порівнянні з практично здоровими особами ($\chi^2=3,98$; $p=0,05$).

Перебування у шлюбі або спільне життя з партнером призводило до зростання ризику виникнення симптомів ГЕРХ як у I групі ($\chi^2=5,21$; $p=0,02$), так і в II групі ($\chi^2=8,77$; $p=0,003$).

Таблиця 3.1.

Антропометричні та соціально-демографічні показники хворих молодого віку з ерозивною і неерозивною формами ГЕРХ

Показник	I (n=75)	II (n=75)	Практично здорові (n=20)
ІМТ вище 25 кг/м ² , n (%):	54 (72,0%)*#	39 (52,0%)\$#	2 (10%)
Стать, n (%): -чоловіки -жінки	55 (73,3%)*# 20 (26,7%)	37 (49,3%)# 38 (50,7%)	10 (50%) 10 (50%)
Одружені/спільне проживання, n (%):	44 (58,7%)*	50 (66,7%)\$	6 (30%)
Неодружені, n (%), з них:	31 (41,3%)*	25 (33,3%)	14 (70%)
-розлучені	4 (5,3%)	7 (9,3%)	0
-вдівці	1 (1,3%)	0	0

Примітка: достовірні відмінності:

* $p<0,05$ – між показниками хворих I групи та практично здоровими особами; \$ $p<0,05$ – між показниками хворих II групи та практично здоровими особами; # $p<0,05$ – між показниками хворих I і II груп.

В умовах сьогодення, коли змінюється спосіб життя, відбувається урбанізація та набирає популярності фаст-фуд, відзначається чіткий тренд до збільшення розповсюдження ГЕРХ серед молоді. Ця проблема стає особливо актуальною через збільшення випадків захворювання серед осіб віком до 35

років, котрі не мають супутніх захворювань та традиційних факторів ризику [54, 83, 182, 184].

Одним з ключових факторів, який може впливати на розвиток та перебіг ГЕРХ, є харчування. Загальновідомо, що певні харчові звички, зокрема нерегулярне харчування, вживання їжі перед сном, часті перекуси, надмірне споживання простих вуглеводів, кава натщесерце, вживання солодощів, солоних та гострих страв, є факторами, що можуть впливати на тонус НСС, збільшувати утворення кислоти, подразнювати слизову стравоходу та сприяти рефлюксу [190, 195]. У цьому підрозділі представлено результати дослідження впливу харчових звичок на розвиток різних клінічних форм ГЕРХ в осіб молодого віку. Було оцінено роль особливості харчових звичок: регулярності харчування, тривалості прийомів їжі, нічних та денних перекусів, а також проаналізовано вплив окремих соціальних факторів. Це дає змогу глибше зрозуміти патогенетичні механізми формування ГЕРХ у молодому віці та обґрунтувати підходи до формування індивідуальних профілактичних і лікувальних стратегій.

Виявлено, що недотримання режиму харчування (періодичні пропуски прийомів їжі, переїдання, їжа на ніч тощо) позитивно корелює з симптомами у І групі ($\chi^2=4,53$; $p=0,03$) та ІІ групі ($\chi^2=6,53$; $p=0,01$) відповідно. Це можна пояснити тим, що хаотичне харчування може спричинити кислотний рефлюкс шляхом посиленої секреції хлористоводневої кислоти та скорочення часу спорожнення шлунку.

Встановлено зв'язок між пропуском сніданку як у групі з ерозивною формою ГЕРХ ($\chi^2=8,38$; $p=0,004$), так і у групі з неерозивною ГЕРХ ($\chi^2=11,35$; $p=0,0008$) у порівнянні з практично здоровими особами (табл. 3.2).

Звичка мати більше двох перекусів на день та їсти вночі мали достовірний вплив на прояви симптомів лише у хворих І групи ($\chi^2=4,69$; $p=0,02$) та ($\chi^2=6,07$; $p=0,01$) відповідно. Вплив перекусів на перебіг ГЕРХ не виявлено. Слід зазначити, що респонденти з І групи були схильні до перекусів

у 2,2 раза частіше, а до нічних перекусів – у 1,5 раза частіше, ніж пацієнти II групи. Вживання їжі менше, ніж за 2 години до сну позитивно корелювало з проявами як ерозивної ($\chi^2=12,93$; $p=0,0003$), так і неерозивної форми ГЕРХ ($\chi^2=16,95$; $p<0,0001$) (табл. 3.2).

Це можна пояснити підвищеною продукцією соляної кислоти у вечірній час, а також патологічним закидом шлункового вмісту до стравоходу внаслідок прийняття горизонтального положення через незначний проміжок часу після їди. Швидкі прийоми їжі (тривалістю менше 15 хв) впливали на прояв симптомів рефлюксу у I групі ($\chi^2=8,02$; $p=0,005$) та у II групі ($\chi^2=4,4$; $p=0,04$) порівняно з практично здоровими (табл. 3.2). Оскільки опитування проводилось серед людей молодого віку, можна припустити, що це пов'язано зі стресом або щільним графіком [179].

Заняття спортом чи фізичні навантаження частіше двох разів на тиждень продемонстрували позитивний вплив на симптоматику ГЕРХ в обох групах: у I групі ($\chi^2=4,2$; $p=0,04$) та у II групі ($\chi^2=4,63$; $p=0,03$) відповідно (табл. 3.2). Регулярна фізична активність також сприяє підтримці енергетичного балансу та покращенню контролю ваги, на чому необхідно наголошувати на етапі початку лікування [27, 171, 189]. Збільшення ваги за останні півроку має істотне значення для перебігу ГЕРХ серед молодих людей як з ерозивною ($\chi^2=5,38$; $p=0,02$), так і неерозивною формами ($\chi^2=4,1$; $p=0,04$) (табл. 3.2).

Досолювання їжі позитивно корелює з проявами ГЕРХ у I ($\chi^2=11,1$; $p=0,009$) та II групі ($\chi^2=5,21$; $p=0,02$). Зафіксовано, що додавання солі до страв сприяє підвищенню ризику розвитку симптомів рефлюксу для хворих з ерозивною формою ГЕРХ у 1,2 раза (табл. 3.2).

Звички доїдати порцію після насичення, брати додаткову порцію та наїдатися до дискомфорту не були значущими для перебігу ГЕРХ в жодній з груп, хоча останні дві характеристики харчової поведінки більш властиві I групі – вони визначаються у 2,25 та 1,25 раза частіше порівняно з респондентами II групи відповідно (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Вплив порушення режиму та харчових звичок на розвиток ерозивної і неерозивної форми гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби

Звичка	ГЕРХ (n=75)		НЕРХ (n=75)		Практично здорові (n=20)	
	п	%	п	%	п	%
Пропуск сніданку	34*	45,33	39\$	52,0	2	10,0
Менше двох прийомів їжі	23	30,67	15	20,0	3	15,0
Перекуси протягом дня (понад двох)	21*#	28,0	10#	13,33	1	5,0
Нічні перекуси	42*#	56,0	29#	38,67	5	25,0
Їжа на ніч	52*	69,33	56\$	74,67	5	25,0
Швидкі прийоми їжі (тривалістю менше 15 хв)	73*	97,33	71\$	94,67	16	80,0
Нерегулярне харчування (пропуски прийомів їжі, переїдання, їжа на ніч)	56*	74,67	59\$	78,67	10	50,0
Доїдають порцію навіть після насичення	22	29,33	25	33,33	7	35,0
З'їдають додаткову порцію	9	12,0	4	5,33	0	0
Насичення до дискомфорту	35	46,67	28	37,33	7	35,0
Спорт більше 2х разів/тиждень	37*	49,33	36\$	48	15	75,0
Збільшення ваги за останні півроку	38;	50,67	35\$	46,67	4	21,0
Досолювання	53*	70,67	44\$	58,67	6	30,0

Примітка: достовірні відмінності:

* $p < 0,05$ – між показниками хворих I групи та практично здоровими особами;

\$ $p < 0,05$ – між показниками хворих II групи та практично здоровими особами;

$p < 0,05$ – між показниками хворих I і II груп

На ймовірність виникнення симптомів ГЕРХ впливає характер харчування. На основі проведених опитувань пацієнтів та практично здорових осіб, було ідентифіковано певні групи продуктів, споживання яких пов'язане з розвитком та перебігом ерозивної та неерозивної форм ГЕРХ (табл. 3.3).

Вживання фруктів не менше 3-4 разів на тиждень призводило до збільшення ймовірності розвитку симптомів рефлюксу як у осіб з ерозивною ($\chi^2=9,9$; $p=0,002$), так і з неерозивною ГЕРХ ($\chi^2=27,64$; $p<0,0001$) (табл. 3.3).

Хлібобулочні вироби відносяться до рефлюксогенних факторів при ерозивній ($\chi^2=46,81$; $p<0,0001$) та неерозивній формі ГЕРХ ($\chi^2=55,99$; $p<0,0001$) (табл. 3.3).

Виявлено, що пацієнти із I групи ($\chi^2=8,21$; $p=0,004$) та II групи ($\chi^2=10,26$; $p=0,001$) частіше вживали молочні продукти у порівнянні із практично здоровими особами (табл. 3.3).

Соуси, гостра їжа та підсилювачі смаку викликають пряме подразнення слизової оболонки стравоходу. Це трапляється через наявність подразнюючих алкалоїдів, таких як капсаїцин. Погіршення симптоматики спостерігалось у пацієнтів I групи ($\chi^2=10,26$; $p=0,001$) та II групи ($\chi^2=5,14$; $p=0,02$) саме на фоні вживання соусів, гострого та підсилювачів смаку (табл. 3.3). Додавання більше 1 чайної ложки цукру до напоїв підвищувало ризик розвитку симптомів рефлюксу в обох групах пацієнтів ($\chi^2=6,43$; $p=0,01$ та $\chi^2=7,16$; $p=0,008$ відповідно) у порівнянні з практично здоровими особами (табл. 3.3). Вживання солодоців статистично значуще збільшувало ризик розвитку симптомів ГЕРХ в обох групах хворих ($\chi^2=51,51$; $p<0,0001$ та $\chi^2=37,24$; $p<0,0001$ відповідно) (табл. 3.3).

Газовані солодкі напої, при вживанні частіше одного разу на тиждень, є фактором ризику розвитку симптомів ГЕРХ в групах з ерозивною ($\chi^2=15,25$; $p<0,0001$) та неерозивною ГЕРХ ($\chi^2=12,79$; $p=0,0003$), що імовірно обумовлено надмірним розширенням шлунка та транзиторним розслабленням нижнього стравохідного сфінктера [171] (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Вплив окремих груп харчових продуктів на розвиток ерозивної та неерозивної форми гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби

Продукти	ГЕРХ (n=75)		НЕРХ (n=75)		Практично здорові (n=20)	
	n	%	n	%	n	%
Овочі	60	80,0	61	81,33	13	65,0
Фрукти	65*#	86,67	73\$#	97,33	11	55,0
Цільнозернові	66	88,0	61	81,22	17	85,0
Молочні продукти	61*	81,33	63\$	84,0	10	50,0
Алкоголь	28	37,33	28	37,33	5	25,0
Соуси, гостре, підсилювачі смаку	63*#	84,0	57\$#	76,0	10	50,0
Чай/кава	69	92,0	70	93,33	13	65,0
Натще	23*	30,67	18\$	25,71	1	5,0
Під час/після їжі	46*	69,33	52	74,29	12	60,0
Олія	64	85,33	67	89,33	15	75,0
Цукор (більше 1 чайної ложки)	56*	74,67	57\$	76,0	9	45,0
Хлібобулочні вироби	72*	96,0	74\$	98,67	6	30,0
Фастфуд (>1 разу/тиждень)	48*#	64,0	32#	42,67	4	20,0
Солодощі	75*	100,0	72\$	96,0	8	40,0
Газовані солодкі напої	48*	64,0	45\$	60,0	3	15,0
Пакетовані соки	46*	61,33	39\$	52,0	1	5,0

Примітка: достовірні відмінності:

* $p < 0,05$ – між показниками хворих I групи та практично здоровими особами; \$ $p < 0,05$ – між показниками хворих II групи та практично здоровими особами; # $p < 0,05$ – між показниками хворих I і II груп

Споживання пакетованих соків частіше одного разу на тиждень підвищує ризик виникнення печії в обох групах: при ерозивній ($\chi^2=20,05$; $p<0,0001$) та неерозивній формі ($\chi^2=14,31$; $p=0,0002$) (табл. 3.3). Можна припустити, що поява та загострення симптомів залежить від рН соку, оскільки томати та цитрусові мають особливо виражений подразнюючий ефект на СО стравоходу та шлунка [122, 123, 171].

Включення до раціону фаст-фуду частіше одного разу на тиждень, а саме вживання шаурми та бургерів, призводило до ураження СО стравоходу із формуванням ерозивної форми ГЕРХ ($\chi^2=12,34$; $p=0,0004$), що може бути пов'язано з додаванням різноманітних соусів та підсилювачів смаку [67, 114, 171] (табл. 3.3).

Вживання чаю/кави не показало статистично значущого впливу на ймовірність виникнення ГЕРХ, але пиття кави натщесерце, ймовірно за рахунок зниження тонуусу нижнього стравохідного сфінктера підвищувало ризик виникнення симптомів печії в I групі ($\chi^2=5,51$; $p<0,02$) та в II групі ($\chi^2=4,0$; $p=0,05$) порівняно з практично здоровими, а надання переваги кофеїну під час/після їди викликало розвиток симптомів рефлюксу у пацієнтів з ерозивною формою ГЕРХ ($\chi^2=6,3$; $p=0,01$) (табл. 3.3).

Не було зафіксовано взаємозв'язку між частотою вживання цільнозернових продуктів, овочів та рослинної олії та ризиком виникнення симптомів у хворих обох груп. Зокрема, було виявлено, що поширеність ГЕРХ істотно не відрізнялася у групах з різною частотою споживання злаків.

Також не було виявлено зв'язку між споживанням алкоголю та ризиком появи симптомів ГЕРХ, однак отримані результати можна пояснити тим, що більшість респондентів вказали, що споживають від 0 до 2 алкогольних напоїв на тиждень (1 напій = 350 мл 5% пива/100 мл 12% вина/30 мл 40% напоїв – відповідно до норм, визначених ВООЗ).

Таким чином, за результатами нашого дослідження формування ерозивної форми ГЕРХ в осіб молодого віку чітко асоціюється із чоловічою статтю. Проте характер харчових звичок, а саме пропуски сніданку, нічні перекуси, споживання їжі перед сном, нерегулярне харчування, звичка перекушувати більше двох разів на добу, тривалість прийомів їжі менше 15 хвилин та звичка додатково солити страви, впливають на ймовірність виникнення ерозивної і неерозивної форми ГЕРХ. Важливо, що часте вживання кави протягом доби та фаст-фуду більше одного разу на тиждень підвищувало ризик розвитку саме ерозивної форми захворювання. Варто відмітити, що під час нашого дослідження виявлено факт зростання ризику виникнення обох варіантів ГЕРХ у молодих осіб із сімейним статусом «одружений/одружена» або «спільне проживання у стосунках».

Відповідно до даних опитувальника SF-36, у хворих на ерозивну і неерозивну форму ГЕРХ I і II груп спостерігалось зниження показника «фізичне функціонування» у 1,2 рази ($p < 0,0001$ та $p < 0,0001$ відповідно), «рольового функціонування, зумовленого фізичним станом» – у 1,8 ($p < 0,0001$) та 1,4 ($p < 0,0001$) рази відповідно, порівняно з практично здоровими особами (табл. 3.4).

Таким чином, у хворих на ГЕРХ незалежно від ендоскопічного варіанту, спостерігаються порушення у фізичному компоненті здоров'я за рахунок погіршення у категоріях «фізичне функціонування» та «рольове функціонування, зумовлене фізичним станом».

Показники якості життя у категоріях «інтенсивність болю» та «загальний стан здоров'я» у хворих обох груп знижувались у 1,5 рази ($p < 0,0001$) відносно практично здорових (табл. 3.4).

Показники компонентів психічного здоров'я у категоріях «життєва активність» знизились у хворих I і II груп у 1,4 рази ($p = 0,01$, для групи I; $p = 0,0009$, для групи II), «психічне здоров'я» – у 1,3 ($p = 0,02$) та 1,4 рази – ($p = 0,003$) порівняно з практично здоровими особами (табл. 3.4). Також у

пацієнтів I і II груп із ерозивною та неерозивною формами ГЕРХ спостерігалось достовірне зниження якості життя у категорії «рольове функціонування, зумовлене емоційним станом» у 1,5 ($p=0,004$) та у 1,9 рази ($p=0,01$) відповідно порівняно із нормою (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Оцінка якості життя хворих із неерозивною та ерозивною формами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби за опитувальником SF-36, ($M \pm m$)

Показник шкали SF-36	I група (n=75)	II група (n=75)	Практично здорові (n=20)
РФ – фізичне функціонування	79.33 $\pm$ 2,62*	77.87 $\pm$ 2.42#	97,0 $\pm$ 1,05
РН – рольове функціонування, зумовлене фізичним станом	49.33 $\pm$ 4.35*	63,89 $\pm$ 8,14#	93,75 $\pm$ 3,08
ВР – інтенсивність болю	67.07 $\pm$ 2.86*	66.59 $\pm$ 2.86#	92,5 $\pm$ 2,81
ГН – загальний стан здоров'я	51.93 $\pm$ 2.47*	52.69 $\pm$ 2.32#	77,5 $\pm$ 3,88
VT – життєва активність	50.53 $\pm$ 2.46*	48,53 $\pm$ 2.07#	69,75 $\pm$ 3,31
SF – соціальне функціонування	65.41 $\pm$ 2.54*	64.57 $\pm$ 2.57#	88,13 $\pm$ 3,45
ЕР – рольове функціонування, зумовлене емоційним станом	55.07 $\pm$ 4.46*	44,44 $\pm$ 4.54#	83,34 $\pm$ 5,13
МН – психічне здоров'я	58.24 $\pm$ 2.43*	55.84 $\pm$ 2.23#	75,4 $\pm$ 3,56

Примітка:

* $p < 0,05$ – достовірні відмінності між показниками хворих I групи та практично здоровими особами.

$p < 0,05$ – достовірні відмінності між показниками хворих II групи та практично здоровими особами.

Показник якості життя у категорії «соціальне функціонування» у пацієнтів із ерозивною формою ГЕРХ зменшувався у 1,3 рази ($p=0,0009$), а

у пацієнтів з неерозивною формою ГЕРХ – у 1,4 раза ($p=0,0005$), порівняно з групою практично здорових осіб (табл. 3.4).

Таким чином, можна стверджувати, що симптоми як ерозивної, так і неерозивної форми ГЕРХ погіршують фізичний та психічний компоненти якості життя пацієнтів молодого віку. Ключові симптоми ГЕРХ, такі як печія, відрижка кислим та біль за грудиною часто турбують вночі та порушують сон, чим знижують загальну енергійність та продуктивність. У пацієнтів із неерозивною формою ГЕРХ порушення психічного компоненту якості життя спостерігаються частіше, ніж у пацієнтів з ерозивною формою.

Застосування анкети «Оцінка характеру харчування та особливостей способу життя у пацієнтів з печією» може допомогти лікарю визначити фактори ризику виникнення симптомів ГЕРХ у кожного конкретного пацієнта та розробити індивідуальні рекомендації щодо корекції дієти, харчових звичок та способу життя.

3.2. Стан системи оксиду азоту у формуванні ГЕРХ у залежності від фенотипу

Ключовим регулятором судинного тонуусу та бар'єрних властивостей слизової оболонки стравоходу є NO. При ГЕРХ спостерігається порушення балансу між різними ізоформами NO-синтази [143, 156, 169]. Значення показників вмісту нітритів та активності ізоформ NOS статистично відрізнялися між пацієнтами з ГЕРХ і НЕРХ відносно групи практично здорових осіб (рис. 3.1.).

У хворих на ерозивну форму ГЕРХ активність gNOS зростала у 2 рази ($2,83 \pm 1,08$ мкмоль/хв на г білка проти $1,39 \pm 0,1$; $p=0,0005$) у порівнянні з групою практично здорових осіб (рис. 3.2.). У групі хворих з неерозивною формою ГЕРХ НЕРХ активність gNOS збільшувалась у 1,9 раза ($2,63 \pm 1,35$ проти $1,39 \pm 0,1$; $p=0,003$) відносно норми (рис. 3.1.).

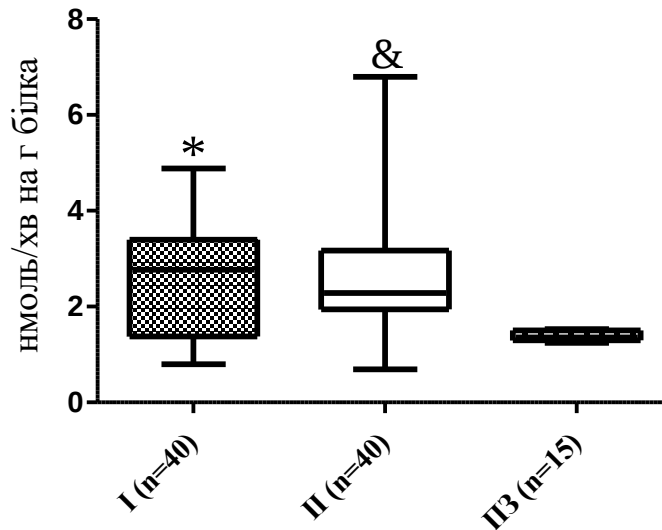


Рис. 3.1. Активність загальної NOS у сироватці крові хворих із ерозивною та неерозивною формами ГЕРХ.

Примітка: достовірні відмінності: * – між показниками хворих I групи та практично здоровими особами; & – між показниками хворих II групи та практично здоровими особами.

Підвищення активності iNOS сприяє утворенню токсичних пероксинітритів, що посилюють оксидативний стрес та сприяють розвитку ерозій і метаплазії [39]. У пацієнтів I і II груп активність iNOS у сироватці крові у 2,5 ($2,29 \pm 0,97$ проти $0,92 \pm 0,09$; $p=0,0002$) та 2,3 рази ($2,12 \pm 1,24$ проти $0,92 \pm 0,09$; $p=0,003$) зростала порівняно із практично здоровими (рис. 3.2.).

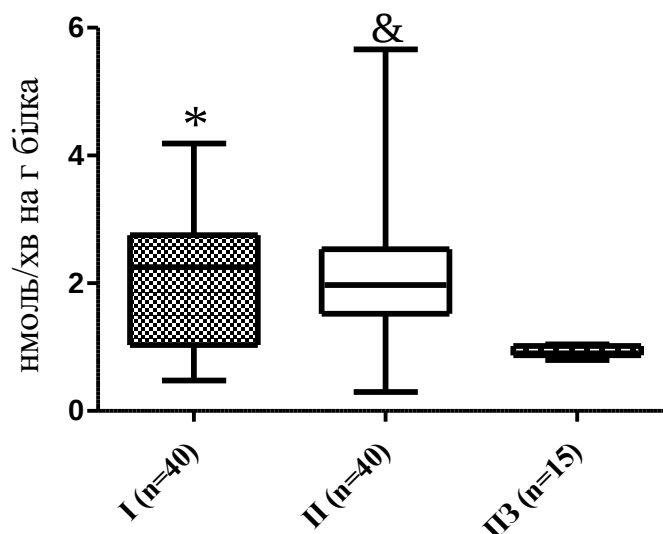


Рис. 3.2. Активність загальної iNOS у сироватці крові хворих із ерозивною та неерозивною формами ГЕРХ.

Примітка: достовірні відмінності: * – між показниками хворих I групи та практично здоровими особами; & – між показниками хворих II групи та практично здоровими особами.

NO, який синтезується в організмі за участі конститутивних ізоформ NOS, спричиняє розслаблення клітин гладенької мускулатури, зокрема і нижнього стравохідного сфінктера. Це зумовлює зниження тону м'язів, що потенційно призводить до рефлюксу кислого вмісту шлунка в стравохід. Окрім того, NO, який виробляється конститутивними ізоформами NOS, в умовах виразки демонструє захисні ефекти, такі як відновлення цілісності СО стравоходу та шлунка шляхом регуляції адекватного кровотоку (зменшення вазоконстрикції, викликаной катехоламінами), контролю моторики та стимуляції синтезу захисних білків HSP70 і гідрокарбонатів [12, 84, 169].

Важливу роль у розслабленні НСС грає pNOS. Підвищення активності pNOS може бути пов'язане з компенсаторними механізмами, які сприяють зниженню спазму нижнього стравохідного сфінктера, однак при надмірній продукції NO можливе посилення розслаблення сфінктера та прогресування рефлюксу [12, 169]. У хворих I і II груп активність pNOS у сироватці крові підвищувалась у 1,6 ($0,3 \pm 0,13$ нмоль/хв на г білка проти $0,19 \pm 0,01$; $p=0,0008$) і у 1,7 разів ($0,32 \pm 0,14$ проти $0,19 \pm 0,01$ нмоль/хв на г білка; $p=0,0005$) відповідно порівняно з групою практично здорових осіб (рис. 3.3.).

NO, що утворюється під впливом pNOS, є інгібуючим нейромедіатором, що за рахунок нервової стимуляції гладеньких м'язів викликає вазодилатацію. Вивільнений внаслідок цього процесу NO регулює перистальтику і тонус сфінктерів. Тобто, саме ерозивна форма

ГЕРХ супроводжується зростанням активності pNOS і, відповідно, тривалим розслабленням нижнього стравохідного сфінктера, що сприяє погіршенню кліренсу стравоходу, тривалому контакту слизової з кислим рефлюксом та, як наслідок, появи ерозивних уражень [12, 85].

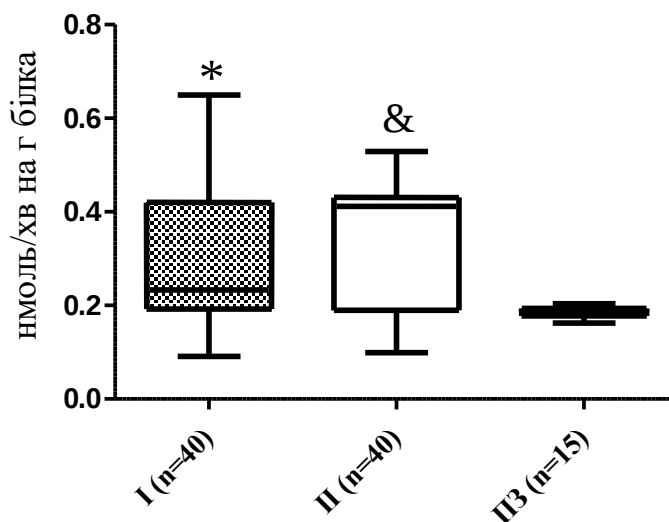


Рис. 3.3. Активність pNOS у сироватці крові хворих із ерозивною та неерозивною формами ГЕРХ

Примітка: достовірні відмінності: * – між показниками хворих I групи та практично здоровими особами; & – між показниками хворих II групи та практично здоровими особами.

Активність eNOS у сироватці крові зменшувалась у 1,2 раза у хворих I групи з ерозивною формою ГЕРХ ($0,24 \pm 0,09$) нмоль/хв на г білка; $p=0,0005$) та у пацієнтів із неерозивною формою ГЕРХ II групи ($0,24 \pm 0,1$ нмоль/хв на г білка; $p=0,0007$) порівняно із показником практично здорових осіб ($0,28 \pm 0,02$ нмоль/хв на г білка) (рис. 3.4.).

Зниження активності eNOS спричиняє порушення мікроциркуляції, що може свідчити про недостатність ангіопротекторних механізмів та уповільнення процесів регенерації слизової оболонки [84]. Зважаючи на те, що нами зафіксовано зменшення активності eNOS у пацієнтів обох груп, можна підтвердити спільні патогенетичні механізми їхнього розвитку.

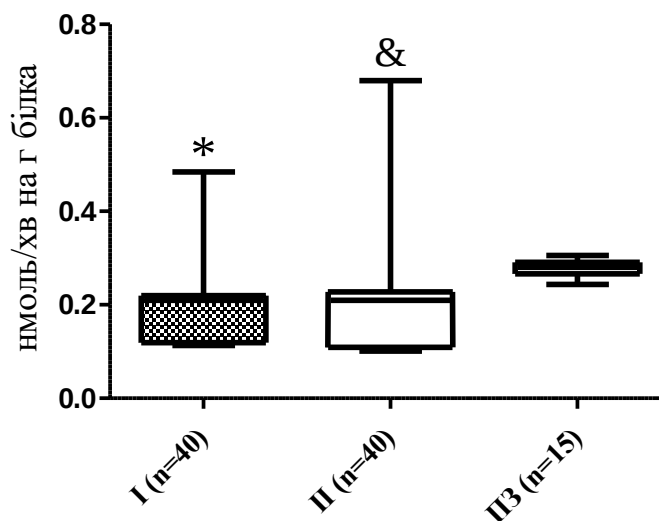


Рис. 3.4. Активність eNOS у сироватці крові хворих із ерозивною та неерозивною формами ГЕРХ, нмоль/хв на г білка

Примітка: достовірні відмінності: *— між показниками хворих I групи та практично здоровими особами; &— між показниками хворих II групи та практично здоровими особами.

Концентрація NO_2 у крові та тканинах стравоходу відображає ступінь окисного стресу.

Відповідно до даних нашого дослідження, у пацієнтів I групи спостерігалось збільшення концентрації нітритів у сироватці крові у 2,5 раза ($2,86 \pm 1,5$) нмоль/л проти ($1,14 \pm 0,3$) нмоль/л; $p < 0,0001$) порівняно з практично здоровими особами (рис. 3.5.). У випадку неерозивної форми ГЕРХ у пацієнтів II групи вміст NO_2 у сироватці крові був вищим у 1,9 раза ($2,16 \pm 0,74$) нмоль/л проти ($1,14 \pm 0,3$) нмоль/л; $p < 0,0001$) порівняно з показниками норми (рис. 3.5.).

Активність аргінази у сироватці крові у пацієнтів I групи з ерозивною формою ГЕРХ знижувалась у 1,4 раза ($1,12 \pm 0,6$ проти $1,55 \pm 0,1$ мкмоль/хв на г білка; $p = 0,01$) відносно норми (рис. 3.6.).

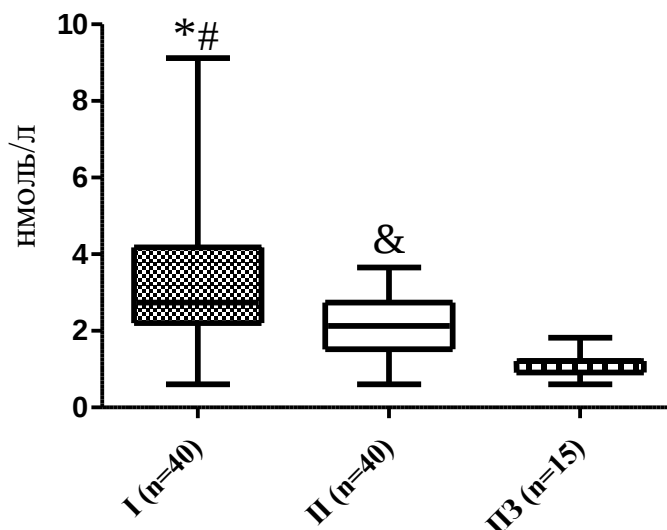


Рис. 3.5. Концентрація NO_2 у сироватці крові хворих із ерозивною та неерозивною формами ГЕРХ, нмоль/л

Примітка: достовірні відмінності: * – між показниками хворих I групи та практично здоровими особами; & – між показниками хворих II групи та практично здоровими особами; # – між показниками хворих I та II групи.

Аргіназа є ферментом, який конкурує з NO-синтазою за спільний субстрат – аргінін. Активність аргінази впливає на декілька фізіологічних процесів, включаючи регуляцію вироблення NO, що важливо для підтримки цілісності слизової оболонки шлунково-кишкового тракту. При ГЕРХ активність аргінази може зменшуватися, що розглядається як механізм адаптації, спрямований на активацію процесів загоєння та підвищення рівня оксиду азоту, який має цитопротективну, протизапальну та судинорозширювальну дію [85].

У разі тривалого перебігу захворювання або при виникненні ускладнень, таких як фіброз або стриктури, спостерігається зворотна тенденція: активність аргінази, навпаки, збільшується. Це стимулює утворення поліамінів та проліну – сполук, які беруть участь у процесах ремоделювання тканин та фіброзу [94].

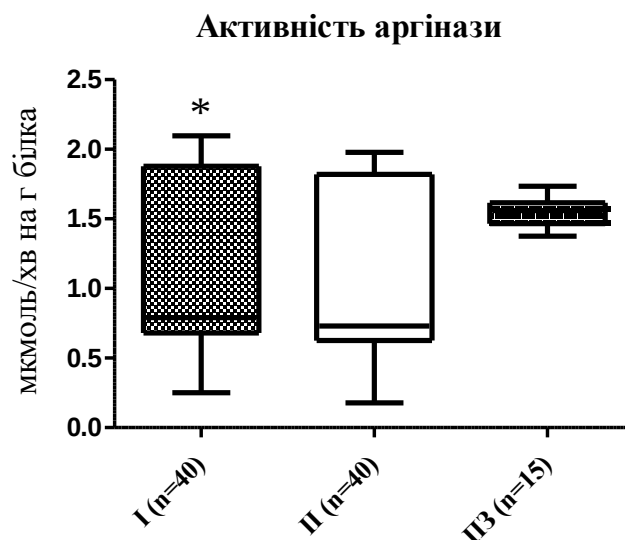


Рис. 3.6. Активність аргінази у сироватці крові хворих із ерозивною та неерозивною формами ГЕРХ.

Примітка: достовірні відмінності: * – між показниками хворих I групи та практично здоровими особами; & – між показниками хворих II групи та практично здоровими особами.

Таким чином, у осіб молодого віку на фоні ерозивної форми ГЕРХ спостерігалось виражене порушення у системі NO із зростанням активності iNOS, pNOS за одночасного пригнічення активності eNOS, що призводила до підвищення вмісту нітритів у сироватці крові пацієнтів.

3.3. Обмін сполучної тканини, стан резистентності слизового бар'єру на фоні ерозивної та неерозивної форм ГЕРХ

Оксипролін – похідне амінокислоти проліну, що є показником метаболізму колагену, складової позаклітинного матриксу. Недостатність або порушення утворення колагену здатні послабити захисний бар'єр слизової оболонки стравоходу, роблячи її більш чутливою до рефлюксу. Функція оксипроліну у підтримці структурної цілісності шлунково-кишкового тракту пов'язана з рубцюванням. Оскільки тривалий вплив

кислоти може спричинити фіброз слизової оболонки стравоходу у відповідь на повторні пошкодження, збільшена кількість оксипроліну може вказувати на розпад колагену внаслідок фіброзу, який сприяє таким структурним змінам слизової оболонки, як стриктури або стравохід Барретта, адже виробництво колагену активізується для відновлення пошкоджених тканин. Оксипролін відображає рівень руйнування та відновлення сполучної тканини слизової оболонки [85].

При GERX підвищений рівень оксипроліну свідчить про посилений процес деградації колагенових структур, особливо при формуванні ерозій та можливій метаблазії. Він також може слугувати індикатором тяжкості ураження слизової оболонки стравоходу [133].

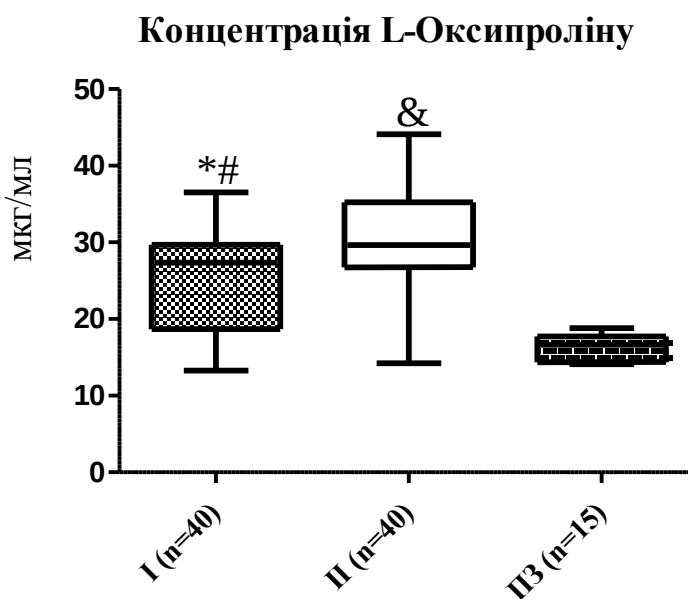


Рис. 3.7. Концентрація L-оксипроліну у сироватці крові хворих із ерозивною та неерозивною формами GERX.

Примітка: достовірні відмінності: * – між показниками хворих I групи та практично здоровими особами; & – між показниками хворих II групи та практично здоровими особами.

У хворих I групи з ерозивною формою GERX концентрація L-оксипроліну у сироватці крові зростала у 1,5 раза ($25,15 \pm 6,28$ мкг/мл)

порівняно з групою практично здорових осіб ($16,44 \pm 1,62$ мкг/мл; $p < 0,0001$) (рис. 3.7.). За умов неерозивної форми ГЕРХ концентрація L-оксипроліну у сироватці крові підвищувалась у 1,8 раза ($29,95 \pm 6,72$ мкг/мл; $p < 0,0001$) порівняно із нормою (рис. 3.7.) До того ж концентрація L-оксипроліну була достовірно вищою у 1,2 раза у групі з неерозивною ГЕРХ, ніж у групі з ерозивною формою ГЕРХ ($p = 0,004$), що може бути непрямою ознакою наявності процесів запалення у СО стравоходу у пацієнтів із візуально не ураженою СО. Показник сіалових кислот у сироватці крові зростав у хворих I і II груп (рис. 3.8.)

Так, вміст сіалових кислот у пацієнтів I групи підвищився у 2 рази ($4,09 \pm 1,61$ ммоль/л) у порівнянні з практично здоровими ($2,01 \pm 0,21$ ммоль/л, $p < 0,0001$)), а у хворих II групи – у 2,1 раза ($44,29 \pm 1,26$ ммоль/л, $p < 0,0001$) відносно норми ($2,01 \pm 0,21$ ммоль/л, $p < 0,0001$) (рис. 3.8.).

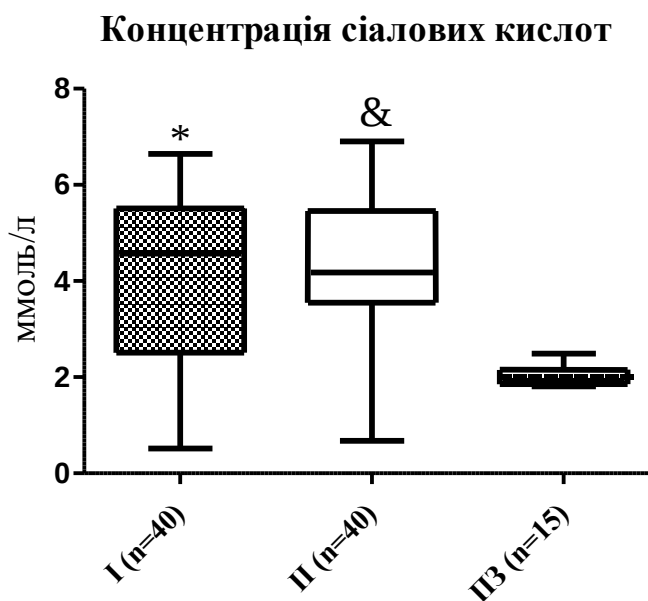


Рис. 3.8. Вміст сіалових кислот у сироватці крові хворих із ерозивною та неерозивною формами ГЕРХ.

Примітка: достовірні відмінності: * – між показниками хворих I групи та практично здоровими особами; & – між показниками хворих II групи та практично здоровими особами.

Сіалові кислоти є важливими складовими слизового бар'єру, що надають слизу в'язкості, звожують і захищають СО від патогенів та нейтралізують активні форми кисню. Сіалові кислоти є маркерами запалення та руйнування муцинового бар'єру, що є реакцією на агресивний вплив кислоти та жовчних кислот [26]. Оскільки сіалові кислоти сприяють стабільності муцину та захисту стравоходу [166], можливо, підвищення загальної кількості сіалової кислоти та сіалізованих муцинів може відображати компенсаторні процеси при хронічній травматизації та ремоделювання тканин слизової (рис. 3.8.).

Концентрація ГАГ зростала в 1,7 раза як у групі з ерозивною ГЕРХ ($49,98 \pm 7,84$) у порівнянні з групою практично здорових осіб ($31,43 \pm 1,42$ мкг/мл, $p < 0,0001$), так і у групі з неерозивною формою відповідно ($50,4 \pm 9,76$ мкг/мл, $p < 0,0001$) (рис. 3.9.).

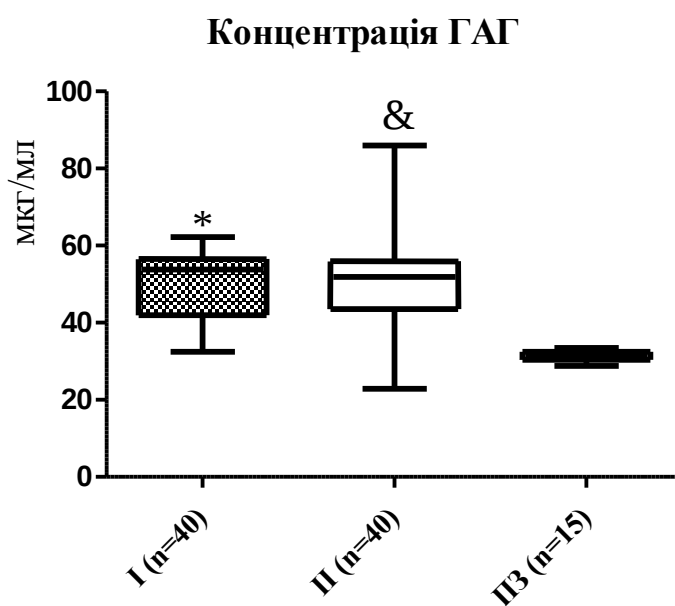


Рис. 3.9. Концентрація ГАГ у сироватці крові хворих із ерозивною та неерозивною формами ГЕРХ.

Примітка: достовірні відмінності: * – між показниками хворих I групи та практично здоровими особами; & – між показниками хворих II групи та практично здоровими особами.

ГАГ, зокрема гепаран сульфат, хондроїтин сульфат та гіалуронова кислота відіграють важливу роль у зволоженні, змащенні та захисті тканин, а разом з волокнами колагену та еластину формують матрикс, що сприяє здатності країв рани з'єднуватись та швидшому загоєнню [133, 173].

У СО стравоходу ГАГ сприяють підтриманню цілісності епітеліального бар'єру шляхом зменшення кислотної проникності [28, 173]. Підвищення концентрації ГАГ можна вважати компенсаторним механізмом при тривалому ураженні СО, що свідчить про активацію репаративних процесів (рис. 3.9.).

3.4. Патоморфологічні зміни стравоходу при гастроєзофагальній рефлюксній хворобі

Морфологічним проявом гастроєзофагальної рефлюксної хвороби є особлива форма хронічного езофагіту, який носить назву рефлюкс-езофагіт. Як відомо з літературних джерел, чіткого прямого кореляційного зв'язку між клінічними проявами рефлюкс-езофагіту та ендоскопічною картиною й гістологічними змінами немає [155, 180]. Це стало поштовхом до проведення морфологічного дослідження кожного пацієнта для підтвердження діагнозу. Патогномонічних мікроскопічних змін при рефлюкс-езофагіті немає, тому патогістологічне заключення ґрунтується на основі поєднання декількох ознак.

Морфологічне дослідження було проведено на біопсійному матеріалі 32 хворих віком від 19 до 38 років з клінічними ознаками ГЕРХ. Візуальна оцінка стану слизової оболонки стравоходу проводилась під час фіброезофагогастроскопії у відповідності до рекомендацій міжнародної асоціації ендоскопії шлунково-кишкового тракту OMED [50].

Як вказано у розділі матеріали і методи дослідження, за результатами верхньої ендоскопії досліджуваний матеріал був розподілений на дві групи. До 1-ї групи увійшли біоптати від 16 хворих з неерозивною формою

ГЕРХ, 2-га група дослідження була представлена біопсійним матеріалом 16 пацієнтів із ерозивною формою ГЕРХ.

В залежності від кількості, розмірів та локалізації ерозій у групі з ерозивним езофагітом пацієнтів розподілили наступним чином: 34 (45,3 %) – з езофагітом типу А та 41 (54,7 %) – типу В.

Під час ендоскопічного дослідження при неерозивній формі ГЕРХ СО у 45,8 % хворих була набрякла, гіперемована, а у 54,2 % пацієнтів візуальні зміни не виявлялись. Отже, у більшості випадків неерозивної ГЕРХ діагноз ендоскопічно не підтверджувався, але наявність клінічних симптомів стало приводом для взяття біопсії та проведення гістологічного дослідження слизової оболонки стравоходу даної групи хворих.

При ерозивній формі на тлі візуально незміненої слизової оболонки виявлялися поодинокі та множинні поверхневі дефекти переважно у нижній третині стравоходу. Ерозії мали неправильну форму і розташовувались на поверхні складок та між ними. Після огляду стану слизової оболонки у хворих брали біоптати з ерозій, а при неерозивній формі захворювання у нижній третині стравоходу забирали фрагменти тканин для гістологічного дослідження. Крім того, гістологічне дослідження проводили до та після проведеного лікування.

3.5. Мікроскопічні зміни СО стравоходу хворих з ерозивною та неерозивною формами ГЕРХ до початку лікування

Під час гістологічного дослідження біоптатів спостерігали неоднорідні зміни, серед яких відзначалися мікроскопічні ознаки порушення гістоархітекtonіки покривного епітелію у вигляді порушення стратифікації його шарів, гіперплазії базального шару та відносного видовження сполучнотканинних сосочків. У СО стравоходу хворих з ерозивною формою рефлюкс-езофагіту виявляли ділянки десквамації поверхневих шарів клітин з формуванням ерозивних дефектів (рис. 3.1).

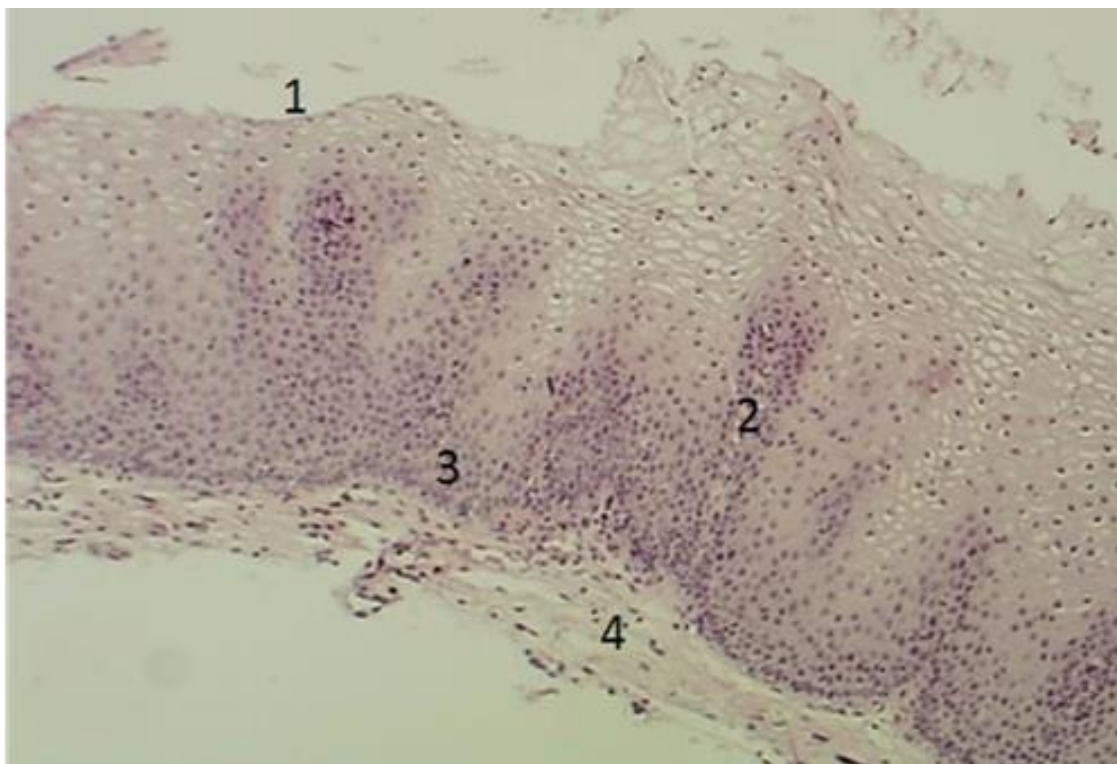


Рис. 3.10. Мікроскопічні зміни слизової оболонки стравоходу у хворого М. з ерозивною формою ГЕРХ: 1 – ділянка дисквамації поверхневого епітелію; 2 – сполучнотканинні сосочки; 3 – базальний шар клітин; 4 – власна пластинка СО. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення $\times 40$.

Такі ділянки не бралися до уваги при оцінці вираженості рефлюкс-езофагіту, оскільки не давали змоги повноцінно визначити відносну товщину базального шару, висоту сполучнотканинних сосочків у відношенні до загальної товщини епітеліального покриву. СО стравоходу хворих з неерозивною формою захворювання була потовщеною за рахунок збільшення кількості шарів та дистрофічних змін клітин покривного епітелію. Як відомо, незмінена СО стравоходу покрита багатошаровим плоским епітелієм, який представлений приблизно 25 клітинними шарами. Базальний шар складається з 3-5 шарів клітин, що становить в середньому до 15% від загальної товщини епітеліального покриву [176].

Під час мікроскопічного дослідження виявляли відносне потовщення базального шару в обох досліджуваних групах. Дана ознака проявлялась

збільшеною кількістю шарів клітин. Ядра клітин, які розташовувались у безпосередній близькості до базальної мембрани були видовженими та гіперхромними, оточені вузьким обідком цитоплазми. У більш поверхневих шарах клітини їх ядра змінювали форму, набуваючи більш округлого вигляду. В цих ядрах виявлявся ніжний еухроматин і наявність від одного до чотирьох ядерців (рис. 3.11).

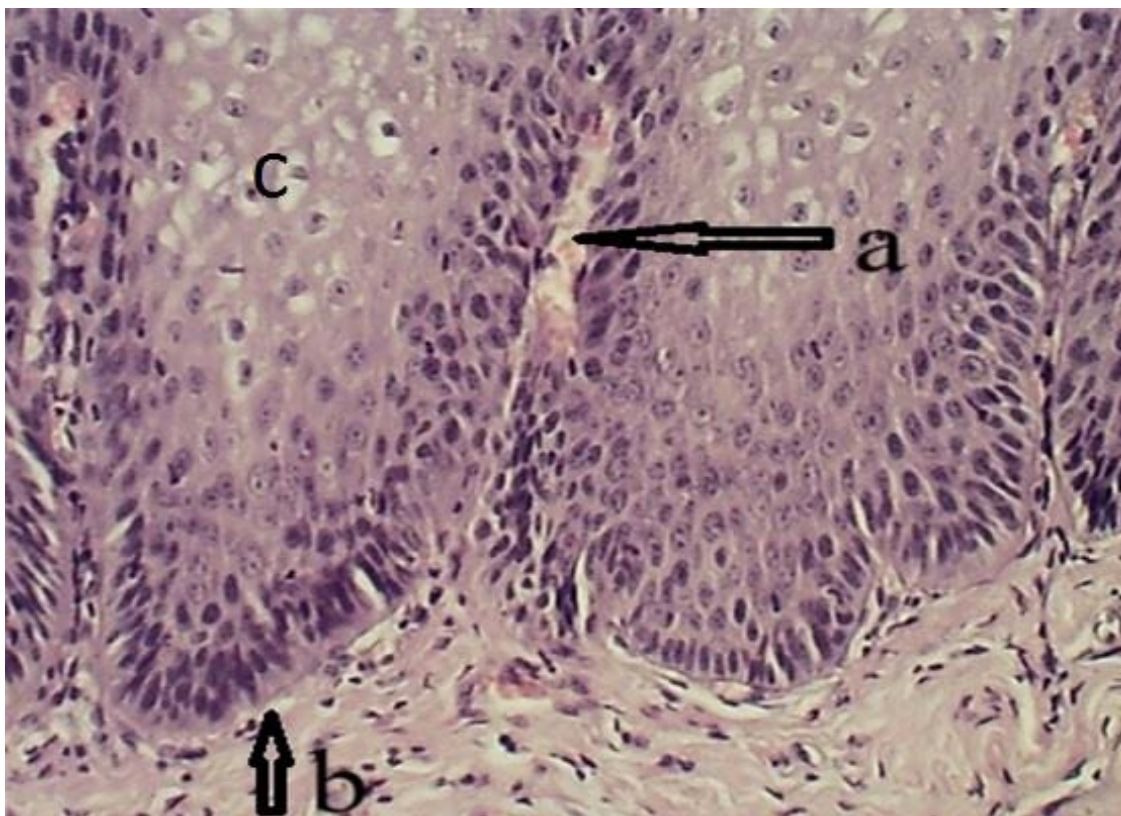


Рис. 3.11. Потовщення базального шару слизової оболонки стравоходу у хворого Д. з неерозивною формою ГЕРХ: а – сполучнотканинні сосочки з повнокрів'ям судин; б – занурення епітеліального пласта у власну пластинку слизової оболонки; с – гідропічна дистрофія епітеліоцитів. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення $\times 200$.

Гіперплазія базального шару клітин спостерігалась у 14 (87,5 %) обстежуваних з неерозивною формою та у 15 (93,7 %) – з ерозивною формою. Результати морфометричного дослідження відносного потовщення базального шару до товщини покривного епітелію представлені у табл. 3.5.

Дані морфометричного дослідження слизової оболонки стравоходу у пацієнтів з ГЕРХ

Показники		Групи хворих	
		I (n=16)	II (n=16)
Товщина базального шару	мкм	50,1±1,9	68,6±3,2
	%	17,6±0,4	24,8±2,6
Висота сполучнотканинних сосочків	мкм	172,1±3,9	241,1±6,3
	%	60,6±3,1	75,6±2,7

Примітка: $p < 0,05$.

Такі зміни розвиваються завдяки підвищеній проліферативній активності клітин, що супроводжується вогнищевим зануренням епітеліального пласта у підлеглу власну пластинку слизової оболонки.

В свою чергу власна пластинка слизової оболонки утворює сосочкоподібні вирости, які в нормі заглиблюються в епітелій приблизно до половини його товщини. В нашому дослідженні було виявлено нерівномірне їх відносне видовження (рис. 3.12), що представлено в таблиці 3.5.

Це вочевидь пов'язано з підвищеною проліферацією фібробластів, ендотеліальних і гладком'язових клітин у відповідь на стимулюючий вплив медіаторів запалення, а також з проліферативним акантозом базального шару, тобто його заглибленням у підлеглу власну пластинку. Останнє положення підтверджується даними частоти розвитку даної ознаки при ерозивній та неерозивній формах рефлюкс-езофагіту. При першій видовження сполучнотканинних сосочків спостерігається у 15 (93,7 %) хворих, при другій – у 14 (87,5 %) пацієнтів.



Рис. 3.12. Видовження сполучнотканинних сосочків слизової оболонки стравоходу у хворого Д. з неерозивною формою ГЕРХ: а – сполучнотканинні сосочки; b – покривний епітелій; c – власна пластинка слизової оболонки з запальною інфільтрацією. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення $\times 100$.

Необхідно відзначити, що в більшості ремодельованих сосочках спостерігається запальна гіперемія судин з вираженим розширенням венул та вогнищевим стазом еритроцитів. У поодиноких судинах мікроциркуляторного русла також виявляли сладж-феномен, який проявлявся склеюванням еритроцитів у вигляді «стовпчика монет», та крайове стояння лейкоцитів. Сполучна тканина сосочкових структур була з ознаками набряку, що проявлялось розволокненням строми, збільшенням проміжків між клітинами базального шару. Також в стромі спостерігалась запальна інфільтрація з переважанням сегментоядерних нейтрофілів та лімфоцитів (рис. 3.13). Такі зміни були більш вираженими у хворих з ерозивною формою ГЕРХ.

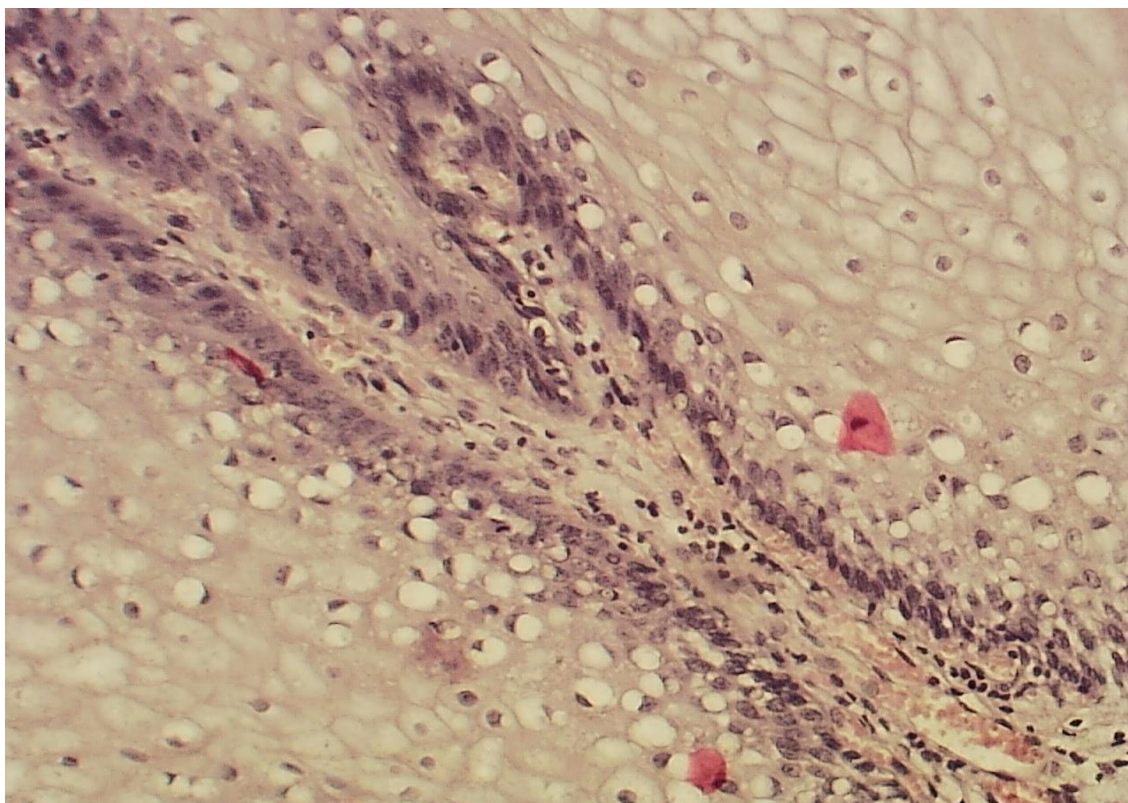


Рис. 3.13. Мікроциркуляторне русло сполучнотканинного сосочка слизової оболонки стравоходу у хворого М. з ерозивною формою ГЕРХ. Забарвлення гематоксилином і еозином. Збільшення $\times 100$.

Постійною ознакою альтерації покривного багат шарового плоского епітелію є розвиток гідропічної дистрофії, яка характеризувалась внутрішньоклітинним накопиченням вакуолей в цитоплазмі епітеліоцитів з розвитком перинуклеарного набряку. Гідропічна дистрофія була більш вираженою у хворих з ерозивною формою захворювання, що захоплювала більше радів клітин у порівняння з неерозивною ГЕРХ. Крім того, в усіх випадках спостерігали також розширення міжепітеліальних проміжків переважно шипуватого шару епітелію (рис. 3.14), що виникає за рахунок накопичення в міжклітинних просторах серозної рідини, як результат запальної реакції з переважанням ексудативного компоненту.

Рефлюкс-езофагіт характеризувався різного ступеня вираженістю запального інфільтрату в підслизовій основі та епітеліальному пласті слизової оболонки, який складався переважно з нейтрофілів та лімфоцитів.



Рис. 3.14. Гідропічна дистрофія та розширення міжепітеліальних просторів в слизовій оболонці стравоходу у хворого Д. з неерозивною ГЕРХ: а – епітеліоцити з гідропічною дистрофією; б – розширення міжепітеліальних просторів. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення $\times 400$.

Необхідно відзначити, що значна кількість сегментоядерних нейтрофілів і лімфоцитів була в межах базального шару клітин з поступовим їх зменшенням до поверхні покривного епітелію.

У деяких випадках в підслизовій основі визначалася лімфогістіоцитарна інфільтрація з формуванням лімфоїдних фолікулів. Найбільш виражена лейкоцитарна інфільтрація спостерігалася при ерозивній формі рефлюкс-езофагіту зі скупченням запальних клітин в ділянці сосочків, в глибоких шарах підепітеліального простору (рис. 3.15), а також спостерігався лейкопедез багат шарового плоского епітелію.

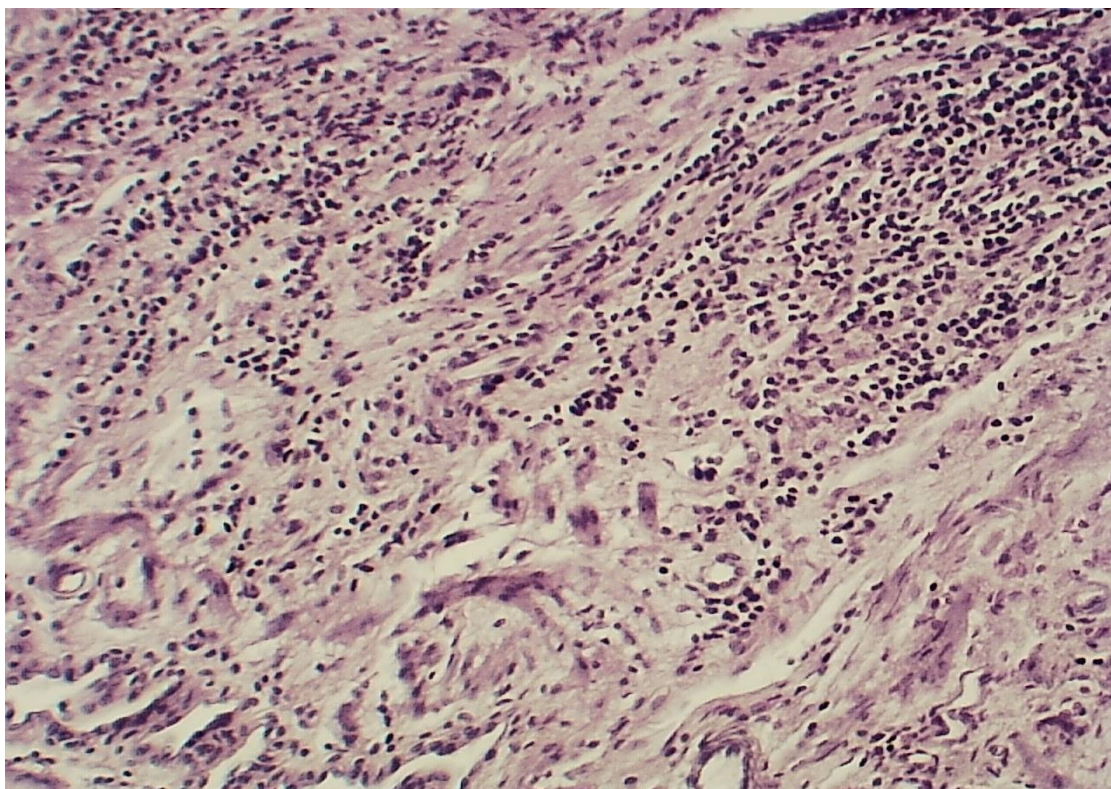


Рис. 3.15. Виражена запальна інфільтрація підслизової основи з тенденцією до формування лімфоїдного фолікула у хворого М. з ерозивною формою ГЕРХ. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення $\times 100$.

Як вказано вище, проводилось визначення запальної інфільтрації епітеліального шару та підслизової основи, що оцінювали у балах. Результати дослідження вираженості запальної інфільтрації епітеліального шару та підслизової основи представлені в таблиці 3.6.

Таблиця 3.6

**Запальна інфільтрація епітелію та підслизової основи
стравоходу у хворих з ГЕРХ**

Форма	Епітелій			Підслизова основа		
	0 балів	1 бал	2 бали	0 балів	1 бал	2 бали
I (n=16)	36,5%	48,4%	15,1%	14,9%	25,4%	59,7%
II (n=16)	12,3%	50,6%	37,1%	25,5%	38,8%	35,7%

Крім того, в усіх хворих спостерігали посилене розростання сполучної тканини в підслизовому шарі з вогнищевим гіалінозом

колагенових волокон, а також потовщення та склероз стінок кровоносних судин, що є проявом хронічного запального процесу (рис. 3.16).

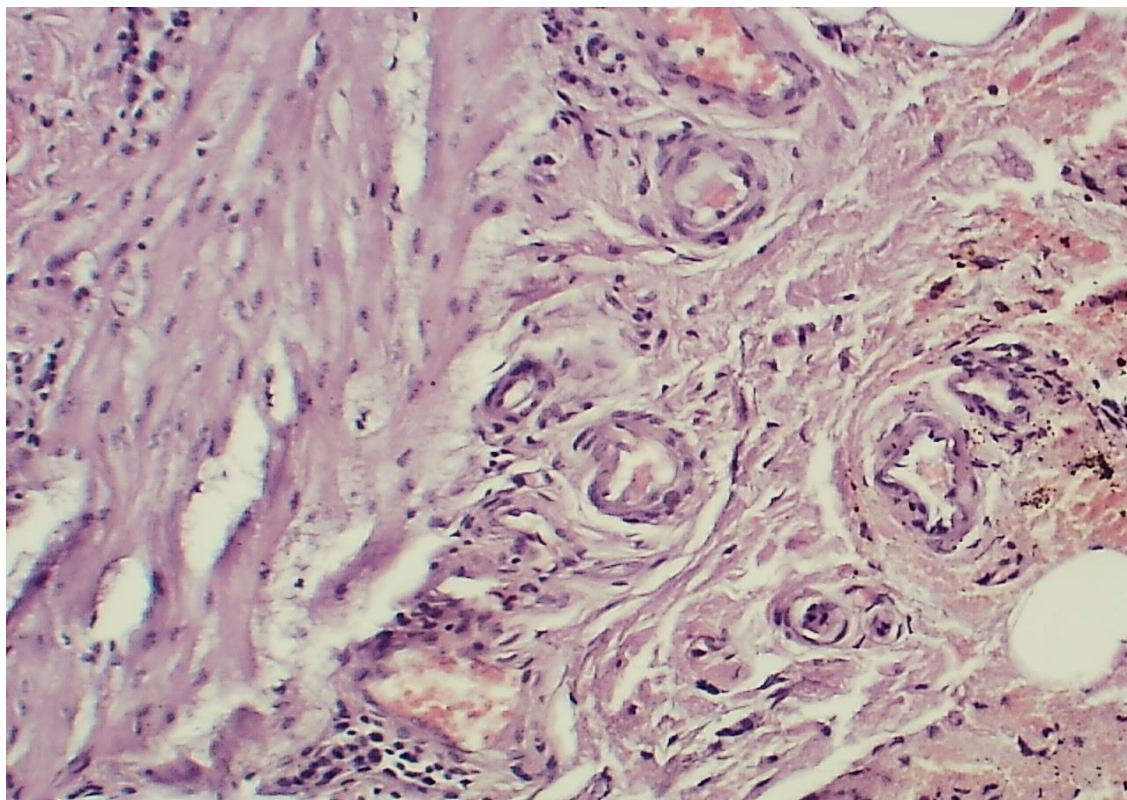


Рис. 3.16. Зміни підслизової основи СО стравоходу у хворого Д. з неерозивною формою ГЕРХ. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення $\times 100$.

Крім того, склеротичні зміни в підслизовій основі призводили до кістозного розширення вивідних проток залоз стравоходу.

Отже, аналіз всіх випадків показує, що мікроскопічні прояви при рефлюкс-езофагіті можуть бути різноманітними, але зміни виявлялися у всіх хворих незалежно від ендоскопічного підтвердження ГЕРХ. Гістологічні ознаки свідчать про наявність хронічного запалення, яке є проявом тривалого пошкодження слизової оболонки агресивним шлунковим вмістом та проявлялись стромально-судинною реакцією, запальною інфільтрацією різного ступеня вираженості та змінами епітеліального шару СО у вигляді гіперплазії базального шару, гідропічної дистрофії епітеліоцитів та розширенням міжепітеліальних проміжків.

Матеріали даного розділу викладені в наступних публікаціях:

1. Gorodnytska I, Skrypnyk, I, Maslova G. Characteristics of disorders of the quality of life of young patients depending on the variant of the course of gastroesophageal reflux disease. *World of Medicine and Biology*. 2023; 1 (83): 37–42.
2. Скрипник І, Городницька І, Маслова Г. Вплив харчових звичок на формування та перебіг варіантів гастроезофагеальної рефлюксної хвороби в осіб молодого віку. *Сучасна гастроентерологія*. 2025; 1: 14-21.
3. Gorodnytska I, Skrypnyk I, Maslova G. Dynamics of changes in nitrogen oxide derivatives in young patients with gastroesophageal reflux disease. *World of Medicine and Biology*. 2025; 1(91): 37-41.

РОЗДІЛ IV

ЕФЕКТИВНІСТЬ РЕБАМІПІДУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ GERX

4.1. Вплив комбінованого застосування ребаміпиду та ІПП на тяжкість симптомів рефлюксу та якість життя у хворих молодого віку з ерозивною формою GERX

GERX серед осіб молодого віку дедалі гостріше постає як клінічна проблема, зачіпаючи не лише фізичне здоров'я, але й психоемоційний стан, працездатність та загальну якість життя пацієнтів. Незважаючи на широке використання ІПП, які є фундаментом базисної терапії GERX, значна частина молодих пацієнтів демонструє неповне клінічне покращення, рефрактерність до терапії або рецидивування симптомів після закінчення курсу лікування. Це вказує на необхідність комплексного лікування, направленого на підвищення захисних властивостей СО стравоходу. Окрему увагу в цьому контексті заслуговує застосування цитопротекторів, зокрема ребаміпиду («Мукогену») – препарату з підтвердженою здатністю активізувати репаративні процеси, знижувати оксидативний стрес, нормалізувати вміст сіалових кислот, ГАГ та збільшувати виробництво ендогенного простагландину E₂. Ребаміпід сприяє зміцненню слизового бар'єру, гальмує прозапальні цитокіни, а також стабілізує функцію судинного ендотелію, що є особливо важливим для молодих пацієнтів, у яких регенераторний потенціал слизової ще високий, але чутливість до психоемоційного стресу та функціональні порушення можуть ускладнювати перебіг GERX [71, 80, 99, 110].

Призначення комбінації пантопразолу та ребаміпиду впродовж 30 днів у пацієнтів підгрупи ІА дозволило знизити тяжкість симптомів GERX у хворих із ерозивною формою GERX у 1,3 раза ($p=0,01$) порівняно із первинним обстеженням (табл 4.1).

Таблиця 4.1

Оцінка впливу призначення комбінації пантопрозолу та ребаміпіду на показники якості життя і тяжкість симптомів рефлюксу у хворих із ерозивною формою ГЕРХ, $M \pm m$

Показник шкали	IA(n=15)		IC (n=10)		Практично здорові (n=20)
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
PF – фізичне функціонування	79,67±6,48*	84,13±4,92¥	73,0±8,24*	78,5±6,97¥	97,0±1,05
RH – рольове функціонування, зумовлене фізичним станом	55,0±9,82*	63,8±8,21¥	52,5±12,61*	61,8±10,34¥	93,75±3,08
BP – інтенсивність болю	67,43±7,65*	74,67±5,94¥	66,5±6,18*	72,4±5,03¥	92,5±2,81
GH – загальний стан здоров'я	47,67±6,32*	56,93±5,26¥	48,0±6,02*	54,0±5,28¥	77,5±3,88
VT – життєва активність	45,67±5,93*	53,4±4,91¥	54,0±4,7*	59,4±4,32	69,75±3,31
SF – соціальне функціонування	67,63±6,87*	72,33±6,15¥	58,75±5,29*	65,0±4,32¥	88,13±3,45
EP – рольове функціонування, зумовлене емоційним станом	53,31±10,7*	64,47±8,4	56,67±12,22*	65,2±9,73	83,34±5,13
MH – психічне здоров'я	50,93±5,8*	58,2±5,14¥	56,0±5,78*	62,6±4,71¥	75,4±3,56
GERD-Q	9.27±1.67	7.27±1.28£	8.7±2.91	7.0±1.63	-

Примітка: статистично достовірні відмінності * - між групами IA та IC до лікування та групою практично здорових; ¥ - між показниками груп IA та IC після лікування та групою практично здорових; £ - між показниками IA групи до та після лікування

У підгрупі ІС, хворі якої отримували монотерапію пантопразолом, не зафіксовано достовірного зниження тяжкості симптомів рефлюксу.

До початку лікування спостерігалось зниження більшості показників у пацієнтів із ерозивною ГЕРХ обох підгруп в порівнянні з практично здоровими особами. Показник якості життя у категорії «фізичне функціонування» до лікування у пацієнтів підгруп ІА і ІС із ерозивною формою ГЕРХ знижувався у 1,2 раза ($p=0,0004$) і у 1,3 раза ($p<0,001$) відповідно порівняно із практично здоровими особами (табл. 4.1). У пацієнтів підгруп ІА і ІС на фоні виражених симптомів рефлюксу показник якості життя у категорії «рольове функціонування, зумовлене фізичним станом» зменшився у 1,8 раза ($p=0,001$, для підгрупи ІА) та у 1,8 раза ($p=0,002$; для підгрупи ІС порівняно із нормою (табл. 4.1)). «Інтенсивність болю» перевищувала норму в 1,4 раза як у хворих підгрупи ІА ($p=0,004$), так і у пацієнтів підгрупи ІС ($p=0,0004$). У категорії «загальний стан здоров'я» якість життя у хворих підгруп ІА і ІС зменшувалась у 1,6 раза ($p=0,0004$, для підгрупи ІА; $p=0,001$, для підгрупи ІС) порівняно з практично здоровими особами (табл. 4.1). До початку лікування показник якості життя у категорії «психічне здоров'я» у хворих ІА і ІС підгруп знижувався у 1,5 раза, ($p=0,0009$) та у 1,3 раза ($p=0,01$) відповідно порівняно з групою практично здорових осіб (табл. 4.1).

Після комплексного лікування з включенням цитопротектору ребаміпіду у пацієнтів ІА і ІС підгруп спостерігалось покращення показників якості життя. Проте, не було зафіксовано достовірних відмінностей відносно первинного обстеження пацієнтів (табл. 4.1).

Так, у пацієнтів ІА і ІС підгруп показники якості життя пацієнтів продовжували статистично значимо відрізнятись від практично здорових осіб: у категорії «фізичне функціонування» знижувались у 1,2 раза ($p=0,0009$, для підгрупи ІА; $p<0,0001$, для підгруп ІС), у категорії «рольове

функціонування, зумовлене фізичним станом» – у 1,5 раза ($p=0,002$, для підгрупи ІА; $p=0,003$, для підгрупи ІС), у категорії «інтенсивність болю» – у 1,2 раза ($p=0,008$) та 1,3 раза ($p=0,002$) відповідно, у категорії «загальний стан здоров'я» – у 1,4 раза ($p=0,003$, для підгрупи ІА; $p=0,002$, для підгрупи ІС) (табл. 4.1).

Аналогічні зміни ми спостерігали стосовно шкал психічного здоров'я. Після 30 днів лікування у пацієнтів ІА і ІС підгруп зберігалось зниження показників якості життя у категоріях «життєва активність» у 1,3 ($p=0,0001$) та 1,2 раза ($p=0,03$) відповідно, «соціальне функціонування» – у 1,2 ($p=0,01$) і у 1,4 раза ($p=0,0004$) відповідно порівняно із практично здоровими особами (табл. 4.1).

Важливо, що проведене лікування максимально покращило якість життя пацієнтів обох підгруп у категорії «рольове функціонування, зумовлене емоційним станом», де показники якості життя у пацієнтів ІА і ІС підгруп не відрізнялись від практично здорових осіб ($p>0,05$) (табл. 4.1).

4.2. Вплив комбінованого застосування ребаміпіду та ІПП на тяжкість симптомів рефлюксу та якість життя у хворих молодого віку з неерозивною формою ГЕРХ

За умов неерозивної форми ГЕРХ через 30 днів лікування у пацієнтів, що отримували комбіновану терапію із включенням пантопразолу та цитопротектору ребіміпіду, нами зафіксовано суттєве зниження сумарного балу тяжкості симптомів рефлюксу за шкалою GERD-Q у 1,3 раза ($p=0,01$) порівняно із показником до лікування. У хворих підгрупи ІС, яким призначали монотерапію ІПП пантопразолом, під час другого обстеження не виявлено достовірного зменшення тяжкості симптомів рефлюксу ($p>0,05$) (табл. 4.2).

У підгрупах ПА і ПС з неерозивною формою ГЕРХ до початку лікування фіксувалися зниження показників якості життя у категоріях «фізичне функціонування» у 1,2 ($p=0,0007$) та 1,3 рази ($p=0,003$) відповідно, «рольове функціонування, зумовлене фізичним станом» – у 1,8 ($p=0,0008$) і 1,7 рази ($p=0,002$) відповідно, «інтенсивність болю» – у 1,3 рази ($p=0,005$, для підгрупи ПА; $p=0,02$, для підгрупи ПС) порівняно із показниками практично здорових осіб (табл. 4.2). У хворих ПА підгрупи показник «загальний стан здоров'я» достовірно знижувався у 1,4 рази ($p=0,01$) відносно норми (табл. 4.2).

До лікування якість життя у хворих ПА і ПС підгруп у категоріях «життєва активність» зменшувалась у 1,3 ($p=0,02$) та 1,5 рази ($p=0,004$) відповідно, «соціальне функціонування» – у 1,4 рази ($p=0,004$, для підгрупи ПА; $p=0,03$, для підгрупи ПС), «психічне здоров'я» – у 1,5 ($p=0,01$) та 1,3 рази ($p>0,05$), «рольове функціонування, зумовлене емоційним станом» – у 2 ($p=0,0006$) та 1,8 рази ($p=0,03$) відповідно, порівняно з групою практично здорових осіб (табл. 4.2).

Під час повторної оцінки якості життя пацієнтів із неерозивною формою ГЕРХ ми спостерігали покращення якості життя у всіх категоріях, проте, без досягнення їх нормалізації. Після 30 днів терапії показник якості життя у категорії «фізичне функціонування» у пацієнтів ПА і ПС підгруп знижувався 1,2 рази ($p=0,0009$, для підгрупи ПА; $p<0,0001$, для підгрупи ПС), «інтенсивність болю» – у 1,2 ($p=0,007$) і у 1,3 рази ($p=0,002$) відповідно, «загальний стан здоров'я» – у 1,2 рази ($p=0,02$, для підгрупи ПА; $p=0,002$, для підгрупи ПС), «рольове функціонування, зумовлене фізичним станом» – у 1,4 ($p=0,002$) і 1,5 ($p=0,003$) рази відповідно, «соціальне функціонування» – у 1,2 ($p=0,02$) та 1,3 ($p=0,02$) рази порівняно із нормальними значеннями (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Оцінка впливу призначення комбінації пантопризолу та ребаміпіду на показники якості життя і тяжкість симптомів рефлюксу у хворих із неерозивною формою ГЕРХ, $M \pm m$

Показник шкали	ПА (n=15)		ПС (n=10)		Практично здорові (n=20)
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
PF – фізичне функціонування	79,33±5,39*	82,13±4,58¥	75,0±9,25*	80,80±6,72¥	97,0±1,05
РН – рольове функціонування, зумовлене фізичним станом	56,67±9,9*	68,20±6,74¥	55,0±11,06*	63,40±8,89¥	93,75±3,08
BP – інтенсивність болю	73,07±5,43*	78,13±4,43¥	68,50±9,82*	71,60±8,87¥	92,5±2,81
GH – загальний стан здоров'я	57,33±6,01*	62,67±5,05¥	62,0±6,96	67,10±5,86¥	77,5±3,88
VT – життєва активність	54,67±4,89*	60,93±4,1	47,50±6,72	52,50±4,49	69,75±3,31
SF – соціальне функціонування	67,60±5,68*	72,2±5,1¥	63,80±9,01*	69,30±7,55¥	88,13±3,45
EP – рольове функціонування, зумовлене емоційним станом	42,15±8,9*	53,60±7,1¥	46,69±13,34*	56,90±10,77	83,34±5,13
MH – психічне здоров'я	56,27±5,87*	67,0±4,61	58,0±8,1	67,20±6,88¥	75,4±3,56
GERD-Q	8,13±2,17	6,04±2,2£	8,5±3,44	6,8±2,3	

Примітка: статистично достовірні відмінності * - між групами ПА та ПС до лікування та групою практично здорових; ¥ - між показниками груп ПА та ПС після лікування та групою практично здорових; £ - між показниками ПА групи до та після лікування

Після проведеного лікування спостерігалось покращення показників шкал психічного здоров'я. Так, «рольове функціонування, зумовлене емоційним станом» під час другого обстеження пацієнтів ПС підгрупи достовірно не відрізнялось від практично здорових осіб. Одночасно у пацієнтів ПА підгрупи, які отримували комбінацію пантопразолу і ребаміпіду, показники якості життя у категорії «психічне здоров'я» та «життєва активність» досягли значення практично здорових осіб.

Таким чином, включення до складу комплексного лікування хворих із ерозивною та неерозивною формами ГЕРХ цитопротектору ребіміпіду на фоні ІПП пантопразолу дозволяє підвищити ефективність лікування, що підтверджується достовірним зменшенням тяжкості симптомів рефлюксу за шкалою GERD-Q та нормалізацією показників якості життя пацієнтів із ерозивною ГЕРХ у категорії «рольове функціонування зумовлене емоційним станом», у хворих із нерозливною ГЕРХ – у категоріях «психічне здоров'я» та «життєва активність».

4.3. Вплив комбінованого застосування ребаміпіду та ІПП на стан системи оксиду азоту, сполучної тканини та резистентність слизового бар'єру слизової оболонки стравоходу у хворих на ерозивну форму ГЕРХ

Під час первинного обстеження у хворих із ерозивною формою ГЕРХ спостерігались порушення у системі NO, які характеризувались підвищенням активності gNOS у сироватці крові пацієнтів ІА і ІС підгруп у 1,9 раза ($p=0,01$) та 1,7 ($p=0,02$) раза відповідно порівняно із практично здоровими особами (табл. 4.3). Важливо, що у пацієнтів ІА і ІС підгруп під час первинного обстеження у сироватці крові виявлено зростання активності iNOS у 2,3 раза ($p=0,0048$, для підгрупи ІА; $p=0,006$, для підгрупи ІС) відносно норми (табл. 4,3). Активність cNOS до лікування у

сироватці крові пацієнтів ІА і ІС підгруп у 1,3 ($p=0,001$) та 1,2 ($p=0,04$) рази відповідно перевищувала показник контрольної групи практично здорових осіб (табл. 4.3). На фоні загострення ГЕРХ у пацієнтів ІА і ІС підгруп зафіксовано зниження активності eNOS у сироватці крові у 1,4 ($p=0,0002$) та 1,2 рази ($p=0,01$) відповідно (табл. 4.3) порівняно із нормальними значеннями, що створює передумови до порушення захисних властивостей СО стравоходу. Важливим патогенетичним механізмом розвитку симптомів рефлюксу, а також уражень стравоходу, є зниження тонуусу НСС. Так, нами зафіксовано зростання активності pNOS у сироватці крові пацієнтів ІА і ІС підгруп у 1,5 рази ($p<0,0001$ для підгрупи ІА; $p=0,003$, для підгрупи ІС) відносно показників норми (табл. 4.3). Даний факт може підтверджувати значення показника активності pNOS у патогенезі ерозивної форми ГЕРХ як важливого патогенетичного механізму зниження тонуусу НСС.

Рівень нітритів (NO_2) у сироватці крові хворих ІА і ІС підгруп під час первинного обстеження зростав у 2,6 рази ($p<0,0001$) та 2,4 рази ($p<0,0001$) відповідно у порівнянні із практично здоровими особами (табл. 4.3). Виявлено прямий кореляційний зв'язок між активністю iNOS та вмістом нітритів ($r=+0,75$; $p=0,01$) у хворих ІС підгрупи. Оскільки нітрити вступають у реакцію з кислим шлунковим вмістом і аскорбіновою кислотою у шлунково-стравохідному переході, чим індукують нітрозативний стрес та утворення оксиду азоту, відбувається розслаблення НСС та розширення міжклітинних контактів, що підвищує проникність СО. Це створює передумови для пошкодження епітелію стравоходу кислим вмістом і виникнення проявів ГЕРХ.

Активність аргінази у сироватці хворих ІА і ІС підгруп знижувалась у 1,8 ($p<0,0001$) та 1,7 рази ($p=0,001$) відповідно порівняно із нормою, що підтверджує активацію NO-синтазного шляху перетворення L-аргініну, що

супроводжується зростанням продукції нітритів. Дану думку підтверджує, виявлений нами, прямий кореляційний зв'язок між активністю аргінази і eNOS ($r=+0,71$; $p=0,02$) та nNOS ($r=+0,71$; $p=0,02$) у хворих на ерозивну GERX IC підгрупи.

Важливою для підтримки цілісності бар'єру слизової оболонки стравоходу є взаємодія між сіаловими кислотами та ГАГ. Призначення ІПП у комплексі з ребаміпідом може дозволити підвищити резистентність слизового бар'єра СО та прискорюється загоєння ерозій.

Під час первинного обстеження у пацієнтів I-A і IC підгруп вміст сіалових кислот у сироватці крові підвищувався у 2 ($p=0,0007$) та 1,2 рази ($p=0,0002$) відповідно порівняно із первинно здоровими особами (табл. 4.3). До сіалових кислот відносяться фукопротейнази та N-ацетилнейрамінова кислота. Ці сполуки є компонентами муцину, які формують захисний шар на поверхні СО стравоходу і забезпечують цілісність слизової та захищають її від негативного впливу рефлюксата. Хоча даний показник у групах хворих на GERX був вищим, ніж у групі практично здорових осіб, ми схилиємось до думки, що це компенсаторне підвищення активності за рахунок тривалого подразнення СО. Даний факт підтверджує виявлений нами прямий кореляційний зв'язок між рівнем сіалових кислот та активністю iNOS ($r=+0,7$; $p=0,003$), активністю ($r=+0,56$; $p=0,03$), активністю nNOS ($r=+0,67$; $p=0,006$) у хворих IA підгрупи.

До лікування концентрація ГАГ у сироватці крові хворих IA та IC підгруп зростала у 1,7 ($p<0,0001$) і 1,4 ($p<0,0001$) рази відповідно відносно практично здорових осіб (табл. 4.3). Вміст ГАГ у хворих IA підгрупи корелював із активністю nNOS ($r=+0,52$; $p=0,04$).

Концентрація L-оксипроліну у сироватці крові пацієнтів IA і IC підгруп під час первинного обстеження підвищувалась у 1,6 ($p=0,0003$) та

1,1 раза ($p=0,0005$) відповідно відносно норми (табл. 4.3). Оксипролін є важливою складовою колагену, що бере участь у відновленні структури пошкоджених тканин, в тому числі слизової стравоходу, що підтверджує прямий кореляційний зв'язок у хворих ІА підгрупи між концентрацією L-оксипроліну та активністю eNOS ($r=+0,64$; $p=0,009$) та сіаловими кислотами ($r=+0,73$; $p=0,002$) (табл. 4.3).

Отже, до лікування у хворих на ерозивну форму ГЕРХ спостерігалось порушення у системі NO за рахунок зростання активності gNOS, iNOS, nNOS за одночасного зниження активності eNOS, що супроводжувалось підвищенням вмісту нітритів. Важливим патогенетичним механізмом формування уражень СО стравоходу є зниження резистентності слизового бар'єру із зростанням концентрації сіалових кислот, ГАГ та L-оксипроліну.

Після проведеного лікування пацієнтів у ІА і ІС підгруп спостерігалась чітка тенденція до зниження активності у сироватці крові як gNOS, так iNOS ($p>0,05$), що можна розглядати як ефективне пригнічення процесів утворення агресивних форм кисню та інтенсивності запалення (табл. 4.3). Не було зафіксовано достовірних змін активності аргінази у сироватці хворих ІА і ІС підгруп на фоні проведеної терапії (табл. 4.3).

Слід зазначити, що у пацієнтів ІА підгрупи активність конститутивної NOS внаслідок проведеної терапії достовірно збільшилась у 1,2 раза, $p=0,04$) порівняно зі первинним обстеженням. Під впливом комбінованого застосування ребаміпіду і пантопразолу у пацієнтів ІА підгрупи активність eNOS зростала у 1,8 ($p=0,002$) відповідно відносно первинного обстеження. У пацієнтів ІС підгрупи на фоні проведеного лікування не зафіксовано достовірних змін активності eNOS у сироватці крові. (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Оцінка впливу комбінованого призначення пантопризолу та ребаміпіду на систему оксиду, стан сполучної тканини і захисні властивості слизу у хворих із ерозивною формою ГЕРХ, М±m

Показники	ІА (n=15) (до лікування):	ІА (n=15) (після лікування):	ІС (n=10) (до лікування):	ІС (n=10) (після лікування):	Практично здорові (n=20)
gNOS, нмоль/хв на г білка	2,6±1,12*	1,96±1,1	2,42±0,15	2,37±0,09¥	1,39±0,1
eNOS, нмоль/хв на г білка	0,2±0,05*	0,35±0,1#&	0,24±0,001*	0,23±0,003¥	0,28±0,02
cNOS, нмоль/хв на г білка	0,46±0,17	0,54±0,16#&	0,53±0,004	0,35±0,005¥	0,46±0,03
iNOS, нмоль/хв на г білка	2,11±1,0*	1,41±1,1	2,08±0,15*	2,03±0,09¥	0,92±0,09
pNOS, нмоль/хв на г білка	0,28±0,15	0,2±0,07¥	0,29±0,01*	0,2±0,06¥	0,19±0,01
NO ₂ , нмоль/л	2,92±1,86*	1,12±0,47#&	2,75±1,22*	2,16±0,57¥	1.14±0.31
Сіалові кислоти, ммоль/л	4.09±1.67*	3.61±1.41¥&	2,48±0,13*	2,09±0,14£	2,01±0,21
ГАГ, мкг/мл	52,27±8,7*	36,11±7,65#¥	42,47±2,86*	33,92±3,55£	31,43±1,42
L-оксипролін, мкг/мл	26,1±6,54*	23,99±14,84	18,75±0,7*	17,51±0,49	16,44±1,62
Аргіназа, мкмоль/хв на г білка	0,83±0,33*	0,8±0,17	0,91±0,04*	1,1±0,03	1,55±0,1

Примітки: статистично достовірні відмінності:

* - між ІА та ІС групою до лікування та групою практично здорових; ¥ - між показниками ІА та ІС групи після лікування та групи практично здорових; # - між показниками ІА групи до та після лікування; £ - між показниками ІС групи до та після лікування; & - між показниками ІА та ІС груп після лікування

Отримані дані засвідчують зменшення проявів ендотеліальної дисфункції на фоні комбінованої терапії ІПП пантопразолом та ребаміпідом. Під час другого обстеження зафіксовано тенденцію до зниження активності nNOS у пацієнтів обох підгруп порівняння (табл. 4.3). Саме під дією ребаміпіду у хворих ІА підгрупи зафіксовано зниження вмісту нітритів у сироватці крові у 2,6 раза ($p=0,001$) порівняно із показником до лікування (табл. 4.3).

Таким чином, включення до складу лікувальних комплексів ребаміпіду у хворих із ерозивною ГЕРХ приводило до зменшення активності iNOS, вмісту нітритів та зростання активності eNOS у сироватці крові, що підтверджує вплив ребаміпіду на провідні патогенетичні механізми формування ерозивної ГЕРХ.

Через чотири тижні лікування концентрація ГАГ в обох групах наблизилась до рівня даного показника у групі практично здорових (табл. 4.3).

Внаслідок проведеного лікування, концентрація сіалових кислот у крові хворих ІА і ІС підгруп зменшилась у 1,13 ($p<0,0001$) та 1,2 ($p=0,004$) раза порівняно із первинним обстеженням (табл. 4.3). Роль сіалових кислот у патогенезі уражень СО стравоходу підтверджують виявлені нами прямі кореляційні зв'язки між показником сіалових кислот та ГАГ ($r= +0,66$; $p=0,007$), активністю gNOS – ($r= +0,55$; $p=0,03$), активністю iNOS ($r= +0,6$; $p=0,02$), рівнем оксипроліну ($r= +0,78$; $p=0,001$), а також зворотній кореляційний зв'язок між показником сіалових кислот та активністю eNOS ($r= -0,53$; $p=0,04$).

На фоні диференційованого призначення лікувальних комплексів концентрація ГАГ у сироватці крові у пацієнтів ІА і ІС підгруп знизилась у 1,4 ($p=0,0006$) і 1,3 раза ($p=0,002$) відповідно порівняно із показниками до лікування.

Вміст оксипроліну мав тенденцію до зниження у хворих обох підгруп ($p > 0,05$) порівняно із первинним обстеженням, що може вказувати на покращення стану СО стравоходу, зниження запалення та рівня ураження тканин, а також на стабілізацію процесів синтезу колагену та ремоделювання [133].

Отже, призначення ребіміпіду на фоні ІПП дозволяє посилити вплив на провідні патогенетичні механізми розвитку ерозивної форми ГЕРХ.

4.4. Вплив комбінованого застосування ребіміпіду та ІПП на стан системи оксиду азоту, сполучної тканини та резистентність слизового бар'єру слизової оболонки стравоходу у хворих на неерозивну форму ГЕРХ

У пацієнтів із неерозивною формою ГЕРХ молодого віку ПА і ПС підгруп до початку терапії спостерігалось підвищення активності iNOS – у 2,6 ($p = 0,007$) та 1,8 рази ($p < 0,0001$) відповідно порівняно із групою практично здорових (табл. 4.4). Значення даного показника у патогенезі розвитку неерозивної форми ГЕРХ підтверджує, виявлений нами, прямий кореляційний зв'язок між активністю iNOS та рівнем сіалових кислот ($r = +0,52$; $p = 0,04$), ГАГ ($r = +0,75$ $p = 0,001$), оксипроліну ($r = +0,76$; $p < 0,0001$) у хворих ПА підгрупи.

У хворих із неерозивною формою ГЕРХ молодого віку виявлені прояви ендотеліальної дисфункції, які характеризувались зниженням активності eNOS сироватці крові пацієнтів ПА та ПС підгруп у 1,12 ($p = 0,0024$) та у 1,3 ($p < 0,0001$) рази відповідно відносно показника норми (табл. 4.4).

У патогенезі розвитку неерозивної форми ГЕРХ у осіб молодого віку важливе значення відіграє активність pNOS, яка зростала у сироватці крові хворих ПА і ПС підгруп у 1,6 ($p = 0,04$) та у 2,3 рази ($p < 0,0001$) відповідно

(табл. 4.4). Виявлено прямий кореляційний зв'язок між активністю pNOS та концентрацією ГАГ ($r = +0,65$; $p = 0,008$) у хворих ПА підгрупи.

Одночасно вміст нітритів у сироватці крові хворих ПА і ПС підгруп зростав у 1,8 ($p < 0,0001$) та 3,3 рази ($p < 0,0001$) відповідно відносно норми (табл. 4.4).

Активність аргінази у сироватці крові хворих ПА і ПС підгруп знижувалась у 1,8 ($p = 0,01$) та 1,4 рази ($p = 0,04$) відповідно порівняно з групою практично здорових осіб (табл. 4.4).

До лікування рівень сіалових кислот у сироватці крові пацієнтів ПА і ПС підгруп підвищувався у 2 рази ($p = 0,001$, для підгрупи ПА; $p < 0,0001$, для підгрупи ПС) (табл. 4.4).

Концентрація ГАГ під час первинного обстеження у хворих ПА і ПС підгруп зростала у 1,7 ($p < 0,0001$) та 1,5 рази ($p < 0,0001$) відповідно порівняно із показником норми (табл. 4.4). Виявлено прямий кореляційний зв'язок між концентрацією сіалових кислот та ГАГ ($r = +0,53$; $p = 0,04$) у хворих ПА підгрупи (табл. 4.4).

ГАГ містяться у матриксі та підтримують структурну цілісність слизової оболонки стравоходу. За рахунок їх гідрофільної природи утримується рівень тургору тканин та полегшується міграція клітин у процесах загоєння епітелію у випадку травматизації або подразнення слизової оболонки кислим вмістом. ГАГ є компонентом слизу, який виробляється келихоподібними клітинами та формує захисний бар'єр на поверхні епітелію, запобігаючи прямому контакту з подразнюючими агентами [133, 173].

Порушення структури сполучної тканини на фоні неерозивної форми ГЕРХ у осіб молодого віку підтверджує зростання концентрації оксипроліну у сироватці крові хворих ПА і ПС підгруп у 1,6 та 2,2 рази відповідно ($p < 0,0001$, для підгруп ПА і ПС) (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Оцінка впливу комбінованого призначення пантопразолу та ребаміпіду на систему оксиду, стан сполучної тканини і захисні властивості слизу у хворих із неерозивною формою ГЕРХ, $M \pm m$

Показники	ПА група (n=15) (до лікування):	ПА група (n=15) (після лікування):	ПС група (n=15) (до лікування):	ПС група (n=15) (після лікування):	Практично здорові (n=15)
gNOS, нмоль/хв на г білка	2,9 $\pm$ 1,62*	2,47 $\pm$ 2,29	2,23 $\pm$ 0,24*	1,64 $\pm$ 0,09¥£	1,39 $\pm$ 0,1
eNOS, нмоль/хв на г білка	0,25 $\pm$ 0,13*	0,36 $\pm$ 0,17#	0,21 $\pm$ 0,002*	0,32 $\pm$ 0,01¥£	0,28 $\pm$ 0,02
cNOS, нмоль/хв на г білка	0,55 $\pm$ 0,21	0,58 $\pm$ 0,3	0,53 $\pm$ 0,04*	0,63 $\pm$ 0,02¥£	0,46 $\pm$ 0,03
iNOS, нмоль/хв на г білка	2,38 $\pm$ 1,5*	1,87 $\pm$ 2,09	1,7 $\pm$ 0,25*	1,0 $\pm$ 0,08£	0,92 $\pm$ 0,09
pNOS, нмоль/хв на г білка	0,3 $\pm$ 0,13*	0,22 $\pm$ 0,14#&	0,43 $\pm$ 0,04*	0,32 $\pm$ 0,01¥£	0,19 $\pm$ 0,01
NO ₂ , нмоль/л	2,05 $\pm$ 0,86*	1,1 $\pm$ 0,34#&	3,77 $\pm$ 1,92*	3,23 $\pm$ 1,96¥	1.14 $\pm$ 0.31
Сіалові кислоти, ммоль/л	4.0 $\pm$ 1.55*	3.77 $\pm$ 1.2¥&	4,15 $\pm$ 0,07*	2,0 $\pm$ 0,05£	2,01 $\pm$ 0,21
ГАГ, мкг/мл	51,89 $\pm$ 12,34*	41,71 $\pm$ 8,79¥#&	47,29 $\pm$ 1,33*	33,2 $\pm$ 0,77¥£	31,43 $\pm$ 1,42
L-оксипролін, мкг/мл	26,97 $\pm$ 6,91*	22,93 $\pm$ 6,03¥	35,73 $\pm$ 0,68*	23,19 $\pm$ 0,26¥£	16,44 $\pm$ 1,62
Аргіназа, мкмоль/хв на г білка	0,86 $\pm$ 0,57*	0,95 $\pm$ 0,24¥#&	1,09 $\pm$ 0,12*	1,62 $\pm$ 0,04£	1,55 $\pm$ 0,1

Примітки: статистично достовірні відмінності:

* - між ПА та ПС групою до лікування та групою практично здорових; ¥ - між показниками ПА та ПС групи після лікування та групи практично здорових; # - між показниками ПА групи до та після лікування; £ - між показниками ПС групи до та після лікування; & - між показниками ПА та ПС груп після лікування

Отже, нами виявлено спільність патогенетичних механізмів розвитку як ерозивної, так і неерозивної форм ГЕРХ у осіб молодого віку, а саме спостерігається підвищення активності iNOS, pNOS та зростання вмісту нітритів. Показник eNOS на фоні неерозивної ГЕРХ знижується, що призводить до порушення мікроциркуляції у СО стравоходу і потенціювання зниження резистентності слизового бар'єру стравоходу.

Під час другого обстеження у хворих ПС підгрупи на фоні застосування пантопразолу активність iNOS знизилась 1,7 раза ($p=0,002$) порівняно з первинним обстеженням (табл. 4.4). Зростання активності iNOS впливає на порушення захисних властивостей слизу, що підтверджує прямий кореляційний зв'язок між активністю iNOS та концентрацією ГАГ ($r=+0,9$; $p<0,0001$), вмістом сіалових кислот ($r=+0,91$; $p<0,0001$), рівнем оксипроліну ($r=+0,88$; $p<0,0001$) у хворих ПА підгрупи. Отже, зниження активності iNOS приводить до підвищення захисних властивостей СО стравоходу.

На фоні диференційованого призначення лікувальних комплексів активність eNOS зросла у сироватці крові хворих ПА підгрупи у 1,4 раза ($p=0,05$), а у пацієнтів ПС групи – у 1,5 раза ($p=0,002$) відносно значення до лікування (табл. 4.4).

Після проведення терапії активність pNOS у сироватці крові хворих ПА і ПС підгруп знизилась у 1,4 ($p=0,04$) та 1,3 ($p=0,002$) раза відповідно порівняно із первинним обстеженням (табл. 4.4). Виявлено прямий кореляційний зв'язок між активністю pNOS та рівнем оксипроліну ($r=+0,52$; $p=0,05$) та концентрацією ГАГ ($r=+0,6$; $p=0,02$).

Під час другого обстеження активність аргінази у пацієнтів ПА і ПС підгрупи підвищилась у 1,1 раза ($p=0,02$) та 1,5 раза ($p=0,002$) відповідно порівняно із показником до лікування (табл. 4.4).

На фоні комбінованого застосування пантопразолу та ребаміпіду у хворих ПА підгрупи концентрація нітритів у сироватці крові достовірно знизилась у 1,9 раза ($p=0,009$) порівняно із первинним обстеженням (табл. 4.4).

У пацієнтів ІС підгрупи, які отримували монотерапію пантопразолом, зафіксована тенденція до зниження вмісту нітритів у сироватці крові порівняно із показником до лікування ($p>0,05$) (табл. 4.4).

Через чотири тижні терапії покращення захисних властивостей слизу спостерігалось у пацієнтів обох підгруп, що характеризувалось зниженням концентрації сіалових кислот у сироватці крові хворих ІА і ІС підгруп у 1,1 ($p>0,05$) та 2,1 раза ($p=0,002$) відповідно відносно показників до початку терапії. Одночасно концентрація ГАГ у сироватці крові пацієнтів ІА і ІС підгруп знизилась у 1,2 ($p=0,03$) та у 1,4 раза ($p=0,002$) відповідно порівняно із первинним обстеженням (табл. 4.4). Виявлено прямий кореляційний зв'язок концентрації ГАГ та сіалових кислот ($r=+0,9$; $p<0,0001$) у хворих ІА підгрупи.

Концентрація оксипроліну після лікування у сироватці крові пацієнтів ІА підгрупи мала тенденцію до зниження у 1,2 раза ($p>0,05$), а у сироватці крові хворих ІС підгрупи достовірно знизилась у 1,5 раза відносно показників до лікування (табл. 4.4).

Таким чином, включення до складу лікувальних комплексів ребаміпиду підвищує ефективність терапії пацієнтів із ерозивною та неерозивною формами ГЕРХ молодого віку шляхом впливу на провідні патогенетичні механізми розвитку захворювання, а саме нормалізує обмін NO, зменшує прояви ендотеліальної дисфункції та покращує захисні властивості СО стравоходу.

Матеріали даного розділу викладені в наступних публікаціях:

1. Gorodnytska I, Skrypnyk I, Maslova G. Dynamics of changes in nitrogen oxide derivatives in young patients with gastroesophageal reflux disease. *World of Medicine and Biology*. 2025; 1(91): 37- 41.

2. Скрипник І, Городницька І, Маслова Г, Филенко Б. Оптимізація лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби в осіб молодого віку: роль та місце ребаміпиду. *Гастроентерологія*. 2025; 59(1): 16–22.

РОЗДІЛ V

ОЦІНКА ВПЛИВУ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ІЗ ВКЛЮЧЕННЯМ РОСЛИННИХ ЦИТОПРОТЕКТОРІВ

5.1. Вплив комплексного лікування із включенням дієтичної добавки рослинного походження «Гастротоп» на тяжкість симптомів рефлюксу та якість життя у хворих молодого віку з ерозивною формою ГЕРХ

Препаратами першої лінії терапії ерозивної та неерозивної форм ГЕРХ є ІПП, які призначають у різних режимах дозування і тривалості прийому залежно від форми захворювання. Не зважаючи на значні успіхи у лікуванні ГЕРХ, дане захворювань продовжує залишатись одним із найбільш розповсюджених із високою частотою рецидивів симптомів рефлюксу та розвитку уражень СО стравоходу. Резистентність до терапії ІПП продовжує залишатись тяжкою проблемою, яку вирішують переважно за рахунок підвищення доз ІПП. З нашої точки зору, особливе місце у лікуванні кислотозалежних захворювань, у тому числі і ГЕРХ, займає цитопротекторна терапія, застосування якої дозволить покращити ефективність терапії, підвищити частоту досягнення клініко-ендоскопічних ремісій [72, 73, 109, 129, 141]. Особливої уваги заслуговують дієтичні добавки рослинного походження до раціону харчування, котрі володіють цитопротекторним ефектом. Рослинні екстракти мають комплексу дію за рахунок ключових механізмів: утворення захисного шару за рахунок полісахаридів, які при взаємодії з водою формують гелеподібну масу, що покриває СО стравоходу та шлунка. Це забезпечує покращення резистентності слизового бар'єру за рахунок зменшення агресивної дії соляної кислоти та пепсину, антиоксидантній дії, протизапальному ефекту [79].

Однією з ефективних добавок до раціону харчування рослинного походження є «Гастротоп», до складу якого входять рослинні екстракти, полісахариди та інші природні компоненти з мукоадгезивною та

протизапальною дією. Ці складники забезпечують цитопротекцію СО стравоходу, зменшують чутливість до кислоти та полегшують перебіг запалення [42].

Жувальні таблетки дієтичної добавки «Гастротоп» містять біологічно активні сполуки з листя *Opuntia ficus-indica*, що у дослідженнях продемонстрували протизапальну та відновну дію завдяки антиоксидантним властивостям, стимуляції продукування слизу та бікарбонату. Окрім цього, жирні кислоти олії *Opuntia ficus-indica* сприяли відновленню ліпідного шару клітинної мембрани при наявності виразкових дефектів [60, 116, 164]. *Olea europaea* та *Malva sylvestris*, що володіють знеболюючою та протизапальною дією, сприяють загоєнню та захисним властивостям СО стравоходу. До того ж, олеуропеїн має ноцицептивні властивості завдяки блокуванню L-типу Ca^{2+} -каналів [118, 127, 168]. Нами було досліджено ефективність комплексного лікування хворих із ерозивною та неерозивною формами ГЕРХ із застосуванням комбінації ІПП пантопразолу та добавки до раціону харчування рослинного походження «Гастротоп».

Під час другого обстеження пацієнтів із ерозивною формою ГЕРХ ІВ підгрупи, які впродовж чотирьох тижнів отримували ІППП пантопразол та рослинної дієтичної добавки «Гастротоп» та рослинного цитопротектору «Гастротоп» впродовж чотирьох тижнів дозволило знизити тяжкість симптомів рефлюксу за даними опитувальника GERD-Q у 1,4 раза ($p < 0,05$) порівняно із первинним обстеженням (табл. 5.1). У пацієнтів ІС, котрим призначали монотерапію пантопразолом не зафіксовано достовірного зменшення тяжкості симптомів рефлюксу після чотирьох тижнів лікування ($p > 0,05$).

Зниження тяжкості симптомів ГЕРХ у обстежених пацієнтів вплинуло на показники їх якості життя. Так, до лікування на фоні виражених симптомів рефлюксу у хворих на ерозивну форму ГЕРХ спостерігалось порушення фізичної та психічної складової показників якості життя.

Таблиця 5.1

Оцінка впливу призначення комбінації пантопризолу та дієтичної добавки «Гастротоп» на показники якості життя і тяжкість симптомів рефлюксу у хворих із ерозивною формою ГЕРХ, М $\pm$ м

Показник шкали	ІВ (n=15)		ІС (n=10)		Практично здорові (n=20)
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
PF – фізичне функціонування	79,33 $\pm$ 6,38*	84,27 $\pm$ 4,29¥	73,0 $\pm$ 8,24*	78,5 $\pm$ 6,97¥	97,0 $\pm$ 1,05
RH – рольове функціонування, зумовлене фізичним станом	38,33 $\pm$ 8,75*	53,0 $\pm$ 6,53¥£	52,5 $\pm$ 12,61*	61,8 $\pm$ 10,34¥	93,75 $\pm$ 3,08
BP – інтенсивність болю	66,23 $\pm$ 6,95*	77,8 $\pm$ 4,61¥	66,5 $\pm$ 6,18*	72,4 $\pm$ 5,03¥	92,5 $\pm$ 2,81
GH – загальний стан здоров'я	54,33 $\pm$ 5,75*	66,47 $\pm$ 4,02¥	48,0 $\pm$ 6,02*	54,0 $\pm$ 5,28¥	77,5 $\pm$ 3,88
VT – життєва активність	47,33 $\pm$ 5,14*	57,67 $\pm$ 3,38¥	54,0 $\pm$ 4,7*	59,4 $\pm$ 4,32	69,75 $\pm$ 3,31
SF – соціальне функціонування	65,1 $\pm$ 5,88*	72,47 $\pm$ 4,62¥	58,75 $\pm$ 5,29*	65,0 $\pm$ 4,32¥	88,13 $\pm$ 3,45
EP – рольове функціонування, зумовлене емоційним станом	51,02 $\pm$ 10,23*	67,0 $\pm$ 6,81	56,67 $\pm$ 12,22	65,2 $\pm$ 9,73*	83,34 $\pm$ 5,13
MH – психічне здоров'я	59,2 $\pm$ 4,45*	63,13 $\pm$ 4,68¥	56,0 $\pm$ 5,78*	62,6 $\pm$ 4,71¥	75,4 $\pm$ 3,56
GERD-Q	8,7 $\pm$ 2,59	6,33 $\pm$ 2,16£	8.7 $\pm$ 2.91	7.0 $\pm$ 1.63	

Примітка: $p < 0,05$, достовірні відмінності * - між групами ІВ та ІС до лікування та групою практично здорових; ¥ - між показниками груп ІВ та ІС після лікування та групою практично здорових; £ - між показниками ІВ групи до та після лікування.

Під час первинного обстеження у хворих ІВ і ІС підгруп якість життя у категорії «фізичне функціонування» знижувалась у 1,2 ($p=0,002$) та 1,3 рази ($p<0,001$) відповідно, у категорії «рольове функціонування, зумовлене фізичним станом» – у 2,4 ($p<0,001$) і 1,8 рази ($p=0,002$) відповідно, «інтенсивність болю» – у 1,4 рази ($p=0,002$, для підгрупи ІВ; $p=0,0004$, для підгрупи ІС), «загальний стан здоров'я» – у 1,4 ($p=0,003$) і у 1,6 рази ($p=0,001$) відповідно порівняно із практично здоровими особами (табл. 5.1).

До початку лікування у пацієнтів ІВ і ІС підгруп показники якості життя у категоріях «психічне здоров'я» знижувались у 1,3 рази ($p=0,03$, для підгрупи ІВ, $p=0,01$, для підгрупи ІС), «життєва активність» – у 1,5 ($p=0,002$) та у 1,3 ($p=0,03$) рази, «соціальне функціонування» – у 1,5 ($p=0,005$, для підгрупи ІВ; $p=0,0004$, для підгрупи ІС), а показник «рольове функціонування, зумовлене емоційним станом» – у 1,6 ($p=0,01$) і 1,5 ($p=0,03$) відповідно у порівнянні із нормальними значеннями (табл. 5.1).

Після проведеної комплексної терапії у хворих обох підгруп, незалежно від схеми лікування, спостерігалось покращення фізичних компонентів якості життя без досягнення їх нормалізації. Так, у пацієнтів ІВ і ІС підгруп якість життя у категоріях «фізичне функціонування» знижувалась у 1,15 ($p=0,0017$) та 1,2 ($p<0,0001$) рази відповідно, «рольове функціонування зумовлене фізичним станом» – у 1,8 ($p<0,001$) та 1,5 ($p=0,003$) рази відповідно, «інтенсивність болю» – у 1,2 ($p=0,01$) та 1,3 ($p=0,002$) рази відповідно, «загальний стан здоров'я» – у 1,2 ($p=0,04$) та 1,4 ($p=0,002$) рази відповідно порівняно із практично здоровими особами (табл. 5.1). Важливо, що саме у хворих ІВ підгрупи, які отримували комбінацію пантопразолу і дієтичної добавки «Гастротоп», зафіксовано покращення якості життя у категорії «рольове функціонування, зумовлене фізичним станом» у 1,4 ($p<0,05$) рази відносно даних первинного обстеження (табл. 5.1).

Диференційоване призначення лікувальних комплексів дозволило суттєво покращити психічний компонент якості життя у хворих на ерозивну форсу ГЕРХ.

Позитивна динаміка спостерігалася і у сфері психічного здоров'я. Під час другого обстеження у пацієнтів ІВ і ІС підгруп якість життя у категорії «рольове функціонування, зумовлене емоційним станом» статистично значимо не відрізнялась від практично здорових осіб ($p > 0,05$).

Проте у хворих ІВ і ІС підгрупи якість життя у категоріях «соціальне функціонування» знижувалась у 1,2 ($p = 0,01$) та 1,3 ($p = 0,002$) рази відповідно, «психічне здоров'я» – у 1,2 рази ($p = 0,04$, для підгрупи ІВ; $p = 0,04$, для підгрупи ІС) порівняно із практично здоровими особами. У пацієнтів ІВ підгрупи якість життя у категорії «життєва активність» знижувалась у 1,2 рази ($p = 0,04$) відносно норми (табл. 5.1).

Таким чином, застосування комплексного лікування ерозивної форми ГЕРХ у пацієнтів молодого віку із включенням ІПП пантопразолу та цитопротектору рослинного походження ребаміпіду дозволяє підвищити ефективність проведеної терапії та покращує фізичні та психічні компоненти якості життя із досягненням їх нормалізації у категорії «рольове функціонування, зумовлене емоційним станом».

5.2. Вплив комплексного лікування із включенням рослинної дієтичної добавки «Гастротоп» на тяжкість симптомів рефлюксу та якість життя у хворих молодого віку з неерозивною формою ГЕРХ

У хворих із неерозивною формою ГЕРХ молодого віку ІІВ підгрупи призначення комбінації ІПП пантопразолу та цитопротектору рослинного походження «Гастротоп» дозволило достовірно знизити тяжкість симптомів рефлюксу за опитувальником GERD-Q у 1,4 рази ($p = 0,0004$) порівняно із підгрупою, яка отримувала монотерапію пантопразолом (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Оцінка впливу призначення комбінації пантопризолу та дієтичної добавки «Гастротоп» на показники якості життя і тяжкість симптомів рефлюксу у хворих із неерозивною формою ГЕРХ, М±m

Показник шкали	ІІВ (n=15)		ІІС (n=10)		Практично здорові (n=20)
	до лікування	Після лікування	до лікування	Після лікування	
РФ – фізичне функціонування	81,33±4,56*	84,53±3,69¥	75,0±9,25*	80,80±6,72¥	97,0±1,05
РН – рольове функціонування, зумовлене фізичним станом	46,67±10,31*	56,67±8,29¥	55,0±11,06*	63,40±8,89¥	93,75±3,08
ВР – інтенсивність болю	68,90±6,59*	75,13±5,53¥	68,50±9,82*	71,60±8,87¥	92,5±2,81
ГН – загальний стан здоров'я	53,0±4,7*	59,6±3,99¥	62,0±6,96	67,10±5,86¥	77,5±3,88
VT – життєва активність	39,67±4,1*	49,53±3,42¥	47,50±6,72*	52,50±4,49	69,75±3,31
SF – соціальне функціонування	62,50±5,98*	71,0±4,59¥	63,80±9,01*	69,30±7,55¥	88,13±3,45
ЕР – рольове функціонування, зумовлене емоційним станом	53,35±9,66*	62,33±7,71	46,69±13,34*	56,90±10,77	83,34±5,13
МН – психічне здоров'я	50,40±4,76*	61,27±4,18¥	58,0±8,1	67,20±6,88¥	75,4±3,56
GERD-Q	9,33±2,09	6,73±1,49£	8,5±3,44	6,8±2,3	

Примітка: статистично достовірні відмінності: * - між групами ІІВ та ІІС до лікування та групою практично здорових; ¥ - між показниками груп ІІВ та ІІС після лікування та групою практично здорових; £ - між показниками ІІВ групи до та після лікування

Одночасно застосування комбінованої терапії, яка містить ІПП та дієтичну добавку цитопротекторної дії «Гастротоп», привело до покращення фізичних та психічних компонентів якості життя у обстежених пацієнтів ІВ підгрупи.

Під час первинного обстеження хворих із неерозивною формою ГЕРХ молодого віку ІВ і ІС підгруп якість життя у категоріях «фізичне функціонування» знижувалась у 1,2 ($p=0,0003$) та 1,3 ($p=0,003$) рази відповідно, «рольове функціонування, зумовлене фізичним станом» – у 1,7 рази ($p=0,0003$, для підгрупи ІВ, ($p=0,002$), для підгрупи ІС), «інтенсивність болю» – у 1,3 рази ($p=0,002$, для підгрупи ІВ; $p=0,02$, для підгрупи ІС); «загальний стан здоров'я» – у 1,5 ($p=0,0009$) та 1,2 рази ($p>0,05$) порівняно з практично здоровими особами (табл. 5.2).

Одночасно у пацієнтів ІВ і ІС підгруп на фоні симптомів рефлюксу спостерігалось порушення психічної складової якості життя, що характеризувалось зменшенням її показників у категоріях «життєва активність» – у 1,8 ($p<0,0001$) та 1,5 рази ($p=0,004$) відповідно, «соціальне функціонування» – у 1,4 рази ($p=0,001$, для підгрупи ІВ, $p=0,03$, для підгрупи ІС), «психічне здоров'я» – у 1,5 ($p=0,0004$) та 1,3 рази ($p>0,05$) відповідно, «рольове функціонування, зумовлене емоційним станом» – у 1,5 ($p=0,02$) та 1,8 рази ($p=0,03$) відповідно, порівняно із даними практично здорових осіб.

На фоні призначення лікувальних комплексів у пацієнтів ІВ і ІС підгруп із неерозивною формою ГЕРХ молодого віку спостерігалось значне покращення фізичної складової якості життя із нормалізацією показників у категорії «рольове функціонування, зумовлене емоційним станом» ($p>0,05$) (табл. 5.2). Проте під час другого обстеження у хворих ІВ і ІС підгруп якість життя у категоріях «фізичне функціонування» зменшувалась у 1,14 ($p=0,0008$) та 1,2 ($p<0,0001$) рази відповідно, «рольове функціонування, зумовлене фізичним станом» – у 1,6 ($p=0,0005$) та 1,5 ($p=0,003$) рази відповідно, «інтенсивність болю» – у 1,2 ($p=0,004$) та 1,3 ($p=0,002$) рази відповідно,

«загальний стан здоров'я» – у 1,3 ($p=0,004$) та 1,2 ($p=0,002$) рази відповідно порівняно із нормою (табл. 5.2).

У результаті диференційованого призначення схем терапії із застосування комбінації ІПП (пантопразолу) та дієтичної добавки рослинного походження «Гастротоп» відмічалось значне покращення психічної складової якості життя. Так, під час другого обстеження у хворих ІВ і ІС підгруп зафіксовано зменшення значень показників психічної складової якості життя у категорії «соціальне функціонування» – у 1,2 ($p=0,007$) та 1,3 ($p=0,002$) рази відповідно, «психічне здоров'я» – у 1,2 ($p=0,02$) і 1,12 ($p=0,04$) рази відповідно, «життєва активність» – у 1,4 ($p=0,0006$) та 1,3 ($p>0,05$) рази у порівнянні з практично здоровими особами (табл. 5.2).

Таким чином, комбіноване застосування пантопразолу та дієтичної добавки цитопротекторної дії «Гастротоп» у пацієнтів із неерозивною формою ГЕРХ молодого віку дозволяє достовірно знизити тяжкість симптомів рефлюксу і покращити фізичну і психічну складову якості життя із нормалізацією у категорії «рольове функціонування, зумовлене емоційним станом».

5.3. Вплив комбінованого застосування дієтичної добавки рослинного походження «Гастротоп» та ІПП на стан системи NO, сполучної тканини та резистентність СО стравоходу у хворих із ерозивною формою ГЕРХ

Під час первинного обстеження у пацієнтів із ерозивною формою ГЕРХ молодого віку ІВ і ІС підгруп у сироватці крові хворих спостерігалось зростання активності gNOS у 2,2 рази ($p=0,0007$) і у 1,7 ($p=0,02$) відповідно, активності iNOS – у 2,7 ($p=0,0003$) та у 2,3 рази ($p=0,006$) відповідно, активності nNOS – у 1,7 ($p=0,003$) і 1,5 рази ($p=0,003$) відповідно, що супроводжувалось підвищенням вмісту нітритів у сироватці крові у

2,5 ($p < 0,0001$) та 2,4 рази ($p < 0,0001$) відповідно порівняно із практично здоровими особами (табл. 5.3).

Паралельно у пацієнтів IB і IC підгруп активність аргінази у сироватці крові зменшувалась у 1,7 рази ($p < 0,0001$, для підгрупи IB; $p = 0,001$, для підгрупи IC) відносно норми, що свідчить про активацію NO-синтазного шляху метаболізму L-аргініну (табл. 5.3). До лікування у пацієнтів IC підгрупи активність eNOS у сироватці крові зменшувалась у 1,2 рази ($p = 0,01$) відносно показника практично здорових осіб (табл. 5.3).

У хворих IB і IC підгруп активність cNOS зростала у 1,3 ($p = 0,02$) та 1,2 ($p = 0,01$) рази порівняно з практично здоровими особами (табл. 5.3).

Під час первинного обстеження у хворих із ерозивною формою ГЕРХ молодого віку IB і IC підгруп вміст сіалових кислот у сироватці крові підвищувався у 2,6 ($p < 0,0001$) та) та 1,2 рази ($p = 0,0002$) відносно норми (табл. 5.3). Нами виявлено у хворих IB підгрупи пряму кореляційну залежність між показником сіалових кислот та ГАГ ($r = +0,54$; $p = 0,04$), активністю gNOS ($r = +0,54$; $p = 0,04$), активністю iNOS ($r = +0,6$; $p = 0,02$), вмістом L-оксипроліну ($r = +0,67$; $p = 0,006$). Паралельно у пацієнтів IB і IC підгруп концентрація ГАГ зростала у 1,7 ($p < 0,0001$) та 1,4 ($p < 0,0001$) рази відповідно порівняно із практично здоровими (табл. 5.3). Виявлено пряму кореляційну залежність у хворих IB підгрупи між показником ГАГ та нітритів ($r = +0,55$; $p = 0,03$).

Отже, до лікування у хворих із ерозивною формою ГЕРХ спостерігалось порушення захисних властивостей СО, що може бути причиною формування ерозій СО стравоходу.

На фоні загострення ГЕРХ у пацієнтів IB і IC підгрупи виявлені порушення стану сполучної тканини, які характеризувались зростанням концентрації L-оксипроліну у сироватці крові у 1,7 ($p < 0,0001$) та 1,1 рази ($p < 0,0001$) відповідно відносно значень у групі практично здорових осіб (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Оцінка впливу комбінованого призначення пантопрозолу та дієтичної добавки «Гастротоп» на систему оксиду, стан сполучної тканини і захисні властивості слизу у хворих із ерозивною формою ГЕРХ, $M \pm m$

Показники	ІВ (n=15) (до лікування):	ІВ (n=15) (після лікування)	ІС (n=10) (до лікування)	ІС(n=10) (після лікування):	Практично здорові (n=15)
gNOS, нмоль/хв на г білка	3,06±1,03#*	1,86±1,18	2,42±0,15	2,37±0,09¥	1,39±0,1
eNOS, нмоль/хв на г білка	0,27±0,11#	0,38±0,19	0,24±0,001	0,23±0,003¥	0,28±0,02
cNOS, нмоль/хв на г білка	0,58±0,16*	0,57±0,24&	0,53±0,004*	0,35±0,005¥	0,46±0,03
iNOS, нмоль/хв на г білка	2,47±0,94#*	1,29±1,07&	2,08±0,15*	2,03±0,09¥	0,92±0,09
nNOS, нмоль/хв на г білка	0,32±0,13#*	0,2±0,06&	0,29±0,01*	0,2±0,06¥£	0,19±0,01
NO ₂ , нмоль/л	2,8±1,12#*	1,14±0,51&	2,75±1,22*	2,16±0,57¥	1.14±0.31
Сіалові кислоти, ммоль/л	5,16±1,13#*	2,97±0,79¥&	2,48±0,13*	2,09±0,14£	2,01±0,21
ГАГ, мкг/мл	52,71±6,03#*	36,12±8,75¥	42,47±2,86*	33,92±3,55£	31,43±1,42
L-оксипролін, мкг/мл	28,47±4,95*	22,52±10,41¥	18,75±0,7*	17,51±0,49£	16,44±1,62
Аргіназа, мкмоль/хв на г білка	0,79±0,29*	0,9±0,15¥&	0,91±0,04*	1,1±0,03	1,55±0,1

Примітки: статистично достовірні відмінності:

* - між ІВ та ІС групою до лікування та групою практично здорових; ¥ - між показниками ІВ та ІС групи після лікування та групи практично здорових; # - між показниками ІВ групи до та після лікування; £ - між показниками ІС групи до та після лікування; & - між показниками ІВ та ІС груп після лікування

Таким чином, за умов ерозивної форми ГЕРХ в осіб молодого віку важливими патогенетичними механізмами формування захворювання були активація NO-синтазного шляху метаболізму L-аргініну із підвищеним утворенням нітритів як субстрату для продукції пероксинітриту, розвиток ендотеліальної дисфункції за рахунок пригнічення активності eNOS та зростання активності pNOS як фактору ризику зменшення тонуусу НСС. Важливим механізмом виникнення ерозивних змін СО стравоходу можна вважати порушення стану сполучної тканини та зниження резистентності СО стравоходу.

Через чотири тижні диференційованого призначення лікувальних комплексів у пацієнтів обох підгруп із ерозивною формою ГЕРХ молодого віку спостерігалось покращення стану системи NO. Так, під час другого обстеження у хворих ІВ підгрупи, які отримували на фоні ІПП пантопразолу дієтичну добавку рослинного походження «Гастротоп», у сироватці крові активність gNOS знижувалась у 1,6 раза ($p=0,003$) порівняно із первинним обстеженням, без достовірної різниці показників у хворих ІС групи, котрим призначали монотерапію пантопразолом. Нами зафіксовано наявність прямого кореляційного зв'язку у хворих ІВ підгрупи після лікування між показниками активності gNOS і вмістом ГАГ ($r=+0,65$; $p=0,009$) та концентрацією сіалових кислот ($r=+0,73$; $p=0,002$) (табл. 5.3).

До того ж, саме у пацієнтів ІВ підгрупи активність iNOS у сироватці крові зменшилась у 1,9 раза ($p=0,006$) порівняно із первинним обстеженням і достовірно не відрізнялась від показника практично здорових осіб (табл. 5.3). За умов застосування монотерапії пантопразолом, у пацієнтів ІС підгрупи виявлено тенденцію до зниження активності iNOS у сироватці крові (табл. 5.3).

У пацієнтів ІВ підгрупи після лікування була виявлена кореляційна залежність між активністю iNOS та концентрацією ГАГ ($r=+0,67$; $p=0,006$) і вмістом сіалових кислот ($r=+0,7$; $p=0,003$). Отже, можна думати, що

включення до складу лікувальних комплексів рослинного цитопротектора «Гастротоп» дозволяє знизити активність процесів вільнорадикального окислення та запалення у СО стравоходу.

Під впливом комбінованої терапії ІПП пантопразолом із включенням до раціону дієтичної добавки «Гастротоп» у сироватці крові хворих ІВ підгрупи із ерозивною формою ГЕРХ активність eNOS у сироватці крові зростала у 1,4 раза ($p=0,004$) порівняно із даними первинного обстеження та статистично значимо не відрізнялась від практично здорових осіб. На фоні монотерапії пантопразолом у хворих ІС підгрупи не зафіксовано достовірних змін активності eNOS у сироватці крові, показник якої через чотири тижні лікування у 1,2 раза перевищував показник норми (табл. 5.3).

На фоні комбінованої терапії із включенням до складу раціону харчування добавки «Гастротоп» у хворих ІВ підгруп відмічалось зниження активності nNOS у сироватці крові у 1,6 раза ($p=0,006$) порівняно із первинним обстеженням.

До того ж, у пацієнтів даної підгрупи під час другого обстеження активність nNOS у сироватці крові статистично значимо не відрізнялась від практично здорових осіб ($p>0,05$) (табл. 5.3). Одночасно за умов монотерапії пантопразолом нами зафіксовано тенденцію до зниження активності nNOS у сироватці крові у хворих ІС підгрупи (табл. 5.3). Отже, включення до складу схем лікування дієтичної добавки «Гастротоп» дозволяє нормалізувати тонус НСС, що приводить до зменшення тяжкості симптомів рефлюксу.

Через місяць після лікування саме у хворих ІВ підгрупи вміст нітритів у сироватці крові зменшився у 1,6 раза ($p=0,001$) порівняно із первинним обстеженням і достовірно не відрізнявся від норми (табл. 5.3). У пацієнтів ІС підгрупи під час другого обстеження виявлено тенденцію до зниження вмісту нітритів у сироватці крові відносно первинних значень ($p>0,05$) (табл. 5.3).

На фоні диференційованого призначення лікувальних комплексів спостерігалось покращення захисних властивостей СО стравоходу, що характеризувалось у пацієнтів ІВ і ІС підгруп зниженням концентрації сіалових кислот у сироватці крові у 1,7 рази ($p < 0,0001$) та 1,2 рази ($p = 0,004$) відповідно порівняно із первинним обстеженням.

Також концентрація ГАГ у сироватці крові хворих ІВ і ІС підгруп після проведеного лікування зменшилась у 1,5 ($p = 0,0001$) та 1,3 рази ($p = 0,002$) відносно первинного обстеження (табл. 5.3). Виявлено прямий кореляційний зв'язок у хворих ІВ підгрупи між показниками концентрації ГАГ та L-оксипроліну ($r = +0,51$; $p = 0,05$).

Включення до складу схеми лікування дієтичної добавки рослинного походження «Гастротоп» привело до зменшення концентрації L-оксипроліну у сироватці крові хворих ІВ підгрупи у 1,3 рази ($p = 0,04$) порівняно із первинним обстеженням без достовірних змін показника у хворих ІС підгрупи, пацієнти якої отримували монотерапію пантопразолом.

Таким чином, додаткове включення до складу харчового раціону добавки рослинного походження «Гастротоп» на фоні ІПП пантопразолу у стандартних дозах дозволяє покращити стан системи NO, зменшити прояви ендотеліальної дисфункції, покращити стан сполучної тканини та захисні властивості слизу СО стравоходу у хворих із ерозивною формою ГЕРХ молодого віку.

5.4. Вплив комбінованого застосування дієтичної добавки рослинного походження «Гастротоп» та ІПП на стан системи NO, сполучної тканини та резистентність слизового бар'єру СО стравоходу у хворих із неерозивною формою ГЕРХ

Під час первинного обстеження хворих із неерозивною формою ГЕРХ молодого віку виявлено порушення у системі NO, які

характеризувались у пацієнтів ПВ і ПС підгруп зростанням активності gNOS у сироватці крові у 1,7 ($p=0,01$) та 1,6 ($p<0,0001$) рази відповідно, активності iNOS – у 2 ($p=0,002$) та 1,8 рази ($p<0,0001$) відповідно, активності nNOS – у 1,5 рази ($p>0,05$) та 2,3 рази ($p<0,0001$) відповідно, рівня нітритів – у 2 рази ($p<0,0001$) та 3,3 рази ($p<0,0001$) відповідно порівняно із практично здоровими особами (табл. 5.4). Виявлено прямий кореляційний зв'язок у хворих ПВ підгрупи між показниками концентрації нітритів та активністю nNOS ($r=+0,6$; $p=0,02$), вмістом сіалових кислот ($r=+0,68$; $p=0,005$).

Загострення неерозивної форми ГЕРХ у хворих молодого віку призводило до формування ендотеліальної дисфункції із зниженням активності eNOS у сироватці крові пацієнтів ПВ і ПС підгруп у 1,2 ($p=0,005$) та 1,3 рази ($p<0,0001$) відповідно відносно норми (табл. 5.4).

Під час первинного обстеження активність аргінази у сироватці крові хворих ПВ і ПС підгруп знижувалась у 2,1 ($p<0,0001$) та у 1,5 ($p=0,0003$) порівняно із контрольною групою практично здорових осіб (табл. 5.4).

У хворих ПВ підгрупи до лікування мала місце зворотна кореляційна залежність між показниками активності аргінази та ГАГ ($r=-0,71$; $p=0,003$) і L-оксипроліну ($r= - 0,62$; $p=0,01$). До лікування у хворих із неерозивною формою ГЕРХ спостерігалось порушення резистентності слизового бар'єру СО стравоходу, що характеризувалась у сироватці крові пацієнтів ПВ і ПС підгруп підвищенням концентрації сіалових кислот у 2,3 ($p<0,0001$) та 2 рази ($p<0,0001$) відповідно, ГАГ – у 1,7 ($p<0,0001$) та 1,5 рази ($p<0,0001$) відносно нормальних значень (табл. 5.4). Виявлено пряму кореляційну залежність у хворих ПВ підгрупи між вмістом сіалових кислот та активністю gNOS ($r= +0,57$; $p=0,02$) і активністю iNOS ($r= +0,57$; $p=0,02$).

Під час первинного обстеження концентрація L-оксипроліну у сироватці крові хворих ПВ і ПС підгруп зростала у 1,7 ($p<0,0001$) та 2,2 рази ($p<0,0001$) порівняно із групою практично здорових осіб.

Таким чином, за результатами нашого дослідження неерозивна форма ГЕРХ має у своїй основі патогенетичні механізми подібні до ерозивної форми, що характеризуються активацією NO-синтазного шляху метаболізму L-аргініну з утворенням надмірної кількості нітритів, порушення структури сполучної тканини та захисних властивостей СО стравоходу.

Після проведення лікування із застосуванням пантопразолу у пацієнтів ІС підгрупи активність gNOS у сироватці крові знизилась у 1,4 ($p=0,002$), активність iNOS – у 1,7 ($p=0,002$), активність nNOS – у 1,3 ($p=0,002$) раз за одночасного зростання активності eNOS у 1,5 раз ($p=0,002$) у порівнянні із первинним обстеженням (табл. 5.4).

У пацієнтів ІІВ підгрупи після комбінованої терапії пантопразолом та дієтичною добавкою рослинного походження «Гастротоп» показники активності gNOS, iNOS, cNOS, nNOS, eNOS достовірно не відрізнялись від практично здорових осіб ($p>0,05$). До того ж, саме у пацієнтів ІІВ підгрупи активність nNOS у сироватці крові знижувалась у 1,5 раз ($p=0,04$) відносно первинного обстеження і у 1,7 раз ($p=0,002$) порівняно із показником ІС підгрупи після лікування. Саме на фоні комбінованої терапії у хворих ІІВ підгрупи активність аргінази у сироватці крові зросла у 1,4 раз ($p=0,004$), а вміст нітритів знизився у 1,8 раз ($p=0,003$) порівняно із первинним обстеженням (табл. 5.4).

Після лікування у хворих ІІВ і ІС підгрупи концентрація сіалових кислот у сироватці крові зменшилась у 1,7 ($p<0.0001$) та у 2,1 раз ($p=0,002$) відносно первинних значень. Через 4 тижні диференційованого призначення лікувальних комплексів у пацієнтів ІІВ і ІС підгруп у сироватці крові концентрація ГАГ знизилась у 1,5 ($p=0,001$) та 1,4 раз ($p=0,002$) відповідно порівняно із первинним обстеженням (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Оцінка впливу комбінованого призначення пантопризолу та дієтичної добавки «Гастротоп» на NO, стан сполучної тканини і захисні властивості слизу у хворих із неерозивною формою ГЕРХ, M±m

Показники	ПВ група (n=15) (до лікування):	ПВ група (n=15) (після лікування):	ПС група (n=10) (до лікування):	ПС група (n=10) (після лікування):	Практично здорові (n=15)
gNOS, нмоль/хв на г білка	2,37±0,99*	1,85±0,87	2,23±0,24*	1,64±0,09¥£	1,39±0,1
eNOS, нмоль/хв на г білка	0,23±0,08*	0,31±0,11	0,21±0,002*	0,32±0,01¥£	0,28±0,02
cNOS, нмоль/хв на г білка	0,51±0,17	0,5±0,15	0,53±0,04*	0,63±0,02¥£	0,46±0,03
iNOS, нмоль/хв на г білка	1,86±0,87*	1,35±0,95	1,7±0,25*	1,0±0,08£	0,92±0,09
pNOS, нмоль/хв на г білка	0,28±0,15£	0,19±0,06&	0,43±0,04*	0,32±0,01¥£	0,19±0,01
NO ₂ , нмоль/л	2,27±0,62#*	1,26±0,43&	3,77±1,92*	3,23±1,96¥	1.14±0.31
Сіалові кислоти, ммоль/л	4,66±1,32#*	3,1±0,67¥&	4,15±0,07*	2,0±0,05£	2,01±0,21
ГАГ, мкг/мл	50,98±10,1#*	35,02±8,33¥&	47,29±1,33*	33,2±0,77¥£	31,43±1,42
L-оксипролін, мкг/мл	29,08±6,6*	23,0±12,55¥	35,73±0,68*	23,19±0,26¥£	16,44±1,62
Аргіназа, мкмоль/хв на г білка	0,73±0,34*#	0,99±0,31¥&	1,09±0,12*	1,62±0,04£	1,55±0,1

Примітки: статистично достовірні відмінності:

* - між ПВ та ПС групою до лікування та групою практично здорових; ¥ - між показниками ПВ та ПС групи після лікування та групи практично здорових; # - між показниками ПВ групи до та після лікування; £ - між показниками ПС групи до та після лікування; & - між показниками ПВ та ПС груп після лікування

До того ж у хворих ПВ підгрупи після комбінованого застосування пантопразолу і дієтичної добавки цитопротекторної дії «Гастротоп» концентрація ГАГ у сироватці крові сягала показників норми (табл. 5.4). У хворих ПВ підгрупи виявлено пряму кореляційну залежність між концентрацією ГАГ та активністю gNOS ($r=+0,64$; $p=0,01$), активністю iNOS ($r=+0,61$; $p=0,01$), вмістом сіалових кислот ($r=+0,63$; $p=0,01$). На фоні проведеного лікування у хворих ПВ і ПС підгруп концентрація L-оксипроліну у сироватці крові знизилась в 1,3 ($p=0,03$) та 1,5 рази ($p=0,002$) відповідно порівняно із даними первинного обстеження (табл. 5.4).

Таким чином, включення до складу лікувальних комплексів дієтичної добавки рослинного походження «Гастротоп» у хворих на неерозивну форму ГЕРХ приводить до підвищення ефективності терапії, нормалізації показників системи NO, покращенню захисних властивостей слизу та регенеративних можливостей СО стравоходу.

Матеріали даного розділу викладені в наступних публікаціях:

1. Gorodnytska I, Skrypnyk I, Maslova G. Dynamics of changes in nitrogen oxide derivatives in young patients with gastroesophageal reflux disease. *World of Medicine and Biology*. 2025; 1(91): 37-41.
2. Gorodnytska I, Skrypnyk I, Maslova G. The effect of complex treatment with the use of a cytoprotector of plant origin on the indicators of the nitric oxide system and connective tissue metabolism in young patients with gastroesophageal reflux disease with *Helicobacter pylori*-unassociated status. *Bulletin of Problems Biology and Medicine*. 2025; 1: 183-194.

РОЗДІЛ VI

**МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ СО СТРАВОХОДУ ХВОРИХ НА
ЕРОЗИВНУ ТА НЕЕРОЗИВНУ ФОРМУ ГЕРХ ПІД ДІЄЮ
КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ
ЦИТОПРОТЕКТОРНОЇ ТЕРАПІЇ**

З метою підвищення ефективності базисної терапії ГЕРХ до складу лікувальних комплексів на фоні ІПП були включені дієтична добавка або препарат цитопротекторної дії. Так, пацієнти молодого віку із ерозивною і неерозивною формами ГЕРХ у підгрупах А на тлі стандартних доз пантопразолу отримували цитопротектор ребаміпід, а пацієнти у підгрупах В – дієтичну добавку до раціону «Гастротоп». За результатами нашого дослідження через чотири тижні проведеного лікування у біоптатах тканин СО стравоходу у всіх хворих були зафіксовані позитивні морфологічні зміни, але з певними відмінностями.

За даними верхньої ендоскопії через чотири тижні лікування у хворих із ерозивною формою ГЕРХ виявлялись мікроерозії СО стравоходу, проте, кількість та їх розміри зменшились. Отже, структура захворюваності на ерозивну ГЕРХ за Лос-Анджелеською класифікацією змінилася (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

**Структура ерозивної ГЕРХ за Лос-Анджелеською класифікацією до
та після лікування**

	До лікування		Після лікування	
	Ст. А	Ст. В	Відсутність ерозій	Ст. А
ІА (n=15)	7 (46,7%)	8 (53,3%)	4 (26,7%)	11 (73,3%)
ІВ (n=15)	6 (40,0%)	9 (60,0%)	5 (33,3%)	10 (66,7%)
ІС (n=10)	4 (40,0%)	6 (60,0%)	2 (20,0%)	8 (80,0%)

Через чотири тижні лікування досягнення ендоскопічної ремісії зареєстровано у 20% хворих ІС підгрупи у на фоні базисної терапії

пантопразолом, у 26% пацієнтів ІА підгрупи на тлі додаткового застосування ребаміпіду та у 33,3% хворих ІВ підгрупи, яким до складу раціону харчування включали дієтичну добавку «Гастротоп» на фоні ІПП пантопразолу (табл. 6.1). Слід зазначити, що на фоні короткого терміну лікування ГЕРХ, у підгрупах ІА, ІВ та ІС зберігались явища езофагіту у 73,%, 66,7% та 80% пацієнтів відповідно, що супроводжувалось при гістологічному дослідженні біоптатів незначною запальною інфільтрацією СО стравоходу. Даний факт був розцінений нами як мікроскопічний езофагіт. Морфологічне дослідження виконано у 16 пацієнтах із ерозивною формою ГЕРХ та у 16 пацієнтів із неерозивною формою ГЕРХ, ендоскопічну ремісію із них було досягнуто у 25% (2/8) хворих ІА підгрупи та у 37,5% (3/8) пацієнтів ІВ підгрупи (табл. 6.2).

Таблиця 6.2

Дані морфометричного дослідження СО стравоходу у пацієнтів з ГЕРХ після проведеного лікування

Показники		Досліджувана група			
		Ерозивна форма		Неерозивна форма	
		ІВ (n=8)	ІА (n=8)	ІІВ (n=8)	ІІА (n=8)
Товщина базального шару	мкм	47,3±1,4	49,2±1,6	63,5±1,8	67,1±2,9
	%	15,3±0,4	15,9±0,7	23,1±1,9	24,1±2,2
Висота сполучнотканинних сосочків	мкм	165,3±3,2	167±4,1	238,2±4,9	239,6±5,3
	%	58,5±3,1	58,7±2,9	73,5±2,6	73,8±2,9

Розвиток мікроскопічного езофагіту характеризувався розширенням міжепітеліальних просторів, що свідчило про наявність запальної реакції. Але інші морфологічні зміни СО у вигляді гіперплазії базального шару епітелію, видовження сполучнотканинних сосочків підслизової основи, гідропічної дистрофії клітин епітеліального покриву змінились незначно у порівнянні з такими до проведеного лікування. Результати морфометричного дослідження представлені в таблиці 6.2. Після проведеного лікування було виявлено

незначне зменшення вираженості гіперплазії базального шару у обох досліджуваних груп, проте кращі показники спостерігалися у пацієнтів, яким призначали на фоні ІПП дієтичну добавку «Гастротоп». В той же час суттєвих змін ступеня гіперплазії базального шару у обох досліджуваних групах не відмічалось при використанні різних препаратів. Подібні результати спостерігаються і при порівнянні відносного видовження сполучнотканинних сосочків підслизової основи. Розширення венул сполучнотканинних сосочків спостерігалось у обох досліджуваних груп до проведення лікування та зберігалось у пацієнтів з морфологічно верифікованим мікроскопічним езофагітом після лікування.

При оцінці змін в епітеліоцитах поверхневих шарів слизової оболонки стравоходу хворих на ерозивну та неерозивну форми ГЕРХ ступінь гідропічної дистрофії не мала значних відмінностей (рис. 6.1.).

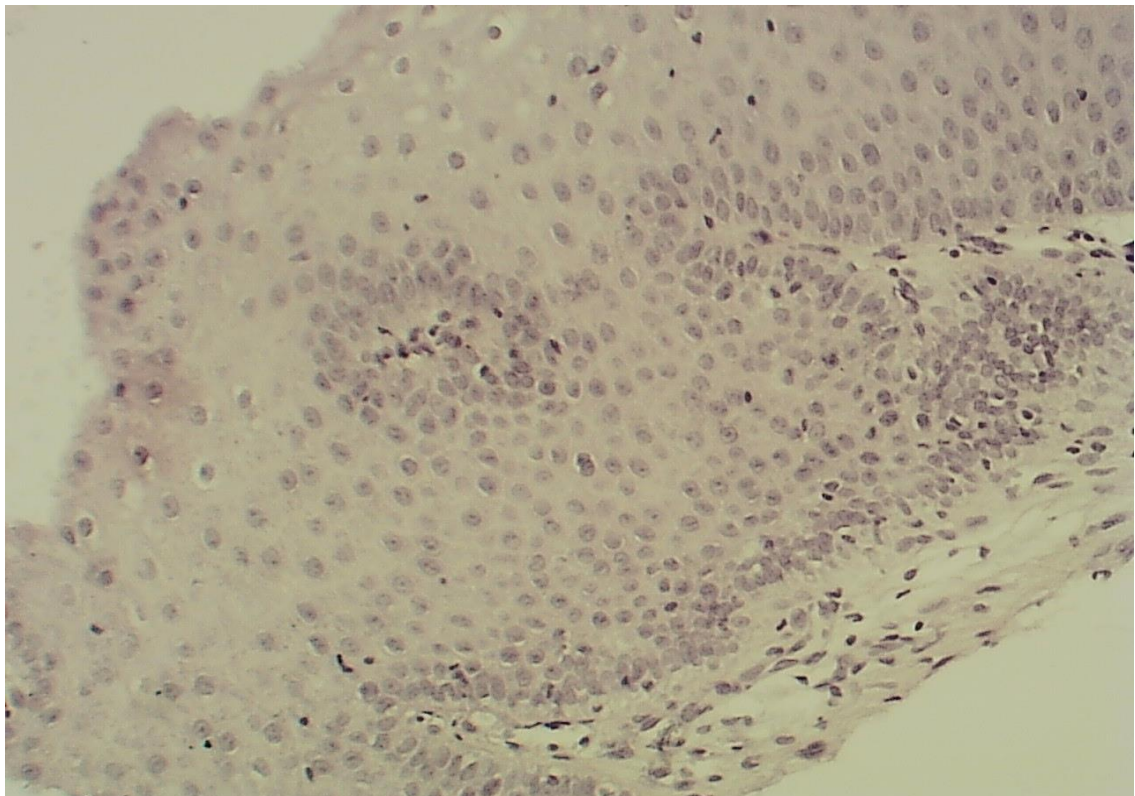


Рис. 6.1. Слизова оболонка стравоходу хворого М. на ерозивну форму ГЕРХ з помірною запальною інфільтрацією в епітеліальному шарі та підслизовій основі, незначною гідропічною дистрофією епітеліоцитів після комплексного

лікування з використанням гастротопу. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення $\times 100$.

Проте, необхідно відзначити, що у групі хворих, що приймали дієтичну добавку «Гастротоп», після лікування зафіксовано більш виражене зменшення ознак гідропічної дистрофії епітеліоцитів (рис. 6.1.).

Як було зазначено вище, після проведеного лікування запальна інфільтрація залишалась лише у незначній кількості хворих, крім того клітинних склад запального інфільтрату та його поширення теж зазнало суттєвих змін, що представлено в таблиця 6.3.

Таблиця 6.3

Зміни запальної інфільтрації епітелію та підслизової основи стравоходу у хворих з ГЕРХ після лікування препаратом «Гастротоп» та ребаміпідом

Форма ГЕРХ	Локалізація	Групи пацієнтів					
		Підгрупи В			Підгрупи А		
		0 балів	1 бал	2 бали	0 балів	1 бал	2 бали
Ерозивна ГЕРХ	Епітеліальний шар	86,6%	13,4%	0%	90,6%	9,4%	0%
	Власна пластинка	81,9%	18,1%	0%	84,4%	15,6%	0%
Неерозивна ГЕРХ	Епітеліальний шар	96%	4,0 %	0%	100%	0%	0%
	Власна пластинка	91%	9,0%	0%	100%	0%	0%

У групі хворих, якій призначений цитопротектор ребаміпід спостерігалось помірне зменшення вираженості гідропічної дистрофії епітеліоцитів. При оцінці вираженості дистрофічних змін в обох групах від початку терапії суттєві відмінності спостерігались у хворих, які отримували комплексну терапію у поєднанні з дієтичною добавкою «Гастротоп».

При оцінці розширення міжклітинних просторів було зафіксовано значне зниження вираженості даної ознаки у обох досліджуваних груп. Але збільшення міжклітинних просторів зберігалось у випадках мікроскопічного езофагіту, що свідчить про наявність запальної реакції з ексудативним компонентом.

Як видно з результатів дослідження, позитивна динаміка спостерігається в обох досліджуваних груп (табл. 6.4).

Ці зміни підтверджують позитивний вплив цитопротектору ребаміпіду та дієтичної добавки «Гастротоп» на запальний процес, особливо у пацієнтів з різними формами ГЕРХ. При ерозивній формі ГЕРХ до лікування спостерігається інтенсивна інфільтрація в епітеліальному шарі з наявністю нейтрофілів та еозинофілів, що є маркером гострого запалення, а після лікування із застосуванням дієтичної добавки «Гастротоп» (пацієнти підгрупи ІВ) та цитопротектору ребаміпіду (хворі підгрупи ІА) на фоні стандартних терапевтичних доз ІПП пантопразолу відбувається зниження запальної інфільтрації, відновлення епітелію, зменшення ерозій. При неерозивній формі ГЕРХ запальна інфільтрація у підслизовій основі та епітеліальному шарі менш виражена на початковому етапі, а лікування призводить до практично повної нормалізації, що свідчить про ефективне пригнічення хронічного запалення.

Аналізуючи отримані дані, при порівнянні груп дослідження до лікування та після, можна спостерігати значне поліпшення морфологічних показників змін СО стравоходу у хворих, яким до складу комплексної терапії додавали ребаміпід та включали до складу харчового раціону добавку «Гастротоп».

Отримані результати свідчать, що лікування ерозивної та неерозивної форм ГЕРХ потребує включення на фоні базисної терапії ІПП препаратів цитопротекторної дії, а саме ребаміпіду, та дієтичної добавки «Гастротоп», що дозволяє збільшити кількість досягнення ендоскопічних ремісій та покращити мурфофункціональний стан СО стравоходу.

Динаміка змін в СО стравоходу у хворих із ерозіною та неерозивною ГЕРХ у динаміці лікування

Форма ГЕРХ	Локалізація	До лікування	Підгрупи В	Підгрупи А
Ерозивна ГЕРХ	Епітеліальний шар	Інтенсивна інфільтрація нейтрофілами, еозинофілами; мікроерозії; виражена гідро пічна дистрофія епітеліоцитів, значне розширення міжклітинних просторів	Значне зниження кількості нейтрофілів, еозинофілів; часткова регенерація епітелію	Помітне зниження інфільтрації; повна регенерація епітелію, зникнення мікроерозій
	Підслизова основа	Помірна інфільтрація лімфоцитами, плазматичними клітинами	Зменшення кількості лімфоцитів, стабілізація тканин	Мінімальна інфільтрація, нормалізація тканин
Неерозивна ГЕРХ	Епітеліальний шар	Легка до помірної інфільтрація лімфоцитами, еозинофілами; помірна гідро пічна дистрофія епітеліоцитів та розширення мідепітеліальних просторів	Зниження лімфоцитарної інфільтрації, мінімальні залишкові зміни	Практично повна нормалізація, відсутність запальної інфільтрації
	Підслизова основа	Незначна інфільтрація лімфоцитами	Зменшення до поодиноких лімфоцитів	Мінімальна інфільтрація, структура тканин відновлена

Ефективність дієтичної добавки рослинного походження «Гастротоп» пов'язана з її противиразковою, протизапальною та цитопротекторною дією, проявляється у зменшенні запальної інфільтрації та відновленні структури СО. У свою чергу ребаміпід володіє вираженим цитопротекторним ефектом, покращує кровообіг у СО і стимулює проліферацію клітин, що сприяє загоєнню ерозивних дефектів.

Матеріали даного розділу викладені в наступних публікаціях:

Скрипник І, Городницька І, Маслова Г, Филенко Б. Оптимізація лікування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби в осіб молодого віку: роль та місце ребаміпиду. Гастроентерологія. 2025; 59(1): 16–22.

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) відноситься до найбільш розповсюджених патологій травного тракту, що уражає людей будь-якого віку, відображаючи як значну поширеність, так і помітний негативний вплив на життя, здатність до роботи та загальний стан здоров'я пацієнтів [186]. Водночас, частота випадків ГЕРХ у молодих пацієнтів збільшується, що, за свідченнями актуальних епідеміологічних даних, може бути пов'язано з трансформаціями у способі життя та харчових звичках [131].

Останніми роками ГЕРХ займає провідне місце серед захворювань верхніх відділів шлунково-кишкового тракту ШКТ, що робить її надзвичайно важливою та широко досліджуваною проблемою в сучасній гастроентерології [21].

ГЕРХ однаково часто уражає як чоловіків, так і жінок, найчастіше – у віковому діапазоні від 25 до 44 років. Сучасні дослідження [120, 186] свідчать про поширеність ГЕРХ серед дорослого населення західноєвропейських країн від 20% до 40%. Згідно з даними загальної лікарської практики [66], при ендоскопічному дослідженні у 25-40% пацієнтів з ГЕРХ виявляють езофагіт, хоча в більшості хворих ендоскопічні ознаки відсутні.

У сприйнятті ГЕРХ, а також її впливі на якість життя пацієнтів, за останні десятиліття відбулися кардинальні зміни, що зумовлено такими факторами:

- більшість пацієнтів страждають на неерозивну форму ГЕРХ (НЕРХ) без наявних уражень слизової оболонки на ендоскопії;
- симптоматика ГЕРХ може виходити далеко за межі печії та відрижки і навіть виходити за рамки стравохідних проявів, що часом ускладнює своєчасну діагностику; що посилює негативний вплив на якість життя хворих та створює перешкоди для діагностики.

Хоча ерозивна ГЕРХ зазвичай вважається важчою стадією хвороби, нещодавні дослідження засвідчують, що неерозивна форма може мати не

менш виражений симптоматичний перебіг і супроводжуватися патохімічними змінами слизової стравоходу [77, 194, 195].

Згідно з численними результатами клінічних випробувань [44, 46, 82, 121, 198], було встановлено, що вираженість типових симптомів захворювання, зокрема печії та відрижки, негативно впливає на загальне самопочуття хворих. На сьогоднішній день спостерігаються неоднозначні дані стосовно того, як саме порушується якість життя людей з ерозивною та неерозивною формами ГЕРХ. Складність полягає також у відсутності чіткого взаємозв'язку між клінічними проявами та ендоскопічною картиною. Більше того, позастравохідні та стравохідні симптоми при неерозивній ГЕРХ можуть проявлятися більш яскраво, особливо з точки зору емоційного напруження та відсутності життєвої енергії [54]. Цей факт не пояснюється різницею у важкості перебігу захворювання або частоті класичних симптомів ГЕРХ. На думку дослідників, саме неерозивна форма ГЕРХ часто супроводжується іншими розладами функціонування шлунково-кишкового тракту, що здатні погіршувати якість життя пацієнтів.

Незважаючи на збільшення кількості публікацій щодо ролі способу життя, системи оксиду азоту та обміну сполучної тканини у пацієнтів з ГЕРХ, існує недостатньо комплексних досліджень, які б узагальнювали патогенетичні, біохімічні та клінічні аспекти перебігу захворювання в осіб молодого віку. Крім того, оптимальні підходи до диференційованого лікування з урахуванням цитопротекторів (зокрема ребаміпіду та дієтичних добавок рослинного походження) залишаються предметом дискусій [29].

Наше дослідження мало на меті вивчити вплив особливостей способу життя та харчових звичок на динаміку похідних оксиду азоту і обміну сполучної тканини. Для виконання задач нами було проведено проспективне дослідження, яке включало 150 хворих з ГЕРХ віком від 18 до 45 років, з них: 92 (61,3%) чоловіки 58 (38,7%) жінок, середній вік яких склав $32,55 \pm 7,45$ років. На першому діагностичному етапі пацієнтам надавалася інформація про дослідження та було проведено обстеження з використанням клініко-

анамнестичного, антропометричного, біохімічного та ендоскопічного методів. Протягом 30 днів пацієнтам призначали лікувальні комплекси залежно від довільного розподілення у групи, після чого здійснювався повторний огляд.

За результатами первинного обстеження, нами встановлені особливості розвитку ГЕРХ у залежності від статі та ІМТ. Варто наголосити, що кількість чоловіків у групі з ерозивною формою була у 2,75 раза більшою за кількість жінок, у той час як у групі з неерозивною ГЕРХ розподіл за статтю був майже рівним. З'ясовано, що чоловіча стать виступає фактором ризику виникнення ерозивної форми порівняно з практично здоровими особами ($p=0,05$). Нами встановлено взаємозв'язок між чоловічою статтю та показниками ІМТ в обох групах пацієнтів з ГЕРХ ($p=0,01$), що підтверджує висновки, зроблені Liu YX et al. [114] та Yuan LZ et al. [190], які продемонстрували, що такі характеристики, як чоловіча стать та $\text{ІМТ} > 24 \text{ кг/м}^2$, прямо пропорційні вираженості симптомів, характерних переважно для ерозивної форми ГЕРХ [98].

ІМТ у групі хворих на ГЕРХ був $27,11 \pm 4,83 \text{ кг/м}^2$, а у групі з неерозивною ГЕРХ – $25,15 \pm 4,5 \text{ кг/м}^2$ відповідно. Статистично значущим є збільшення ІМТ від 25 кг/м^2 серед обох груп хворих: у групі з ГЕРХ ($p < 0,0001$) та НЕРХ ($p=0,0008$) порівняно з практично здоровими особами, а також у співвідношенні між I та II групами ($p=0,01$).

Існують дослідження щодо зв'язку розвитку ГЕРХ із сімейним статусом [49, 75, 134]. Нами встановлено, що статус «одружений» або ж «спільне проживання з партнером» позитивно корелює із симптомами ГЕРХ: у групі з ерозивною ($p=0,02$) та з неерозивною ГЕРХ ($p=0,003$) у порівнянні з майже здоровими, що співпадає з даними Delshad S. [73] та Zhang M. [195]. Взаємозв'язку між виникненням ГЕРХ та статусом розлучених чи вдівців у нашому дослідженні виявлено не було ($p > 0,05$).

Встановлено, що нерегулярний режим харчування є одним з ключових факторів ризику ГЕРХ [81]. Це пов'язано з тим, що безладне споживання їжі може спричинити кислотний рефлюкс і, таким чином, стимулювати виділення

хлористоводневої кислоти та скорочення часу спорожнення шлунка. Виявлено, що порушення режиму (час від часу пропуск їжі, переїдання, вживання їжі перед сном та інше) позитивно пов'язане з симптомами як у групі з ерозивною ($p=0,03$), так і неерозивною ГЕРХ ($p=0,01$) відповідно.

Між обома групами респондентів установлені статистично значущі результати щодо звичок мати більше двох перекусів протягом дня ($p=0,03$) та схильності до нічних перекусів ($p=0,03$). Варто зазначити, що хворі з ерозивною ГЕРХ були схильні до перекусів у 2,2 рази частіше, а до нічних перекусів – у 1,5 разів частіше, ніж пацієнти з неерозивною формою.

Істотне значення мало збільшення ваги впродовж останніх шести місяців ($p=0,02$ та $p=0,04$ для пацієнтів з ерозивною та неерозивною ГЕРХ відповідно). Це узгоджується з результатами досліджень Ahmed S. [38] та Taraszewska A [171]. Також існують дослідження [25, 62, 90], згідно яких збільшення ІМТ на кожні 5 одиниць підвищує на 35 % ризик формування стравоходу Барретта у хворих на ожиріння та ГЕРХ.

Крім того, ми не виявили зв'язку між споживанням алкоголю та ймовірністю виникнення симптомів ГЕРХ, хоча є дослідження, у яких знайдено зв'язок між вживанням алкоголю та інтенсивністю клінічних проявів через зниження тонуусу нижнього сфінктера стравоходу та підвищення секреції хлористоводневої кислоти. Наприклад, у дослідженні Pan J. [139] виявлено лінійну залежність між дозою алкогольних напоїв та інтенсивністю клінічних проявів. A Gunasinghe D. [86] та Nirwan J. [134] установили, що клінічні прояви ГЕРХ у пацієнтів, які не вживали алкоголь взагалі або вживали до двох напоїв на тиждень, були менш вираженими, ніж у пацієнтів, які вживали від трьох напоїв на тиждень, що узгоджується з отриманими нами даними.

У ході дослідження встановлено, що розвиток обох форм ГЕРХ корелює з рядом шкідливих харчових звичок: пропуск сніданку ($p=0,004$), їжею на ніч ($p=0,0003$), коротка тривалість прийому їжі (менше 15 хв) ($p=0,005$), соусів, гострого, підсилювачів смаку ($p=0,001$), споживання кави натщесерце ($p<0,02$) та під час/після прийому їжі ($p=0,01$), фаст-фуду частіше

одного разу на тиждень ($p=0,0004$), солодоців ($p<0,0001$), газованих солодких напоїв ($p<0,0001$), пакетованих соків ($p<0,0001$) та додавання більше 1 чайної ложки цукру до напоїв ($p=0,01$).

Важливим патогенетичним механізмом порушення моторики та тонуусу гладкої мускулатури ШКТ є ендотеліальна дисфункція, одним із провідних елементів якої є NO — гальмівний нейромедіатор, який регулює секрецію та значним чином впливає на релаксацію та моторику гладких м'язів ШКТ [12].

На даний час вивчаються можливості застосування стимуляторів та інгібіторів синтезу NO для лікування багатьох патологій травної системи, однак їх дія та ефекти до кінця не вивчені. Головним чином, це пов'язано зі складною організацією метаболізму оксиду азоту та багатогранністю її ролі в організмі. Наприклад, високі концентрації NO можуть призвести до руйнування тканин при запальних захворюваннях, оскільки iNOS надмірно експресується в стравоході Барретта та аденокарциномі стравоходу [64, 91, 111]. Однак, дослідження Belenichev I. [58] також підтвердили, що NO, синтезований конститутивною NOS, має гастропротекторну дію на пошкоджену слизову оболонку.

Встановлено підвищення загальної активності NOS, iNOS та nNOS у пацієнтів до початку лікування, що було більш вираженим при неерозивній формі: у пацієнтів з ерозивною формою ГЕРХ активність gNOS була вищою майже у 2 рази ($p=0,0005$) порівняно з групою практично здорових осіб, а у пацієнтів з неерозивною формою ГЕРХ — вищою в 1,9 рази ($p=0,003$) відповідно. Ймовірно це відбувалося за рахунок підвищеної активності індукцибельної ізоформи, оскільки у хворих з ерозивною ГЕРХ цей показник збільшувався у 2,5 разів ($p=0,0002$), а у хворих з неерозивною формою ГЕРХ — у 2,3 рази ($p=0,003$) порівняно з практично здоровими особами. Ці дані відповідають роботам [12, 131], що акцентують увагу на деструктивній ролі iNOS у контексті запальних змін слизової оболонки стравоходу та збільшенні рівня утвореного NO поступово з прогресуванням захворювання. Зміни після

лікування комбінацією з дієтичною добавкою «Гастротоп» спостерігалися у вигляді зниження активності iNOS у пацієнтів з езофагітом ($p=0,006$).

Цитопротекторними властивостями володіє оксид азоту, синтезований конститутивними ізоформами NO-синтази, оскільки даний NO сприяє відновленню цілісності слизової стимулюючи синтез захисного слизу та бікарбонатів.

Наприклад, оксид азоту, що утворений впливом nNOS, є гальмівним нейромедіатором, відповідальним за розширення судин за рахунок нервової стимуляції гладкої мускулатури. NO, що виділяється при цьому, впливає на перистальтику і релаксацію НСС [9], що відноситься до провідних механізмів розвитку рефлюксу. Ми виявили, що у пацієнтів з ерозивною ГЕРХ активність nNOS була вищою майже у 2 рази ($p=0,01$) порівняно з групою практично здорових осіб, що вказує на надмірний закид кислого вмісту шлунку та пошкодження слизової оболонки стравоходу.

eNO-синтаза є ферментом, що зменшує тонус гладеньких м'язів, забезпечуючи вазодилатацію та захист епітелію. При обох ендоскопічних варіантах ГЕРХ показник активності eNOS був нижчим у 1,2 рази, ніж у групі контролю ($p=0,0005$ у групі з ерозивною формою, $p=0,0007$ – у групі з НЕРХ).

Підвищення рівня нітритів у сироватці крові в обстежених хворих із ГЕРХ вказує на активацію системи оксиду азоту. Ці зміни можна розглядати як індикатор оксидативного стресу та показник ступеня ураження слизової, особливо у пацієнтів з ерозивною формою ГЕРХ. Концентрація NO_2 при ерозивній формі ГЕРХ була вищою в 2,5 рази ($p<0,0001$), а при неерозивній формі – у 1,9 рази ($p<0,0001$) порівняно з групою контролю. Дані дослідження узгоджуються з результатами сучасних публікацій, які вказують на значущість NO-системи у механізмах ушкодження та захисту слизової стравоходу при кислотному рефлюксі [131].

Згідно з результатами мікроскопічного вивчення біоптатів слизової оболонки стравоходу, отриманих від пацієнтів обох груп, було зафіксовано відносне потовщення базального шару, зумовлене збільшенням кількості

шарів клітин. Гіперплазія базального шару клітин була виявлена у 15 (93,7%) досліджених з ерозивною формою та у 14 (87,5%) – з неерозивною формою ГЕРХ.

Також було встановлено подовження сполучнотканинних сосочків власної пластинки слизової оболонки у 14 (87,5 %) хворих з неерозивною та у 15 (93,7%) – з ерозивною формою захворювання. У переважній більшості ремодельованих сосочків спостерігалася запальна гіперемія судин із значним розширенням венул. В окремих судинах мікроциркуляторного русла також виявляли складж-феномен, що виражався склеюванням еритроцитів у вигляді «монетних стовпчиків» та скупченням лейкоцитів. У пацієнтів з ерозивною формою гастроезофагеальної рефлюксної хвороби були виявлені прояви вираженої гідропічної дистрофії. Типовим для рефлюкс-езофагіту було формування запального інфільтрату різної вираженості у підслизовому шарі та епітеліальному пласті слизової оболонки, який складався здебільшого з нейтрофілів та лімфоцитів.

Застосування комплексної терапії «ІПП + Гастротоп» зумовило більш виражену нормалізацію показників оксидативного стресу, ніж монотерапія ІПП, що проявлялося достовірним зниженням активності gNOS ($p=0,003$), iNOS ($p=0,006$), nNOS ($p=0,006$) та рівнів NO_2 ($p=0,001$).

Після лікування комплексом ІПП з ребаміпідом спостерігалось достовірне підвищення активності eNOS в обох групах ($p=0,002$ при ерозивній та $p=0,05$ при неерозивній ГЕРХ відповідно) – ознаку покращення ендотеліальної функції, що є важливим для регенерації слизової оболонки стравоходу при ерозивних ушкодженнях.

Зниження рівня нітритів у плазмі крові після лікування комплексом «пантопразол+ребаміпід» при ГЕРХ ($p=0,001$) та НЕРХ ($p=0,009$) свідчить про зменшення оксидативного стресу та зниження ризику пошкодження слизової оболонки стравоходу.

На вироблення NO впливає також аргіназа – фермент, що конкурує з NOS за аргінін. За наявності ГЕРХ активність аргінази може знижуватися, що

вважається адаптивним механізмом, який сприяє збільшенню концентрації оксиду азоту та активації процесів відновлення.

Достовірно зниження активності аргінази зафіксоване у групі хворих на ерозивну форму ГЕРХ: активність знижена у 1,4 рази ($p=0,01$) порівняно з практично здоровими особами, а у хворих з неерозивною формою – нижчою в 1,5 рази ($p=0,06$). У групі з ерозивною ГЕРХ після лікування із застосуванням Гастротопу та ІПП відмічалось підвищення активності аргінази ($p=0,004$), що свідчить про активацію процесів ангиогенезу, відновлення ендотеліальної функції та слизової оболонки стравоходу. Збільшення активності аргінази ($p=0,02$) після лікування із застосуванням ребаміпіду, на відміну від зниження її активності після монотерапії ІПП, свідчить про відновлення нормальної функції ендотелію та покращення кровопостачання слизової оболонки стравоходу. Нами зафіксовано підвищення захисних властивостей слизу: зниження концентрації ГАГ у 1,2 раза ($p<0,05$) у сироватці крові хворих та нормалізації морфологічної структури СО стравоходу порівняно із первинним обстеженням. Це дозволяє розглядати ребаміпід як засіб патогенетичної терапії, що сприяє відновленню слизової та нормалізації NO-залежної ланки запалення, про що також зазначають [99, 110, 187].

Включення протягом 30 днів до лікування пацієнтів молодого віку з ерозивною формою ГЕРХ дієтичної добавки «Гастротоп» на фоні стандартних доз ІПП (пантопразолу) сприяло послабленню вираженості симптомів рефлюксу у 1,4 раза ($p<0,05$) за GERD-Q, досягненню ендоскопічної ремісії у третини (33,3%) пацієнтів, покращенню якості життя в категорії «рольове функціонування, обумовлене емоційним станом» за опитувальником SF-36, а також зменшенню проявів оксидативного стресу: активність iNOS знизилась удвічі ($p<0,05$), nNOS – в 1,6 раза ($p<0,05$), вміст нітритів – у 2,4 раза ($p<0,05$) у сироватці крові пацієнтів. Паралельно спостерігалось підвищення резистентності слизової оболонки стравоходу, про що свідчить зменшення вмісту сіалових кислот у сироватці крові у 1,7 раза ($p<0,05$) та зниження концентрації ГАГ у 1,5 раза ($p<0,05$), що супроводжувалося зменшенням

гідропічної дистрофії та запалення з частковим відновленням епітелію у порівнянні з початковим обстеженням.

У групі, яка отримувала дієтичну добавку «Гастротоп» протягом місяця в терапії пацієнтів молодого віку з неерозивною формою ГЕРХ на тлі стандартних доз пантопразолу відмічалось зменшення тяжкості симптомів рефлюксу у 1,4 раза ($p < 0,05$) за GERD-Q, поліпшення якості життя пацієнтів у категорії «рольове функціонування, зумовлене емоційним станом» за шкалою SF-36, що супроводжувалося змінами у системі оксиду азоту: активність nNOS знизилася у 1,5 раза ($p < 0,05$), вміст нітритів – у 1,8 раза ($p < 0,05$), а активність аргінази збільшилась у 1,3 раза ($p < 0,05$) у сироватці крові. До того ж, відмічалось покращення захисних властивостей слизу, про що свідчило зниження вмісту сіалових кислот у 1,5 раза ($p < 0,05$) та концентрації ГАГ у 1,4 раза ($p < 0,05$), яка наблизилась до рівня цього показника у групі практично здорових як у групі з ерозивною ($p = 0,001$), так і з неерозивною ГЕРХ ($p = 0,001$), що може вказувати на активацію репаративних процесів слизової оболонки. Зниження цих показників після лікування, особливо виражене в групах, які отримували комбіновану терапію, свідчить про зменшення руйнування сполучної тканини та запуск процесів регенерації. Це підтверджує дані літератури про участь компонентів матрикса в ушкодженні слизової при ГЕРХ [133, 173].

Окрім цього, спостерігалось відновлення морфологічної структури епітеліального та підслизового шарів слизової оболонки стравоходу з мінімальною лімфоцитарною інфільтрацією у порівнянні з початковим обстеженням.

У групі, що додатково одержувала цитопротектор рослинного походження «Гастротоп» відмічались зниження концентрації нітритів, нормалізація рівня nNOS та стабілізація показників сполучнотканинного обміну.

Таким чином, проведене нами дослідження підтверджує мультифакторну природу ГЕРХ із визначальною роллю статевих, соматичних,

поведінкових та біохімічних факторів, а також демонструє ефективність комплексної терапії інгібіторів протонної помпи з цитопротектором, спрямованої не лише на зменшення кислотності, але й на відновлення ендотеліальної функції. Проведені дослідження підтверджують вплив комбінацій з цитопротекторними засобами на зменшення оксидативного стресу (знижуючи активність iNOS, nNOS, рівні NO₂), загоєння дефектів слизової оболонки (вірогідно стимулюючи секрецію бікарбонатів та захисного слизу), зокрема шляхом впливу на систему оксиду азоту, протизапальні властивості та покращення мікроциркуляції у стінці стравоходу (про що свідчить нормалізація активності аргінази).

Отже, схеми комбінованої терапії мають значення у лікуванні як ерозивної (за рахунок прискорення епітелізації уражень слизової), що зменшує ризик виникнення ускладнень, так і неерозивної форми ГЕРХ, оскільки багато пацієнтів можуть мати гіперчутливу слизову внаслідок тривалого подразнення і навіть нормалізація рН може не приносити полегшення, що узгоджується з даними досліджень [154].

Можна постановити, що ефективність дієтичної добавки "Гастротоп", створеної на основі рослинних компонентів, обумовлена її противиразковою, протизапальною та цитопротекторною активністю, що виражається у зменшенні запальних процесів і покращенні структури слизової стравоходу. Зокрема, ребаміпід демонструє виражений цитопротекторний вплив, поліпшує кровопостачання СО та прискорює проліферацію клітин, що в свою чергу, сприяє загоєнню пошкоджень та ерозій.

Таким чином, в результаті проведених нами досліджень вперше за допомогою власно розробленої анкети виявлено відмінності факторів ризику виникнення ерозивної та неерозивної форм гастроезофагеальної рефлюксної хвороби в осіб молодого віку.

Вперше у молодих осіб підтверджено взаємозв'язок між активністю індукцибельної синтази оксиду азоту та порушеннями резистентності

слизового бар'єру слизової оболонки стравоходу, а також структурними змінами сполучної тканини.

Поглиблено вивчено особливості морфологічних змін слизової оболонки стравоходу у пацієнтів з різними формами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби: незалежно від форми захворювання спостерігалось формування гіперплазії базального шару та видовження сполучнотканинних сосочків власної пластинки слизової оболонки стравоходу. Доведено, що ерозивна форма хвороби супроводжується розвитком явищ гідропічної дистрофії з формуванням запального інфільтрату в підслизовій основі та епітеліальному шарі слизової оболонки стравоходу.

Вперше продемонстровано, що використання ребаміпіду на тлі інгібітора протонної помпи у молодих людей з неерозивною формою гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби дозволяє зменшити вираженість симптомів рефлюксу з покращенням якості життя пацієнтів у категоріях "життєва активність" та "психічне здоров'я", а також впливає на ключові патогенетичні механізми захворювання, що супроводжуються нормалізацією морфологічної структури слизової оболонки стравоходу.

Отримані результати обґрунтовують доцільність застосування цитопротектору рослинного походження "Гастротоп" у комбінації з інгібітором протонної помпи у пацієнтів з ерозивною формою гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, що сприяло не лише зниженню тяжкості симптомів рефлюксу, зменшенню проявів оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції та покращенню захисних властивостей слизової оболонки стравоходу, а і досягненню ендоскопічної ремісії зі зменшенням явищ гідропічної дистрофії, запальної інфільтрації та частковою регенерацією епітелію.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукової задачі, що полягає у підвищенні ефективності лікування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби в осіб молодого віку на підставі вивчення факторів ризику і патогенетичних механізмів розвитку, ендоскопічних і морфологічних змін слизової оболонки стравоходу.

1. До факторів ризику розвитку симптомів ГЕРХ належать наявність надмірної маси тіла та ожиріння (для ерозивної форми $\chi^2=25,08$; $p<0,0001$; для неерозивної форми $\chi^2=11,35$; $p=0,0008$), сімейний статус «одружений/одружена» та проживання із партнером (для ерозивної форми $\chi^2=5,21$; $p=0,02$); для неерозивної форми $\chi^2=8,77$; $p=0,003$), порушення режиму харчування із пропусками прийому їжі (для ерозивної форми $\chi^2=4,53$; $p=0,03$; для неерозивної форми $\chi^2=6,53$; $p=0,01$), включення до харчового раціону хлібобулочних виробів (для ерозивної форми $\chi^2=46,81$; $p<0,0001$; для неерозивної форми $\chi^2=55,99$; $p<0,0001$), соусів та підсилювачів смаку (для ерозивної форми $\chi^2=10,26$; $p=0,001$; для неерозивної форми $\chi^2=5,14$; $p=0,02$), вживання кави натще (для ерозивної форми $\chi^2=5,51$; $p=0,02$; для неерозивної форми $\chi^2=4,0$; $p=0,05$), солодоців (для ерозивної форми $\chi^2=51,51$; $p<0,0001$; для неерозивної форми $\chi^2=37,24$; $p<0,0001$). Звичка робити часті перекуси та вживання фаст-фуду (шаурми, бургерів) призводять до зростання ризику виникнення ерозивної форми гастроезофагеальної рефлюксної хвороби ($\chi^2=4,69$; $p=0,02$ та $\chi^2=12,34$; $p=0,0004$ відповідно).

2. За шкалою GERD-Q тяжкість симптомів рефлюксу у пацієнтів із ерозивною та неерозивною формами ГЕРХ достовірно не відрізнялась і склала $8,24\pm 2,92$ та $8,41\pm 2,99$ бали відповідно ($p>0,05$). Виникнення симптомів рефлюксу призводило до порушення якості життя пацієнтів молодого віку із ерозивною та неерозивною формою захворювання у категоріях «фізичне функціонування» у 1,2 раза ($p<0,0001$ та $p<0,0001$ відповідно) та «рольове

функціонування, зумовлене фізичним станом» у 1,8 ($p<0,0001$) та 1,4 рази ($p<0,0001$) відповідно порівняно з практично здоровими особами.

3. У патогенезі ГЕРХ важливу роль відіграють порушення системи оксиду азоту, які характеризуються у хворих з ерозивною та неерозивною формами зростанням у сироватці крові активності gNOS у 2 та 1,9 рази відповідно ($p<0,05$), iNOS – у 2,5 та 2,3 рази ($p<0,05$) та вмісту NO_2 – у 2,5 та 1,9 рази відповідно ($p<0,05$), за одночасного зниження активності eNOS у сироватці крові пацієнтів обох груп у 1,2 рази ($p<0,05$) відносно показників практично здорових осіб, що свідчить про розвиток оксидативного стресу та ендотеліальної дисфункції. На фоні ерозивної форми ГЕРХ у сироватці крові хворих спостерігалось зниження активності аргінази у 1,4 рази ($p<0,05$) та підвищення активності pNOS у 2 рази порівняно із нормою ($p<0,05$).

4. Розвиток ерозивної та неерозивної форм ГЕРХ супроводжувався порушеннями обміну сполучної тканини зі зростанням концентрації L-оксипроліну у сироватці крові у 1,5 та 1,8 рази відповідно ($p<0,05$) та зниженням резистентності слизової оболонки стравоходу за рахунок підвищення вмісту сіалових кислот у 2 і 2,1 рази відповідно ($p<0,05$) та глікозаміногліканів у 1,7 рази ($p<0,05$) порівняно з нормою.

5. За даними мікроскопічного дослідження біоптатів слизової оболонки стравоходу, гіперплазія базального шару клітин та видовження сполучнотканинних сосочків власної пластинки СО спостерігалась у 14 (87,5 %) обстежених з неерозивною формою та у 15 (93,7 %) – з ерозивною формою ГЕРХ. На фоні ерозивної форми ГЕРХ зафіксовані явища вираженої гідропічної дистрофії із формуванням різного ступеня вираженості запального інфільтрату в підслизовій основі та епітеліальному пласті слизової оболонки, котрий складався переважно з нейтрофілів та лімфоцитів.

6. За умов застосування комбінації ІПП пантопразолу у стандартних дозах та ребаміпіду впродовж 30 днів у хворих молодого віку на ерозивну форму ГЕРХ спостерігалось зниження ступеню тяжкості симптомів рефлюксу у 1,4 рази ($p<0,05$) за GERD-Q, досягнення ендоскопічної ремісії у 26,7%

пацієнтів з покращенням якості їх життя у категорії «рольове функціонування, зумовлене емоційним станом» за SF-36, що супроводжувалось зменшенням вираженості ендотеліальної дисфункції (активність eNOS у сироватці крові зросла у 1,8 раза ($p<0,05$)), активності оксидативного стресу (вміст нітритів у сироватці крові зменшився у 2,6 раза ($p<0,05$)), підвищенням резистентності слизової оболонки стравоходу (концентрація ГАГ у сироватці крові зменшилась у 1,4 раза ($p<0,05$)), морфофункціональними змінами СО стравоходу зі зниженням її інфільтрації, досягненням повної регенерації епітелію та зникненням мікроерозій порівняно із первинним обстеженням.

7. У пацієнтів молодого віку із неерозивною формою ГЕРХ призначення ІПП пантопразолу у стандартних дозах та ребаміпіду впродовж 30 днів приводило до зменшення ступеню тяжкості симптомів рефлюксу у 1,3 раза ($p<0,05$) за GERD-Q, що супроводжувалось покращенням якості життя пацієнтів у категорії «життєва активність» та «психічне здоров'я» за SF-36 та стану системи оксиду азоту (зростання активності eNOS у 1,4 раза ($p<0,05$), аргінази – у 1,1 раза ($p<0,05$), зниження активності nNOS – у 1,4 раза ($p<0,05$), вмісту нітритів – у 1,9 раза ($p<0,05$) у сироватці крові), підвищенням захисних властивостей слизу (зниження концентрації ГАГ у 1,2 раза ($p<0,05$) у сироватці крові) та нормалізації морфологічної структури СО стравоходу порівняно із первинним обстеженням.

8. Включення впродовж 30 днів до складу раціону пацієнтів молодого віку із ерозивною формою ГЕРХ дієтичної добавки «Гастротоп» на фоні стандартних доз ІПП пантопразолу дозволило знизити ступінь тяжкості симптомів рефлюксу у 1,4 раза ($p<0,05$) за GERD-Q, досягти ендоскопічної ремісії у 33,3% хворих, покращити якість життя пацієнтів у категорії «рольове функціонування, зумовлене емоційним станом» за SF-36, зменшити прояви оксидативного стресу (активність iNOS знижувалась у 2 рази ($p<0,05$), nNOS – у 1,6 раза ($p<0,05$), вмісту нітритів – у 2,4 раза ($p<0,05$) у сироватці крові хворих), підвищити резистентність слизового бар'єру стравоходу (зниженню вмісту у сироватці крові сіалових кислот у 1,7 раза ($p<0,05$) та концентрації

ГАГ у 1,5 раза ($p < 0,05$)), що супроводжувалось зменшенням явищ гідропічної дистрофії та запальної інфільтрації із частковою регенерацією епітелію порівняно з даними до лікування.

9. За умов включення впродовж 30 днів дієтичної добавки «Гастротоп» до складу раціону пацієнтів молодого віку із неерозивною формою ГЕРХ, які отримували ІПП (пантопразол) у стандартних дозах, спостерігалось зменшення ступеню тяжкості симптомів рефлюксу у 1,4 раза ($p < 0,05$) за GERD-Q, покращення якості життя пацієнтів у категорії «рольове функціонування, зумовлене емоційним станом» за SF-36, що супроводжувалось змінами системи оксиду азоту (активність nNOS знижувалась у 1,5 раза ($p < 0,05$), вміст нітритів – у 1,8 раза ($p < 0,05$), активність аргінази зросла у 1,3 раза ($p < 0,05$) у сироватці крові), покращенням захисних властивостей слизу (вміст сіалових кислот знизився у 1,5 раза ($p < 0,05$), а концентрація ГАГ зменшилась у 1,4 раза ($p < 0,05$) у сироватці крові) та відновленням морфологічної структури епітеліального та підслизового шару СО стравоходу із мінімальною лімфоцитарною інфільтрацією порівняно із первинним обстеженням.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою підвищення ефективності діагностики факторів ризику розвитку симптомів рефлюксу і розробки індивідуальних рекомендацій корекції складу харчового раціону, харчових звичок та способу життя доцільно застосовувати при обстеженні хворих з підозрою на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу анкету «Оцінка характеру харчування та особливостей способу життя у пацієнтів з печією».

2. Хворим із ерозивною формою ГЕРХ з метою підвищення ефективності терапії ІПП рекомендовано додатково призначати препарат цитопротекторної дії ребаміпід перорально 100 мг 3 рази на добу за 30 хвилин до їди впродовж 30 днів.

3. Хворим із неерозивною формою ГЕРХ з метою підвищення ефективності базисної терапії ІПП доцільно включати до складу харчового раціону дієтичну добавку рослинного походження «Гастротоп» 4 рази на день: по 1 жувальній таблетці через 15-20 хвилин після основних прийомів їди та 1 жувальній таблетці перед сном впродовж 30-ти днів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Акімов О, Костенко В, винахідники; Українська медична стоматологічна академія, власник; Спосіб визначення загальної аргіназної активності в гомогенаті м'яких тканин. Україна, патент на корисну модель UA № 111874. 2016 Лис 25.
2. Бекетова Г, Мощич О. Фактори ризику формування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби й ерозивних уражень стравоходу у підлітків. Здоров'я дитини. 2025; 19 (8): 501–509. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.19.8.2024.1775>
3. Беркало Л, Бобович О, Боброва Н [та ін.]; під ред. І. П. Кайдашева. Стандартна методика визначення загального білку в сироватці крові за біуретовою реакцією. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині. Полтава: Полімет, 2003: 83-86.
4. Городницька І, Маслова Г, Скрипник І. Анкета «Оцінка характеру харчування та особливостей способу життя у пацієнтів з печією». Свідоцтво про реєстрацію права на твір №130948 – 29.10.2024.
5. Дослідження STEPS: поширеність факторів ризику неінфекційних захворювань в Україні у 2019 році. Копенгаген, Європейське регіональне бюро ВООЗ. 2020.
6. Журавльова Л, Бондар-Келеберда О. Клінічні особливості пацієнтів із гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою на тлі цукрового діабету 2 типу залежно від наявності ожиріння. Сучасна гастроентерологія. 2023; 6 (134): 27–33.
7. Журавльова Л, Філоненко М. ГЕРХ в осіб з метаболічним синдромом: особливості перебігу та сучасні підходи до лікування. Сучасна гастроентерологія. 2018; 4 (102): 90–95.
8. Звягінцева Т, Чернобай А. Медикаментозно-індукований езофагіт: патогенетичні механізми розвитку та сучасні підходи до лікування.

- Сучасна гастроентерологія. 2021; 3: 36 - 42. <http://doi.org/10.30978/MG-2021-3-36>.
9. Каширцева О, Новохатня А, Хоменко Л, Опарін О, Опаріна Т. Ендотеліальна дисфункція та гастроезофагеальна рефлюксна хвороба: дослідження спільних патогенетичних механізмів та шляхів корекції. Клінічна та профілактична медицина. 2024; 2(32): 75-82. <https://doi.org/10.31612/2616-4868.2.2024.10>.
 10. Клінічна настанова, заснована на доказах «Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба». Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України. 2017.
 11. Князькова І. Пантопразол у клінічній практиці. Здоров'я України 21 сторіччя. 2020; 16 (485): 62.
 12. Корда М, Олещук О, Черноmidз А. Роль системи оксиду азоту у функціонуванні органів шлунково-кишкового тракту: монографія. Тернопіль: ТНМУ, 2021; 46-49.
 13. Лях О. Можливості корекції дисбалансу цитокінів та ендотеліальної дисфункції у хворих на ХОЗЛ із поєднаною ГЕРХ. Науковий вісник Ужгородського університету: серія: Медицина. Ужгород: ПП "Ліра", 2021; 49–52.
 14. Матушак М, Горошко О, Захарчук О, Ежнед М, Сахацька І, Костишин Л, Михайлюк Н, Драчук В. Клініко-економічний аналіз стану фармацевтичного забезпечення хворих на гастроезофагеальну рефлюксну хворобу на тлі хронічного гастриту. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020; 3(25): 312-318. doi: 10.26693/jmbs05.03.312
 15. Наказ МОЗ України від 31.10.2013 № 943 “Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гастроезофагеальній рефлюксній хворобі”.
 16. Опарін О, Каширцева О. Характеристика психосоматичних розладів у хворих на гастроезофагеальну рефлюксну хворобу з супутнім ожирінням.

- Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. 2022; 2: 91-95. doi: 15407/internalmed2022.02.091
- 17.Опарін О, Каширцева О. Оптимізація лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби з супутнім ожирінням: нові підходи та перспективи. Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. 2023; 2: 18-23. <http://doi.org/10.15407/internalmed2023.02.018>
- 18.Опарін О, Федченко Ю, Благовещенська А, Хоменко Л, Новохатня А, Опаріна Т та ін. Патофізіологічні та біохімічно-молекулярні концепції коморбідного перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та ожиріння в осіб молодого віку. Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. 2024. 2: 70-80. <https://doi.org/10.15407/internalmed2024.02.070>.
- 19.Палій І, Заїка С, Ксенчин О, Скічко Н. Діагностичні можливості опитувальника GerdQ на основі результатів добового езофаго-імпеданс-рН-моніторингу. Терапевтика. 2021; 2: 21-29. DOI: <https://doi.org/10.31793/2709-7404.2021.2-2.21>.
- 20.Пасієшвілі Т. Вплив морфологічних змін слизової оболонки стравоходу при гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі на показники антиоксидантної системи у студентів з автоімунним тиреоїдитом. Сучасна гастроентерологія. 2021; 1: 12-16. <http://doi.org/10.30978/MG-2021-1-12>
- 21.Рева Т, Рева В, Трефаненко І, Шумко Г, Гайдичук В. Варіанти перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби залежно від виду рефлюксу. Український журнал медицини, біології та спорту. 2022; 7: 171-176. [10.26693/jmbs07.01.171](https://doi.org/10.26693/jmbs07.01.171).
- 22.Семенова Н, Опарін О. Вплив психосоматичних розладів на загострення гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби з супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень у пацієнтів молодого віку. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2023; 3: 156–159. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2023.v.i3.13884>.

- 23.Семенова Н, Опаріна Т. Оцінка ефективності комбінованого лікування у пацієнтів з коморбідним перебігом ХОЗЛ та ГЕРХ. Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. 2023; 2: 80-83. <http://doi.org/10.15407/internalmed2023.02.080>
- 24.Сергієнко О, Опарін О. Функціональна диспепсія (за матеріалами європейських настанов). Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. 2023; 1: 4-10. doi: 10.15407/internalmed2023.01.004
- 25.Сірчак Є. Клінічна ефективність урсодезоксихолевої кислоти в комплексному лікуванні хворих на ожиріння й гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу. Гастроентерологія. 2021; 52(4): 207–215. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.52.4.2018.154140>.
- 26.Скрипник І, Городницька І, Маслова Г, Филенко Б. Оптимізація лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби в осіб молодого віку: роль та місце ребаміпиду. Гастроентерологія. 2025; 59(1): 16–22. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.59.1.2025.657>
- 27.Скрипник І, Городницька І, Маслова Г. Вплив харчових звичок на формування та перебіг варіантів гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби в осіб молодого віку. Сучасна гастроентерологія. 2025; 1: 14-21. <http://doi.org/10.30978/MG-2025-1-14>.
- 28.Скрипник І, Маслова Г, Городницька І, Савченко Л. Цитопротекція при гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі та перспективи використання засобів цитопротекторної дії. Сучасна гастроентерологія. 2023; 4: 52-59. <http://doi.org/10.30978/MG-2023-4-52.4>.
- 29.Скрипник ІМ. Цитопротекторна терапія в сучасній гастроентерології: роль та місце ребаміпиду. Сучасна гастроентерологія. 2020; 1(111): 55–61. <http://doi.org/10.30978/MG-2020-1-55>.
- 30.Ткач С, Кузенко Ю. Сучасні погляди на різні фенотипи гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Сучасна гастроентерологія. 2020; 3: 82-90. <http://doi.org/10.30978/MG-2020-3-82>.

- 31.Шараев П, Пишков В, Соловьева Н, Широкова Т, Соловьева Т, Зворыгина Н. Метод определения гликозаминогликанов в биологических жидкостях. Лаб. Дело. 1987; 5: 330-332.
- 32.Шупер В, Шупер С, Рикова Ю, Трефаненко І, Шумко Г. Оптимізація діагностики респіраторних есктраезофагеальних симптомів гастроезофагеальної рефлюксної хвороби. Український журнал медицини, біології та спорту. 2019; 5(21): 249-255. 10.26693/jmbs04.05.249.
- 33.Щербиніна М, Соловійова Н, Патратій М. Сучасні уявлення про стан епітеліального бар'єра стравоходу при гастроезофагеальній рефлюксій хворобі та можливості корекції за допомогою альгінатів. Сучасна гастроентерологія. 2021; 4: 13-20. <http://doi.org/10.30978/MG-2021-4-13>.
- 34.Щербиніна М, Соловійова Н. Стратегія захисту цілісності слизової оболонки стравоходу в лікуванні гастроезофагеальної рефлюксної хвороби. Сучасна гастроентерологія. 2020; 1: 46-52. <http://doi.org/10.30978/MG-2020-1-46>.
- 35.Яранцева Н, Опаріна Т, Новохатня А. Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба: сучасні уявлення про патогенез, діагностику та лікування. Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. 2023; 1: 78-87. doi: 10.15407/internalmed2023.01.078
- 36.Яхницька М. Особливості клінічного перебігу гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у львівському регіоні. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2020; (1): 195–201. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2019.v0.i1.10074>
- 37.Ahmed H, Yousef A, El-Kurdy R, Murad M, Abdelwahab S, Shiba H. Psychological factors, lifestyle habits, and their association with gastroesophageal reflux disease among Egyptian university students: A cross-sectional study. Medicine (Baltimore). 2024 Nov 22;103(47): e40477. doi: 10.1097/MD.00000000000040477. PMID: 39809207; PMCID: PMC11596765.
- 38.Ahmed S, Jamil S, Shaikh H, Abbasi M. Effects of lifestyle factors on the symptoms of gastro esophageal reflux disease: a cross-sectional study in a

- Pakistani population. *Pak J Med Sci.* 2020 Jan-Feb;36(2):115-120. doi: 10.12669/pjms.36.2.1371. PMID: 32063943; PMCID: PMC6994865.
39. Akbaş E, Gözde Ü. Can tissue nitric oxide synthesis 2 (iNOS) levels play a role in the pathophysiology of reflux esophagitis? *Medical Science and Discovery.* 2021; 8 (7): 423-27. <https://doi.org/10.36472/msd.v8i7.576>.
 40. Akimov O, Kostenko V. Functioning of nitric oxide cycle in gastric mucosa of rats under excessive combined intake of sodium nitrate and fluoride. *Ukr Biochem J.* 2016;88(6):70-5. doi: 10.15407/ubj88.06.070.
 41. Akimov O, Mischenko A, Kostenko V. Influence of combined nitrate and fluoride intoxication on connective tissue disorders in rats gastric mucosa. *Arch Balkan Med Union.* 2019; 54(3): 417-22. doi: 10.31688/ABMU.2019.54.3.03.
 42. Alecci U, Bonina F, Bonina A, Rizza L, Inferrera S, Mannucci C, Calapai G. Efficacy and Safety of a Natural Remedy for the Treatment of Gastroesophageal Reflux: A Double-Blinded Randomized-Controlled Study. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2016; 2016: 2581461. doi: 10.1155/2016/2581461. Epub 2016 Oct 12. PMID: 27818697; PMCID: PMC5080480.
 43. AL-Frejat Z, Martini N, Esper A, Al-Frejat D, Younes S, Hanna M. GERD: Latest update on acid-suppressant drugs. *Current Research in Pharmacology and Drug Discovery.* 2024; 7: 1-7, ISSN 2590-2571. <https://doi.org/10.1016/j.crphar.2024.100198>.
 44. Alshammari SA, Alabdulkareem AM, Aloqeely KM, Alhumud MI, Alghufaily SA, Al-Dossare YI, et.al The Determinants of the Quality of Life of Gastroesophageal Reflux Disease Patients Attending King Saud University Medical City. *Cureus.* 2020 Aug 1;12(8): e9505. doi: 10.7759/cureus.9505.
 45. Alves Júnior EB, de Oliviera Formiga R, de Lima Serafim CA, et al. estragole prevents gastric ulcers via cytoprotective, antioxidant and immunoregulatory mechanisms in animal models. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2020; 130: 110578. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110578.

46. Alzahrani M, Alamri F; Alshahrani H; Alshahrani, Ali M.; Mohammed, Ali M.; Saif, Rayan A.; Alqarni, Saeed A.; Godhaif, Naif A.; Al Mudawi, Abdulrahman Abdullah M. Factors influencing the quality of life of GERD patients in the Aseer Region, Saudi Arabia. *Journal of Family Medicine and Primary Care* 12(12):p3217-3221, December 2023. |DOI:10.4103/jfmprc.jfmprc_620_23
47. Ang D, Lee YY, Clarke JO, Lynch K, Guillaume A, Onyimba F, Kamal A, Gyawali CP. Diagnosis of gastroesophageal reflux: an update on current and emerging modalities. *Ann N Y Acad Sci.* 2020 Dec;1481(1):154-169. doi: 10.1111/nyas.14369. Epub 2020 May 19. PMID: 32428279.
48. Antunes C, Aleem A, Curtis SA. Gastroesophageal Reflux Disease (Archived). 2023 Jul 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 28722967.
49. Argyrou A, Legaki E, Koutserimpas C, Gazouli M, Papaconstantinou I, Gkiokas G, Karamanolis G. Risk factors for gastroesophageal reflux disease and analysis of genetic contributors. *World J Clin Cases.* 2018; 6: 176–182. doi: 10.12998/wjcc.v6.i8.176.
50. ASGE Standards of Practice Committee, Desai M, Ruan W, Thosani NC, Amaris M, Scott JS, Saeed A, Abu Dayyeh B, Canto MI, Abidi W, Alipour O, Amateau SK, Cosgrove N, Elhanafi SE, Forbes N, Kohli DR, Kwon RS, Fujii-Lau LL, Machicado JD, Marya NB, Ngamruengphong S, Pawa S, Sheth SG, Thiruvengadam NR, Qumseya BJ; ASGE Standards of Practice Committee Chair. American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on the diagnosis and management of GERD: summary and recommendations. *Gastrointest Endosc.* 2025 Feb;101(2):267-284. doi: 10.1016/j.gie.2024.10.008. Epub 2024 Dec 17. PMID: 39692638.
51. Azami M, Salamati M, Ranjbar R, Sahebkar A. The association between metabolic syndrome and erosive esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *EXCLI J.* 2021 Nov 8; 20: 1532-1543. doi: 10.17179/excli2021-4282. PMID: 34924903; PMCID: PMC8678055.

52. Babajide A, Ortin A, Wei C, Mufson L, Duarte CS. Transition cliffs for young adults with anxiety and depression: is integrated mental health care a solution? *J Behav Health Serv Res.* 2020 Apr;47(2):275-292. doi: 10.1007/s11414-019-09670-8. PMID: 31428923; PMCID: PMC7028507.
53. Badgery H, Chong L, Iich E, Huang Q, Georgy SR, Wang D, Read M. Recent insights into the biology of Barrett's esophagus. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2020; 1481: 198–209. doi: 10.1111/nyas.14432.
54. Bai P, Bano S, Kumar S, Sachdev P, Ali A, Dembra P, Bachani P, Shahid S, Jamil A, Rizwan A. Gastroesophageal reflux disease in the young population and its correlation with anxiety and depression. *Cureus.* 2021 May 28;13(5): e15289. doi: 10.7759/cureus.15289. PMID: 34194886; PMCID: PMC8236209.
55. Baklola M, Terra M, Badr A, Fahmy FM, Elshabrawy E, Hawas Y, Abdel-Hady D, El-Gilany AH. Prevalence of gastro-oesophageal reflux disease, and its associated risk factors among medical students: a nation-based cross-sectional study. *BMC Gastroenterol.* 2023 Aug 7;23(1):269. doi: 10.1186/s12876-023-02899-w.
56. Bandyopadhyay S, Verma P, Samajdar S, Das S. Vonoprazan causes symptomatic improvement in non-erosive gastroesophageal reflux disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2024, 48, 102373.
57. Basha KMF, Vaishnav BT, Sharma P, Thakkar N, Kartheek M. Clinical and endoscopic study of dyspepsia in overweight and obese patients. *J Family Med Prim Care.* 2022 Aug;11(8):4798-4804. doi: 10.4103/jfmprc.jfmprc_182_22. Epub 2022 Aug 30. PMID: 36352959; PMCID: PMC9638681.
58. Belenichev I, Popazova O, Bukhtiyarova N, Savchenko D, Oksenysh V, Kamyshnyi O. Modulating nitric oxide: implications for cytotoxicity and cytoprotection. *Antioxidants.* 2024; 13(5): 504. <https://doi.org/10.3390/antiox13050504>
59. Belete M, Tesfaye W, Akalu Y *et al.* Gastroesophageal reflux disease symptoms and associated factors among university students in Amhara region, Ethiopia,

- 2021: a cross-sectional study. *BMC Gastroenterol.* 2023; 23: 130. <https://doi.org/10.1186/s12876-023-02758-8>
60. Ben Saad A, Dalel B, Rjeibi I, Smida A, Ncib S, Zouari N, Zourgui L. Phytochemical, antioxidant and protective effect of cactus cladodes extract against lithium-induced liver injury in rats. *Pharmaceutical biology.* 2016; 55 (1), 516–525. <https://doi.org/10.1080/13880209.2016.1255976>.
 61. Bhatia S, Gupta DK, Vennalaganti P. Epidemiology of gastroesophageal reflux in Asia. In: Sharma P, Bhatia S, Goh K. *The rise of acid reflux in Asia.* New Delhi: Springer, 2018; 13-26.
 62. Blevins CH, Dierkhising RA, Geno DM, Johnson ML, Vela MF, Ravi K, Iyer PG, Katzka D. Obesity and GERD impair esophageal epithelial permeability through 2 distinct mechanisms. *Neurogastroenterol. Motil.* 2018;30:e13403. doi: 10.1111/nmo.13403.
 63. Boulton K, Dettmar P. A narrative review of the prevalence of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Annals of Esophagus, North America*, 5, mar. 2021. <https://aoe.amegroups.org/article/view/6041>.
 64. Chan M, Pouw RE. Risk-stratification models for Barrett’s esophagus: will we get to the perfect classifier? *Gastrointest. Endosc.* 2022; 95: 1123–1125. doi: 10.1016/j.gie.2022.02.028.
 65. Chen C, Gong X, Yang X, Shang X, Du Q, Liao Q, Xie R, Chen Y and Xu J: The roles of estrogen and estrogen receptors in gastrointestinal disease (Review). *Oncol Lett* 18: 5673-5680, 2019.
 66. Chen JW, Vela MF, Peterson KA, Carlson DA. AGA Clinical practice update on the diagnosis and management of extraesophageal gastroesophageal reflux disease: expert review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023 Jun; 21(6): 1414-1421.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2023.01.040. Epub 2023 Apr 14. PMID: 37061897.
 67. Chen Y, Sun X, Fan W, Yu J, Wang P, Liu D, Song M, Liu S, Zuo X, Zhang R, Hou Y, Han S, Li Y, Zhang J, Li X, Ke M, Fang X. Differences in dietary and lifestyle triggers between non-erosive reflux disease and reflux esophagitis-a

- multicenter cross-sectional survey in China. *Nutrients*. 2023 Jul 31;15(15):3400. doi: 10.3390/nu15153400. PMID: 37571337; PMCID: PMC10421098.
- 68.Chhabra P, Ingole N. Gastroesophageal Reflux Disease (GERD): highlighting diagnosis, treatment, and lifestyle changes. *Cureus*. 2022 Aug 29;14(8): e28563. doi: 10.7759/cureus.28563. PMID: 36185857; PMCID: PMC9517688.
- 69.Choe J, Joo M, Kim H, Lee B, Kim JH, Yeon J, Park J, Kim J, Byun K, Bak Y. Foods inducing typical gastroesophageal reflux disease symptoms in Korea. *Journal of neurogastroenterology and motility*. 2017. 23. 10.5056/jnm16122.
- 70.Ciprandi G, Passali D, Damiani V, Mezzedimi C, Bellussi LM, Passali GC; Laryngopharyngeal Reflux Study Group: R. Albera, M. De Vincentiis, C.A. Leone, N. Lombardo, A. Marzetti, G. Motta, G. Panetti, M. Piemonte, P. Ruscito, F. Scasso. Laryngopharyngeal reflux management in clinical practice. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2021 Jan-Feb;35(1 Suppl. 2): 55-59. doi: 10.23812/21-1supp2-11. PMID: 33982540.
- 71.Das A, Jain A, Goel A, Prajapati I, Khan R. Efficacy of Rebamipide Therapy in Aphthous Ulcers: A Prospective Study. 2024; 16(1): 817-820.
- 72.Davis TA, Gyawali CP. Refractory gastroesophageal reflux disease: diagnosis and management. *J Neurogastroenterol Motil*. 2024 Jan 30; 30(1):17-28. doi: 10.5056/jnm23145. PMID: 38173155; PMCID: PMC10774805.
- 73.Delshad SD, Almario CV, Chey WD, Spiegel BMR. Prevalence of gastroesophageal reflux disease and proton pump inhibitor-refractory symptoms. *Gastroenterology*. 2020 Apr; 158(5): 1250-1261. e2. doi: 10.1053/j.gastro.2019.12.014. Epub 2019 Dec 19. PMID: 31866243; PMCID: PMC7103516.
- 74.Eken E, Estores DS, Cicali EJ, Wiisanen KK, Johnson JA. A Pharmacogenetics-Based Approach to Managing Gastroesophageal Reflux Disease: Current Perspectives and Future Steps. *Pharmgenomics Pers Med*. 2023 Jun 23; 16: 645-664. doi: 10.2147/PGPM.S371994. PMID: 37383676; PMCID: PMC10296543.

75. Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, *et al.* Global prevalence and risk factors for gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut* 2018; 67:430-440.
76. Fernando I, Schmidt KA, Cromer G, Burhans MS, Kuzma JN, Hagman DK, Utzschneider KM, Holte S, Kraft J, Vaughan TL, Kratz M. The impact of low-fat and full-fat dairy foods on symptoms of gastroesophageal reflux disease: an exploratory analysis based on a randomized controlled trial. *Eur J Nutr.* 2022 Aug; 61(5): 2815-2823. <http://doi.org/10.1007/s00394-022-02855-6>. Epub 2022 Mar 16. PMID: 35294608.
77. Frazzoni L, Frazzoni M, de Bortoli N, Tolone S, Martinucci I, Fuccio L, Savarino V, Savarino E. Critical appraisal of Rome IV criteria: hypersensitive esophagus does belong to gastroesophageal reflux disease spectrum. *Ann Gastroenterol.* 2018; 31:1–7. doi: 10.20524/aog.2017.0199.
78. Gardner JD. The relationship between esophageal acidity and symptom frequency in symptomatic nonerosive gastroesophageal reflux disease. *Physiol Rep.* 2022 Aug;10(16): e15442. doi: 10.14814/phy2.15442. PMID: 36029198; PMCID: PMC9419155.
79. Gąsiorowska A. Protection and regeneration of esophageal, pharyngeal, and laryngeal mucosa as a major element in therapy of patients with esophageal and extraesophageal reflux symptoms. *Otolaryngol Pol.* 2020 Aug 21;74 (4):40-45. <http://doi.org/10.5604/01.3001.0014.3614>. PMID: 32909960.
80. Gi HS, Hyuk L. Chemopreventive effect of rebamipide against gastric cancer in patients who undergo endoscopic resection for early gastric neoplasms: a nationwide claims study. *Digestion* 21 November 2019; 100 (4): 221–228. <https://doi.org/10.1159/000495288>
81. Gong Y, Zeng Q, Yan Y, Han C, Zheng Y. Association between lifestyle and gastroesophageal reflux disease questionnaire scores: a cross-sectional study of 37 442 chinese adults. *Gastroenterol Res Pract.* 2019 Nov 16; 5753813. doi: 10.1155/2019/5753813. PMID: 31827505; PMCID: PMC6885245.

82. Gorczyca R, Pardak P, Pękala A, Filip R. Impact of gastroesophageal reflux disease on the quality of life of Polish patients. *World Journal of Clinical Cases*. 7. 2019. 1421-1429. 10.12998/wjcc.v7.i12.1421.
83. Gorodnytska I, Skrypnyk I, Maslova G. Characteristics of disorders of the quality of life of young patients depending on the variant of the course of gastroesophageal reflux disease. *World of Medicine and Biology*. 2023; 1(83): 37-42. 10.26724/2079-8334-2023-1-83-37-42.
84. Gorodnytska I, Skrypnyk I, Maslova G. Dynamics of changes in nitrogen oxide derivatives in young patients with gastroesophageal reflux disease. *World of Medicine and Biology*. 2025; 1(91): 37-41.
85. Gorodnytska I, Skrypnyk I, Maslova G. The effect of complex treatment with the use of a cytoprotector of plant origin on the indicators of the nitric oxide system and connective tissue metabolism in young patients with gastroesophageal reflux disease with *Helicobacter pylori*-unassociated status. *Bulletin of Problems Biology and Medicine*. 2025; 1(176): 183-194.
86. Gunasinghe D, Gunawardhana C, Halahakoon S, Haneeka A, Hanim N, Hapuarachchi C, Rathish D. Prevalence, associated factors and medication for symptoms related to gastroesophageal reflux disease among 1114 private-tuition students of Anuradhapura, Sri Lanka. *BMC Gastroenterol*. 2020 Feb 27;20(1):45. <http://doi.org/10.1186/s12876-020-01193-3>. PMID: 32103731; PMCID: PMC7045578.
87. Gyawali C, Sonu I, Becker L, Sarosiek J. The esophageal mucosal barrier in health and disease: mucosal pathophysiology and protective mechanisms. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2020. 1482. 10.1111/nyas.14521.
88. Gyawali CP, Yadlapati R, Fass R, Katzka D, Pandolfino J, Savarino E, Sifrim D, Spechler S, Zerbib F, Fox MR, Bhatia S, de Bortoli N, Cho YK, Cisternas D, Chen CL, Cock C, Hani A, Remes Troche JM, Xiao Y, Vaezi MF, Roman S. Updates to the modern diagnosis of GERD: Lyon consensus 2.0. *Gut*. 2024 Jan 5;73(2):361-371. doi: 10.1136/gutjnl-2023-330616. PMID: 37734911; PMCID: PMC10846564.

89. Gyawali, C. Prakash et al. Management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2018; 154, 2: 302 – 318. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.07.049>
90. Hamdan A, Hawkshaw M, Sataloff R. Laryngopharyngeal reflux: the impact of obesity. *World Journal of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery*. 2025: 1-11. 10.1002/wjo2.70010.
91. Han D, Zhang C. The oxidative damage and inflammation mechanisms in GERD-induced Barrett's esophagus. *Front. Cell Dev. Biol.* 2022; 10: 885537. doi: 10.3389/fcell.2022.885537.
92. Hays R, Sherbourne C, Mazel R. User's manual for medical outcomes study (MOS) core measures of health-related quality of life. RAND Corporation, MR-162-RC (available at www.rand.org).
93. Herdiana Y. Functional food in relation to gastroesophageal reflux disease (GERD). *Nutrients*. 2023 Aug 15;15(16):3583. doi: 10.3390/nu15163583. PMID: 37630773; PMCID: PMC10458865.
94. Heuser S, Li J, Pudewell S, Lobue A, L, Z, Cortese-Krott M. Biochemistry, pharmacology and in vivo function of arginases. *Pharmacological Reviews*. 2024. 77. PHARMREV-AR. 10.1124/pharmrev.124.001271.
95. Houda M, Mohammed A, Asmae L, Mounia Y, Nordin A, Dafr B, Mohammed A, Adil I, Ihsane M. The impact of gastroesophageal reflux on the quality of life: about a series of 100 patients at fez university hospital. *Open Journal of Gastroenterology*. 2019; 9: 99-108. 10.4236/ojgas.2019.96012.
96. Idrizaj E, Traini C, Vannucchi MG, Baccari MC. Nitric oxide: from gastric motility to gastric dysmotility. *Int J Mol Sci*. 2021 Sep 16; 22(18): 9990. doi: 10.3390/ijms22189990. PMID: 34576155; PMCID: PMC8470306.
97. Jamshed S, Bhagavathula A, Zeeshan Qadar SM, Alauddin U, Shamim S, Hasan S. Cost-effective analysis of proton pump inhibitors in long-term management of gastroesophageal reflux disease: a narrative review. *Hospital Pharmacy*. 2020; 55(5): 292-305. doi:10.1177/0018578719893378.

98. Jiang D, Zhuang Q, Jia X, Chen S, Tan N, Zhang M, Xiao Y. Current complementary and alternative therapy for gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2023. doi: 10.1093/gastro/goad057.
99. Kak M. Rebamipide in gastric mucosal protection and healing: an Asian perspective. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2025 Mar 5; 16(1): 101753. doi: 10.4292/wjgpt.v16.i1.101753. PMID: 40094150; PMCID: PMC11907339.
100. Karimian M, Nourmohammadi H, Salamati M, Hafezi Ahmadi MR, Kazemi F, Azami M. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Iran: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2020; 20: 297. doi: 10.1186/s12876-020-01417-6.
101. Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, Greer KB, Yadlapati R, Spechler SJ. ACG clinical guideline for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2022 Jan 1;117(1):27-56. doi: 10.14309/ajg.0000000000001538. PMID: 34807007; PMCID: PMC8754510.
102. Keshteli AH, Shaabani P, Tabibian SR, Saneei P, Esmailzadeh A, Adibi P. The relationship between fruit and vegetable intake with gastroesophageal reflux disease in Iranian adults. *J Res Med Sci*. 2017 Nov 28; 22: 125. doi: 10.4103/jrms.JRMS_283_17. PMID: 29259636; PMCID: PMC5721491.
103. Khémiri I, Bitri L. Effectiveness of *Opuntia ficus indica* L. Inermis seed oil in the protection and the healing of experimentally induced gastric mucosa ulcer. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2019: 1568720. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/1568720>.
104. Kim GH. It Is time to meet the challenges of the changing epidemiology of gastroesophageal reflux disease. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. 2018; 24: 507-509. 10.5056/jnm18152.

105. Kim KJ, Lee BS. Central obesity as a risk factor for non-erosive reflux disease. *Yonsei Med J.* 2017 Jul; 58(4): 743-748. doi: 10.3349/ymj.2017.58.4.743. PMID: 28540986; PMCID: PMC5447104.
106. Kim S, Jung K, Lim J, Kim T, Choe A, Tae C, Shim N, Moon C, Kim E, Jung A. Gender specific differences in prevalence and risk factors for gastro-esophageal reflux disease. 2019. *Journal of Korean Medical Science*, 34(21): e158. <https://doi.org/10.3346/jkms.2019.34.e158>
107. Koyyada A. Long-term use of proton pump inhibitors as a risk factor for various adverse manifestations. *Therapie.* 2021 Jan-Feb; 76(1): 13-21. doi: 10.1016/j.therap.2020.06.019. Epub 2020 Jul 9. PMID: 32718584.
108. Kurin M, Shibli F, Kitayama Y. *et al.* Sorting out the relationship between gastroesophageal reflux disease and sleep. *Curr Gastroenterol Rep.* 2021; 23: 15. <https://doi.org/10.1007/s11894-021-00815-4>
109. Labenz J, Schoppmann S. Improving treatment of people with gastro-esophageal reflux disease refractory to proton pump inhibitors. *Communications Medicine*, 2024; 4(1): 1-8. <https://doi.org/10.1038/s43856-024-00632-6>
110. Lee MY, Lee S, Heo KN, Kim WY, Jung SH, Ah YM, Lee JY. Rebamipide as a potential alternative gastroprotective agent to proton pump inhibitor in elderly chronic nonsteroidal anti-inflammatory drug users without risk factors. *Int J Gen Med.* 2022; 15: 2835-2845 <https://doi.org/10.2147/IJGM.S353098>
111. Li T, Gonzalez-Gil A, Awol A, Ackerman S, Orsburn B, Schnaar R. Sialylated keratan sulfates on MUC5B are siglec-8 ligands in the human esophagus. *Glycobiology.* 2024 Aug 30; 34(10): cwae065. doi: 10.1093/glycob/cwae065.
112. Liang TY, Deng RM, Li X, Xu X, Chen G. The role of nitric oxide in peptic ulcer: a narrative review. *Med Gas Res.* 2021 Jan-Mar; 11(1): 42-45. doi: 10.4103/2045-9912.310059.

113. Lin S, Li H, Fang X. Esophageal motor dysfunctions in gastroesophageal reflux disease and therapeutic perspectives. *J Neurogastroenterol Motil.* 2019 Oct 30; 25(4): 499-507. doi: 10.5056/jnm19081. PMID: 31587540; PMCID: PMC6786454.
114. Liu YX, Yang WT, Li Y. Different effects of 24 dietary intakes on gastroesophageal reflux disease: a mendelian randomization. *World J Clin Cases.* 2024; May 16;12(14):2370-2381. doi: 10.12998/wjcc.v12.i14.2370.
115. Ma SD, Patel V, Yadlapati R. Factors that impact day-to-day esophageal acid reflux variability and its diagnostic significance for gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci.* 2022 Jul; 67(7): 2730-2738. doi: 10.1007/s10620-022-07496-7. Epub 2022 Apr 19. PMID: 35441274; PMCID: PMC9377569.
116. Madrigal-Santillán E, Portillo-Reyes J, Madrigal-Bujaidar E, Sánchez-Gutiérrez M, Izquierdo-Vega J, Izquierdo-Vega J, et al. *Opuntia* spp. in human health: a comprehensive summary on its pharmacological, therapeutic and preventive properties. Part 2. *Plants.* 2022; 11: 2333. DOI: <https://doi.org/10.3390/plants11182333>.
117. Maideen NM. Adverse effects associated with long-term use of proton pump inhibitors. *Chonnam Med J.* 2023 May; 59(2): 115-127.
118. Malfa GA, Di Giacomo C, Cardia L, Sorbara EE, Mannucci C, Calapai G. A standardized extract of *Opuntia ficus-indica* (L.) Mill and *Olea europaea* L. improves gastrointestinal discomfort: a double-blinded randomized-controlled study. *Phytotherapy Research.* 2021; 35: 3756-3768. <https://doi.org/10.1002/ptr.7074>
119. Marabotto E, Pasta A, Calabrese F, Ribolsi M, Mari A, Savarino V, Savarino EV. The clinical spectrum of gastroesophageal reflux disease: facts and fictions. *Visc Med.* 2024 Oct;40(5):242-249. doi: 10.1159/000536583. Epub 2024 Mar 13. PMID: 39398395; PMCID: PMC11466451.
120. Maret-Ouda J, Markar SR, Lagergren J. Gastroesophageal reflux disease: a review. *JAMA.* 2020 Dec 22; 324(24): 2536-2547. doi: 10.1001/jama.2020.21360. PMID: 33351048.

121. Mari A, Na'amnih W, Ghantous L. et al. Quality of life and severity of symptoms among patients with various degrees of reflux esophagitis: a prospective study. *Sci Rep.* 2023; 13: 13970. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-41332-w>
122. Mehta RS, Nguyen LH, Ma W, Staller K, Song M, Chan AT. Association of diet and lifestyle with the risk of gastroesophageal reflux disease symptoms in US women. *JAMA Intern Med.* 2021 Apr 1; 181(4): 552-554. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.7238. PMID: 33393976; PMCID: PMC7783590.
123. Mirjalili, F, Darand M, Fallah-Aliabadi S. et al. Adherence to global diet quality score in relation to gastroesophageal reflux disease and flatulence in Iranian adults. *BMC Public Health.* 2025; 25: 834-842. <https://doi.org/10.1186/s12889-025-21934-x>
124. Mittal R, Vaezi MF. Esophageal motility disorders and gastroesophageal reflux disease. *N Engl J Med.* 2020; 383:1961-72. <http://doi.org/10.1056/NEJMra2000328>.
125. Mohammad S, Chandio B, Soomro AA, Lakho S, Ali Z, Ali Soomro Z, Shaukat F. Depression and anxiety in patients with gastroesophageal reflux disorder with and without chest pain. *Cureus.* 2019 Nov 8; 11(11): e6103. doi: 10.7759/cureus.6103.
126. Mou WL, Feng MY, Hu LH. Eradication of *Helicobacter pylori* infections and GERD: a systematic review and meta-analysis. *Turk J Gastroenterol.* 2020 Dec; 31(12): 853-859. doi: 10.5152/tjg.2020.19699. PMID: 33625997; PMCID: PMC7928256.
127. Mousavi S, Hashemi S, Behbudi G, Mazraedoost S, Omidifar N, Gholami A, et al. A Review on health benefits of *Malva sylvestris* L. Nutritional compounds for metabolites, antioxidants, and anti-inflammatory, anticancer, and antimicrobial applications. *Evid based complement alternat med.* 2021; 2021:5548404. DOI: 10.1155/2021/5548404.

128. Mykytenko AO, Akimov OYe, Yeroshenko GA, Neporada KS. Influence of transcription factor κ B on remodeling of extracellular matrix of rat liver under conditions of chronic alcohol intoxication. *World of Medicine and Biology*. 2022; 18(80): 214-217. doi: 10.26724/2079-8334-2022-2-80-214-217.
129. Nabi Z, Karyampudi A, Reddy N. Refractory gastroesophageal reflux disease: pathophysiology, diagnosis, and management. *European Medical Journal Gastroenterology*. 2019; 8. 10.33590/emjgastroenterol/10314735.
130. Nadgauda, Samir & Raut, Ragini & Shaikh, Nilofer. Homeopathic management of gastroesophageal reflux disease (GERD): evidence based case report. *Journal of Neonatal Surgery*. 2025; 14: 174-179.
131. Nejat Pish-Kenari F, Qujeq D, Maghsoudi H. Some of the effective factors in the pathogenesis of gastro-oesophageal reflux disease. *J Cell Mol Med*. 2018 Dec; 22(12): 6401-6404. doi: 10.1111/jcmm.13939
132. Newberry C, Lynch K. The role of diet in the development and management of gastroesophageal reflux disease: why we feel the burn. *J Thorac Dis*. 2019. <http://doi.org/10.21037/jtd.2019.06.42>.
133. Nikolenko O, Korzh O. The study of fibroblast growth factor-2, sulfated glycosaminoglycans and oxyproline with mitral valve prolapse in combination with type 1 diabetes mellitus. *Eureka: Health Sciences*, 2021; (2): 9-15. <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2021.001653>.
134. Nirwan JS, Hasan SS, Babar ZU, Conway BR, Ghori MU. Global prevalence and risk factors of gastro-oesophageal reflux disease (gord): systematic review with meta-analysis. *Sci Rep*. 2020 Apr 2; 10(1): 5814. <http://doi.org/10.1038/s41598-020-62795-1>. PMID: 32242117; PMCID: PMC7118109.
135. Norder Grusell E, Mjörnheim AC, Finizia C, Ruth M, Bergquist H. The diagnostic value of GerdQ in subjects with atypical symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol*. 2018 Oct-Nov; 53 (10-

- 11):1165-1170. doi: 10.1080/00365521.2018.1503708. Epub 2018 Oct 24. PMID: 30353750.
136. Oparin A, Titkova A, Stepanchenko K, Tseluyko V, Kochuieva M, Korzh O. Gastroesophageal reflux disease in patients with various comorbidal pathology. *ScienceRise: Medical Science*. 2020; 6(39): 10-14. 10.15587/2519-4798.2020.220010.
 137. Osyodlo G, Bychkova S, Katerenchuk I, Seliuk M, Kazmirchuk A. Current issues in diagnosing the respiratory manifestation of gastroesophageal reflux disease. *World of medicine and biology*. 2021; 1 (75): 119–124. Doi: 10.26724/2079-8334-2021-1-75-119-124
 138. Özenoğlu A, Anul N, Özçelikçi B. The relationship of gastroesophageal reflux with nutritional habits and mental disorders. *Human Nutrition & Metabolism*. 2023;33. <https://doi.org/10.1016/j.hnm.2023.200203>.
 139. Pan J, Cen L, Chen W, Yu C, Li Y, Shen Z. Alcohol consumption and the risk of gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. *Alcohol* . 2019 Jan 1; 54(1): 62-69. doi: 10.1093/alcalc/agy063. PMID: 30184159.
 140. Parasher A, Ranjan K. The prevalence of gastroesophageal reflux disease and its association with various risk factors in a tertiary care centre in West Bengal. *Int J Res Med Sci*. 2021; 9:780.
 141. Patel A, Yadlapati R. Diagnosis and management of refractory gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2021 Jul; 17(7): 305-315. PMID: 34602892; PMCID: PMC8475250.
 142. Patel D, Fass R, Vaezi M. Untangling nonerosive reflux disease from functional heartburn. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jul; 19(7): 1314-1326. doi: 10.1016/j.cgh.2020.03.057. Epub 2020 Apr 1. PMID: 32246998.
 143. Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, Jensen ET, Kim HP, Egberg MD, Lund JL, Moon AM, Pate V, Barnes EL, Schlusser CL, Baron TH, Shaheen NJ, Sandler RS. Burden and cost of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the united states: update 2021. *Gastroenterology*. 2022 Feb; 162(2): 621-644. doi:

- 10.1053/j.gastro.2021.10.017. Epub 2021 Oct 19. PMID: 34678215; PMCID: PMC10756322.
144. Pellegatta G, Mangiavillano B, Semeraro R, Auriemma F, Carlan E, Fugazza A, Vespa E, Repici A. The effect of hyaluronic acid and chondroitin sulphate-based medical device combined with acid suppression in the treatment of atypical symptoms in gastroesophageal reflux disease. *J Clin Med*. 2022 Mar 29; 11(7): 1890. doi: 10.3390/jcm11071890. PMID: 35407497; PMCID: PMC9000081.
145. Plate J, Bove M, Larsson HM, et al. Expression of inducible nitric oxide synthase, nitrotyrosine, eosinophilic peroxidase, eotaxin-3, and galectin-3 in patients with gastroesophageal reflux disease, eosinophilic esophagitis, and in healthy controls: a semiquantitative image analysis of 3,3'-diaminobenzidine-stained esophageal biopsies. *Dis Esophagus*. 2024; 37(9): doae034. doi:10.1093/dote/doae034
146. Plehhova K, Wray J, Aluko P, Sutton S, McArdle J, Dawson A, Coyle C, Stevens RM. Prescribing practices for proton pump inhibitors among primary care physicians in England: an evaluation. *BJGP Open*. 2025 Apr 8; BJGPO.2024.0059. doi: 10.3399/BJGPO.2024.0059. Epub ahead of print. PMID: 39313319.
147. Quach DT, Pham QTT, Tran TLT, Vu NTH, Le QD, Nguyen DTN, Dang NLB, Le HM, Le NQ. Clinical characteristics and risk factors of gastroesophageal reflux disease in Vietnamese patients with upper gastrointestinal symptoms undergoing esophagogastroduodenoscopy. *JGH Open*. 2021 Mar 26;5(5):580-584. doi: 10.1002/jgh3.12536. PMID: 34013058; PMCID: PMC8114995.
148. Randhawa MA, Khan SA, Naseer A, Baqai MT. Non-Pharmacological approach for the management of gastroesophageal reflux disease. *Pak J Med Sci*. 2024 Jan-Feb; 40(3Part-II): 549-551. doi: 10.12669/pjms.40.3.7291. PMID: 38356802; PMCID: PMC10862460.

149. Rasool MF, Sarwar R, Arshad MS, Imran I, Saeed H, Majeed A, Akbar M, Chaudhry MO, Rehman AU, Ashraf W, Ahmad T, Badoghaish W, Alqahtani F. Assessing the frequency and risk factors associated with gastroesophageal reflux disease (GERD) in Southern Punjab, Pakistan. *Risk Manag Healthc Policy*. 2021 Nov 12; 14: 4619-4625. doi: 10.2147/RMHP.S335142. PMID: 34803413; PMCID: PMC8594896.
150. Renaldi K. The role of gerd questionnaire (GERD-Q) for reflux esophagitis. *The Indonesian J Gastroenterology, Hepatology, and Digestive Endoscopy*. 2020; 21: 169-170. 10.24871/2132020169-170.
151. Rengarajan A, Pomarat M, Zerbib F, Gyawali CP. Overlap of functional heartburn and reflux hypersensitivity with proven gastroesophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2021 Jun; 33(6): e14056. doi: 10.1111/nmo.14056. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33300667.
152. Ribolsi M, Savarino E. Towards a better diagnosis of gastro esophageal reflux disease. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2023; 17(10): 999–1010. <https://doi.org/10.1080/17474124.2023.2267435>
153. Rieder F, Biancani P, Harnett K, Yerian L, Falk G.W. Inflammatory mediators in gastroesophageal reflux disease: Impact on esophageal motility, fibrosis, and carcinogenesis. *Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol*. 2010; 298: G571–G581. doi: 10.1152/ajpgi.00454.2009.
154. Sadafi S, Azizi A, Pasdar Y, Shakiba E, Darbandi M. Risk factors for gastroesophageal reflux disease: a population-based study. *BMC Gastroenterol*. 2024 Feb 5; 24(1): 64. doi: 10.1186/s12876-024-03143-9.
155. Sami S, Ragunath K. The Los Angeles Classification of Gastroesophageal Reflux Disease, *Video Journal and Encyclopedia of GI Endoscopy*. 2013; 1(1): 103-104. doi.org/10.1016/S2212-0971(13)70046-3.
156. Sanders KM, Ward SM. Nitric oxide and its role as a non-adrenergic, non-cholinergic inhibitory neurotransmitter in the gastrointestinal tract. *Br J Pharmacol*. 2019 Jan; 176(2): 212-227. doi: 10.1111/bph.14459. Epub 2018 Sep 3. PMID: 30063800; PMCID: PMC6295421.

157. Savarino E, Marabotto E, Savarino V. Recent insights on functional heartburn and reflux hypersensitivity. *Curr Opin Gastroenterol*. 2022 Jul 1;38(4):417-422. doi: 10.1097/MOG.0000000000000846. PMID: 35762702; PMCID: PMC10810351.
158. Savarino V, Marabotto E, Zentilin P, Demarzo MG, de Bortoli N, Savarino E. Pharmacological Management of Gastro-Esophageal Reflux Disease: An Update of the State-of-the-Art. *Drug Des Devel Ther*. 2021 Apr 19; 15: 1609-1621. doi: 10.2147/DDDT.S306371. PMID: 33907381; PMCID: PMC8064680.
159. Sawada A, Sifrim D, Fujiwara Y. Esophageal reflux hypersensitivity: a comprehensive review. *Gut Liver*. 2023; 17: 831–842. doi: 10.5009/gnl220373.
160. Schneider-Stickler, Berit. Extraesophageal GERD and management. 2021. 10.1007/978-3-030-53751-7_6.
161. Serafim C, Araruna ME, Júnior EA, Diniz M, Hiruma-Lima C, Batista L. A review of the role of flavonoids in peptic ulcer (2010-2020). *Molecules*. 2020 Nov 20; 25(22): 5431. doi: 10.3390/molecules25225431. PMID: 33233494; PMCID: PMC7699562.
162. Shaqran TM, Ismaeel MM, Alnuaman AA, Al Ahmad FA, Albalawi GA, Almubarak JN, AlHarbi RS, Alaqidi RS, AlAli YA, Alfawaz KS, Daghriri AA. Epidemiology, causes, and management of gastro-esophageal reflux disease: a systematic review. *Cureus*. 2023 Oct 21; 15(10): e47420. doi: 10.7759/cureus.47420. PMID: 38022211; PMCID: PMC10658748.
163. Sharma A, Sharma PK, Puri P. Prevalence and the risk factors of gastro-esophageal reflux disease in medical students. *Med J Armed Forces India*. 2018 Jul; 74(3): 250-254. doi: 10.1016/j.mjafi.2017.08.005. Epub 2017 Oct 7. PMID: 30093768; PMCID: PMC6081271.
164. Silva M, Albuquerque T, Pereira P, Ramalho R, Vicente F, Oliveira M, Costa H. *Opuntia ficus-indica* (L.) mill.: a multi-benefit potential to be exploited. *Molecules*, 2021; 26(4), 951. <https://doi.org/10.3390/molecules26040951>.
165. Simadibrata, D. M, Lesmana E, Fass R. A systematic review and meta-analysis of the efficacy of vonoprazan for proton pump inhibitor-resistant

- gastroesophageal reflux disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2024; 39: 796–805. <https://doi.org/10.1111/jgh.16475>.
166. Sokolovskaya OM, Tan MW, Wolan DW. Sialic acid diversity in the human gut: molecular impacts and tools for future discovery. *Current Opinion in Structural Biology*. 2022; 75: 102397. doi: 10.1016/j.sbi.2022.102397.
 167. Spence AD, Busby J, Murchie P, Kunzmann AT, McMenamin ÚC, Coleman HG, Johnston BT, O'Rourke MA, Murray LJ, Iversen L, Lee AJ, Cardwell CR. Medications that relax the lower oesophageal sphincter and risk of oesophageal cancer: An analysis of two independent population-based databases. *Int J Cancer*. 2018; 143: 22–31. doi: 10.1002/ijc.31293.
 168. Spigarelli R, Calabrese C, Spisni E, Vinciguerra S, Saracino I, Dussias N, Filippone E, Valerii M. Palmitoylethanolamide (PEA) for prevention of gastroesophageal inflammation: insights from in vitro models. *Life*. 2024; 14(10): 1221. <https://doi.org/10.3390/life14101221>.
 169. Stuehr DJ, Haque MM. Nitric oxide synthase enzymology in the 20 years after the Nobel Prize. *Br J Pharmacol*. 2019 Jan; 176(2): 177-188. doi: 10.1111/bph.14533. Epub 2018 Dec 9. PMID: 30402946; PMCID: PMC6295403.
 170. Tajibaeva F. Optimization of therapeutic management for heartburn. *Gaceta Médica de Caracas*. 2024; 132: 910-924. 10.47307/GMC.2024.132.4.5.
 171. Taraszewska A. Risk factors for gastroesophageal reflux disease symptoms related to lifestyle and diet. *Rocz Panstw Zakl Hig*. 2021; 72(1): 21-28. doi: 10.32394/rpzh.2021.0145.
 172. Thabane L, Cambon L, Potvin L, Pommier J, Kivits J, Minary L, Nour K, Blaise P, Charlesworth J, Alla F; Discussion Panel. Population health intervention research: what is the place for pilot studies? *Trials*. 2019 May 30; 20(1): 309-314. doi: 10.1186/s13063-019-3422-4. PMID: 31146768; PMCID: PMC6543677.
 173. Traserra S, Cuerda H, Vallejo A, Segarra S, Sabata R, Jimenez M. Gastroprotective effects of oral glycosaminoglycans with sodium alginate in an

- indomethacin-induced gastric injury model in rats. *Veterinary Sciences*. 2023; 10(12): 667. <https://doi.org/10.3390/vetsci10120667>
174. Trudgill NJ, Sifrim D, Sweis R, Fullard M, Basu K, McCord M, Booth M, Hayman J, Boeckxstaens G, Johnston BT, Ager N, De Caestecker J. British Society of Gastroenterology guidelines for oesophageal manometry and oesophageal reflux monitoring. *Gut*. 2019; 68: 1731–1750. doi: 10.1136/gutjnl-2018-318115.
 175. Upadhyay R, Soni NK, Kotamkar AA, et al. High dose pantoprazole for gastroesophageal reflux disease: need, evidence, guidelines and our experience. *Euroasian J Hepato-Gastroenterol* 2024; 14(1): 86–91.
 176. Ustaoglu A, Sawada A, Lee C, Lei WY, Chen CL, Hackett R, Sifrim D, Peiris M, Woodland P. Heartburn sensation in nonerosive reflux disease: pattern of superficial sensory nerves expressing TRPV1 and epithelial cells expressing ASIC3 receptors. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2021 May 1;320(5):G804-G815. doi: 10.1152/ajpgi.00013.2021. Epub 2021 Mar 3. PMID: 33655767.
 177. Wallace JL. Nitric oxide in the gastrointestinal tract: opportunities for drug development. *Br J Pharmacol*. 2019 Jan;176(2):147-154. doi: 10.1111/bph.14527.
 178. Wickramasinghe N, Devanarayana NM. Insight into global burden of gastroesophageal reflux disease: Understanding its reach and impact. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2025;16(1):97918. doi:10.4292/wjgpt.v16.i1.97918
 179. Wickramasinghe N, Thuraisingham A, Jayalath A, Wickramasinghe D, Samarasekara N, Yazaki E, Devanarayana NM. The association between symptoms of gastroesophageal reflux disease and perceived stress: A countrywide study of Sri Lanka. *PLoS One*. 2023;18:e0294135. doi: 10.1371/journal.pone.0294135.

180. Witarto AP, Witarto BS, Pramudito SL, Ratri LC, Wairooy NAP, Konstantin T, Putra AJE, Wungu CDK, Mufida AZ, Gusnanto A. Risk factors and 26-years worldwide prevalence of endoscopic erosive esophagitis from 1997 to 2022: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2023 Sep 14;13(1):15249. doi: 10.1038/s41598-023-42636-7. PMID: 37709957; PMCID: PMC10502104.
181. Wolanin I. Do the benefits outweigh the risks? Potential dangers associated with long-term therapy of proton pump inhibitors. *Journal of Education, Health and Sport.* 2023; 26(1): 63–80. doi: 10.12775/JEHS.2023.26.01.008.
182. Xiang AH, Martinez MP, Chow T, et al. Depression and anxiety among us children and young adults. *JAMA Netw Open.* 2024; 7(10): e2436906. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.36906
183. Xiang X, Palasuberniam P, Pare R. The role of estrogen across multiple disease mechanisms. *Curr Issues Mol Biol.* 2024 Jul 29; 46(8): 8170-8196. doi: 10.3390/cimb46080483. PMID: 39194700; PMCID: PMC11352819.
184. Yadlapati, Rena et al. Postprandial high-resolution impedance manometry identifies mechanisms of nonresponse to proton pump inhibitors. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2018; 16 (2): 211 - 218.
185. Yamamichi N, Fukuda S, Watanabe K, Kubota D, Takahashi Y, Watanabe Y, Adachi K, Ishimura N, Koike T, Sugawara H, Asanuma K, Abe Y, Kon T, Ihara E, Haraguchi K, Otsuka Y, Yoshimura R, Iwaya Y, Okamura T, Manabe N, Horiuchi A, Matsumoto M, Onochi K, Takahashi S, Yoshida T, Shimodaira Y, Iijima K. Cancer risk by length of Barrett's esophagus in Japanese population: a nationwide multicenter retrospective cohort study. *J Gastroenterol.* 2024 Oct; 59(10): 887-895. doi: 10.1007/s00535-024-02139-2. PMID: 39150527.
186. Yamasaki T, Hemond C, Eisa M, Ganocy S, Fass R. The changing epidemiology of gastroesophageal reflux disease: are patients getting younger? *J Neurogastroenterol Motil.* 2018 Oct; 24(4): 559-569. PMID: 30347935. PMCID: PMC6175565. doi: 10.5056/jnm18140.
187. Yan B, Lu Z, Ge Z, Liu S, Guo X, Tian D, Yang Y, Li X, Gong W, Liu Z, Liu M, Zhou B, Zhao K, Pan F, Yang J, Yang Y. A multicenter, randomized,

- controlled trial of rebamipide plus lansoprazole for the treatment of postendoscopic submucosal dissection ulcers. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019 Jan; 10(1): e00008. doi: 10.14309/ctg.0000000000000008. PMID: 30702488; PMCID: PMC6369969.
188. Yang Y, Lin JR, Li YQ, Wei YS, Duan ZJ. Effect of body weight and obesity on esophageal function. *Physiol Res*. 2023 Aug 31; 72(4): 525-537. doi: 10.33549/physiolres.935067. PMID: 37795895; PMCID: PMC10634559.
 189. Yu C, Wang T, Gao Y, Jiao Y, Jiang H, Bian Y, Wang W, Lin H, Xin L, Wang L. Association between physical activity and risk of gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. *J Sport Health Sci*. 2024 Sep; 13(5): 687-698. doi: 10.1016/j.jshs.2024.03.007. Epub 2024 Mar 27. PMID: 38552714; PMCID: PMC11282378.
 190. Yuan LZ, Yi P, Wang GS, Tan SY, Huang GM, Qi LZ, Jia Y, Wang F. Lifestyle intervention for gastroesophageal reflux disease: a national multicenter survey of lifestyle factor effects on gastroesophageal reflux disease in China. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019 Sep. doi: 10.1177/1756284819877788.
 191. Zaika S, Paliy I, Chernobrovyi V, Ksenchyn O. The study and comparative analysis of GerdQ and GSRS Questionnaires on gastroesophageal reflux disease diagnostics. *Prz Gastroenterol*. 2020; 15(4): 323–329. doi: 10.5114/pg.2020.101561.
 192. Zamani M, Alizadeh-Tabari S, Chan WW, Talley NJ. Association between anxiety/depression and gastroesophageal reflux: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2023 Dec 1;118(12):2133-2143. doi: 10.14309/ajg.0000000000002411. Epub 2023 Jul 19. PMID: 37463429.
 193. Zamani M, Alizadeh-Tabari S, Hasanpour AH, Eusebi LH, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: association of *Helicobacter pylori* infection with gastro-oesophageal reflux and its complications. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021 Oct; 54(8): 988-998. doi: 10.1111/apt.16585. Epub 2021 Aug 26. PMID: 34437710.

194. Zhang D, Liu S, Li Z, Wang R. Global, regional and national burden of gastroesophageal reflux disease, 1990-2019: update from the GBD 2019 study. *Ann Med*. 2022 Dec; 54(1): 1372-1384. doi: 10.1080/07853890.2022.2074535. PMID: 35579516; PMCID: PMC9122392.
195. Zhang M, Hou ZK, Huang ZB, Chen XL, Liu FB. Dietary and lifestyle factors related to gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Ther Clin Risk Manag*. 2021 Apr 15; 17: 305-323. doi: 10.2147/TCRM.S296680. PMID: 33883899; PMCID: PMC8055252.
196. Zhao T, Liu F, Li Y. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on esophageal motility, esophageal acid exposure, and gastroesophageal reflux disease symptoms. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023 Mar 8; 13: 1082620. doi: 10.3389/fcimb.2023.1082620. PMID: 36968099; PMCID: PMC10031050.
197. Zhao Y, Li Y, Hu J, Wang X, Ren M, Lu G, Lu X, Zhang D, He S. The effect of *Helicobacter pylori* eradication in patients with gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Dig Dis*. 2020; 38(4): 261-268. doi: 10.1159/000504086. PMID: 32396919.
198. Zheng Zh, Shang Y, Wang N, Liu X, Xin Ch. Current advancement on the dynamic mechanism of gastroesophageal reflux disease. *Int J Biol Sci*. 2021 Oct 3; 17(15): 4154–4164. doi: 10.7150/ijbs.65066.

ДОДАТКИ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор КНП СОР «Сумська обласна клінічна лікарня»

В.В. Горюх
2023/р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження** «Оцінка фізичного і психічного компонентів якості життя у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу молодого віку»
2. **Ким запроваджено, адреса, виконавці** кафедра внутрішньої медицини №1 Полтавський державний медичний університет 36011, Полтава, вул. Шевченка, 23 д.мед.н., проф. Скрипник І.М., д.мед.н., проф. Маслова Г.С., Городницька І.М.
3. **Джерело інформації:**
Городницька І., Скрипник І., Маслова Г. Особливості порушень якості життя пацієнтів молодого віку в залежності від варіанту перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. // Світ медицини та біології. – 2023. – № 1 (83). – С. 37–42. doi: 10.26724/2079-8334-2023-1-83-37-42
4. **Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)**
Гастроентерологічне відділення КНП СОР «Сумська обласна клінічна лікарня»
Дата початку впровадження 15.05.2023р.
Загальна кількість спостережень 20
5. **Результати застосування методу за період з 15.05.2023р. по 29.03.2024р.**
Позитивні (к-ть спостережень) 20
Не визначені 0
Негативні 0
6. **Ефективність впровадження:** додаткове використання опитувальника SF-36 до стандартного протоколу обстеження хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу молодого віку з метою вивчення показників фізичного і психічного компонентів якості життя дозволяє розробити персоніфіковані лікувальні комплекси.
7. **Зауваження, пропозиції.**

/Відповідальна за впровадження
завідувачка гастроентерологічного відділення

 М.В. Прокопішук

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Генеральний директор КНП «Обласна
клінічна лікарня Івано-Франківської
обласної ради»



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження** «Оцінка фізичного і психічного компонентів якості життя у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу молодого віку»
2. **Ким запроваджено, адреса, виконавці** кафедра внутрішньої медицини №1 Полтавський державний медичний університет 36011, Полтава, вул. Шевченка, 23 д.мед.н., проф. Скрипник І.М., д.мед.н., проф. Маслова Г.С., Городницька І.М.
3. **Джерело інформації:**
Городницька І, Скрипник І, Маслова Г. Особливості порушень якості життя пацієнтів молодого віку в залежності від варіанту перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. // Світ медицини та біології. – 2023. – № 1 (83). – С. 37–42. doi: 10.26724/2079-8334-2023-1-83-37-42
4. **Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)**
Гастроентерологічне відділення КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради»
Дата початку впровадження 05 квітня 2023 р.
Загальна кількість спостережень 30
5. **Результати застосування методу за період з 05.04.2023 р. по 04.11.2024 р.**
Позитивні (к-ть спостережень) 30
Не визначені 0
Негативні 0
6. **Ефективність впровадження:** вивчення показників фізичного і психічного компонентів якості життя з використанням опитувальника SF-36 у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу молодого віку дозволяє розробити персоналізовані лікувальні комплекси.
7. **Зауваження, пропозиції.**

Відповідальний за впровадження
Завідувачка гастроентерологічного відділення

 О.П. Романів

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Медичний директор ОКНП «Чернівецька
обласна клінічна лікарня»

Ольга СНИГУРЯК

2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження** «Оцінка фізичного і психічного компонентів якості життя у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу молодого віку»
2. **Ким запроваджено, адреса, виконавці** кафедра внутрішньої медицини №1
Полтавський державний медичний університет 36011, Полтава, вул. Шевченка, 23
д.мед.н., проф. Скрипник І.М., д.мед.н., проф. Маслова Г.С., Городницька І.М.
3. **Джерело інформації:**
Городницька І, Скрипник І, Маслова Г. Особливості порушень якості життя пацієнтів молодого віку в залежності від варіанту перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. // Світ медицини та біології. – 2023. – № 1 (83). – С. 37–42.
doi: 10.26724/2079-8334-2023-1-83-37-42
4. **Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)**
Гастроентерологічне відділення ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги»
Дата початку впровадження 09.10.2023 р.
Загальна кількість спостережень 32
5. **Результати застосування методу за період з 09.10.2023 р. по 06.12.2024 р.**
Позитивні (к-ть спостережень) 32
Не визначені 0
Негативні 0
6. **Ефективність впровадження:** вивчення показників фізичного і психічного компонентів якості життя з використанням опитувальника SF-36 у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу молодого віку дозволяє розробити персоналізовані лікувальні комплекси.
7. **Зауваження, пропозиції.**

Відповідальна за впровадження
Завідувач гастроентерологічного відділення,
к.мед.н.

Оксана ЗЛОТАР

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Заступник головного лікаря з медичної частини
КП «Полтавська обласна клінічна лікарня імені М.В.Скляфосовського Полтавської обласної ради»



Т.А. ВОРОШИЛОВА

2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва впровадження** «Оцінка фізичного і психічного компонентів якості життя у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу молодого віку»
- Ким запроваджено, адреса, виконавці** кафедра внутрішньої медицини №1 Полтавський державний медичний університет 36011, Полтава, вул. Шевченка, 23 д.мед.н., проф. Скрипник І.М., д.мед.н., проф. Маслова Г.С., Городницька І.М.
- Джерело інформації:**
Городницька І, Скрипник І, Маслова Г. Особливості порушень якості життя пацієнтів молодого віку в залежності від варіанту перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. // Світ медицини та біології. – 2023. – № 1 (83). – С. 37–42. doi: 10.26724/2079-8334-2023-1-83-37-42
- Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)**
Гастроентерологічний центр КП «Полтавська обласна клінічна лікарня імені М.В.Скляфосовського Полтавської обласної ради»

Дата початку впровадження 4 вересня 2023 р.
Загальна кількість спостережень 35
- Результати застосування методу за період з 04.09.2023 р. по 31.05.2024 р.**
Позитивні (к-ть спостережень) 35
Не визначені 0
Негативні 0
- Ефективність впровадження:** додаткове використання опитувальника SF-36 до стандартного протоколу обстеження хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу молодого віку з метою вивчення показників фізичного і психічного компонентів якості життя дозволяє розробити персоніфіковані лікувальні комплекси.
- Зауваження, пропозиції.**

Відповідальна за впровадження

Завідуюча гастроентерологічним центром
к.м.н., Заслужений лікар України

В.П.Петренко

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Перший проректор з науково-педагогічної роботи
Полтавського державного медичного

професор

В. Дворник

2023 р



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи Городницької Інеси Михайлівни

Ми, що нижче підписалися, члени комісії:

д.мед.н., професор Маслова Г.С. – завідувачка кафедри внутрішньої медицини №1,

к.мед.н., доцент Шапошник О.А. – доцент кафедри внутрішньої медицини №1; к.мед.н.,

доцент Приходько Н.П. – доцент кафедри внутрішньої медицини №1

склали цей акт в тому, що на кафедрі внутрішньої медицини №1 Полтавського державного медичного університету у навчальний процес дисципліни «Внутрішня медицина» для студентів 6-го курсу медичного факультету №1 і №2 у 2024-2025 навчальному році впроваджені результати дисертаційної роботи Городницької І.М. на здобуття ступеня доктора філософії з медицини за темою «Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба в осіб молодого віку: патогенетичні механізми, особливості клінічного перебігу та оптимізація лікування».

Впроваджені наступні дані:

1. Надмірна вага і ожиріння є факторами ризику розвитку ГЕРХ і, особливо, ерозивної її форми, що підтверджується зростанням ІМТ хворих з ерозивною формою у 1,3 рази ($p < 0,0001$) та з неерозивною формою – у 1,2 рази ($p = 0,0005$) відповідно порівняно із практично здоровими особами.
2. На фоні ерозивної форми ГЕРХ частіше спостерігаються щоденні прояви симптомів захворювання, а саме печії ($RR = 6,00$ (0.80-44.95); $p < 0,05$), регургітації та болу у епігастральній ділянці живота ($RR = 2,50$ (0.56-11.25); $p < 0,05$).
3. За ерозивної форми ГЕРХ спостерігається зворотній взаємозв'язок між частотою виникнення симптому печії та категоріями «фізичне функціонування» ($r = -0,63$; $p = 0,005$) і «психічне здоров'я» ($r = 0,51$; $p = 0,03$) та між потребою в застосуванні антацидів та показником «фізичне функціонування» ($r = -0,47$; $p = 0,049$).
4. На фоні неерозивної ГЕРХ виявлений зворотній зв'язок між показниками психічного здоров'я та частотою і вираженістю печії ($r = -0,57$; $p = 0,014$), порушенням сну через відрижку/печію мали вплив на ($r = -0,59$; $p = 0,01$), необхідність застосовувати лікарські засоби ($r = -0,61$; $p = 0,008$).

Джерело інформації:

Городницька І, Скрипник І, Маслова Г. Особливості порушень якості життя пацієнтів молодого віку в залежності від варіанту перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. // Світ медицини та біології. – 2023. – № 1 (83). – С. 37–42. doi: 10.26724/2079-8334-2023-1-83-37-42.

Голова комісії: д.мед.н., проф. _____ Маслова Г.С.

Члени комісії: к.мед.н., доц. _____ Шапошник О.А.

к.мед.н., доц. _____ Приходько Н.П.



АКТ

впровадження (використання) результатів
науково-дослідної роботи (етапу НДР)/дисертаційної роботи у навчальний процес
«Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба в осіб молодого віку: патогенетичні механізми,
особливості клінічного перебігу та оптимізація лікування»

(номер держреєстрації НДР, назва теми, етапу: назва теми дисертації)

Надмірна вага і ожиріння є факторами ризику розвитку ГЕРХ і, особливо, ерозивної її форми, що підтверджується зростанням ІМТ хворих з ерозивною формою у 1,3 ($p < 0.0001$) та з неерозивною формою – у 1,2 рази ($p = 0.0005$) відповідно порівняно із практично здоровими особами. На фоні ерозивної форми ГЕРХ частіше спостерігаються щоденні прояви симптомів захворювання, а саме печії ($RR = 6.00 (0.80-44.95)$; $p > 0.05$), регургітації та болю у епігастральній ділянці живота ($RR = 2.50 (0.56-11.25)$; $p > 0.05$).

За ерозивної форми ГЕРХ спостерігається зворотній взаємозв'язок між частотою виникнення симптому печії та категоріями «фізичне функціонування» ($r = -0.63$; $p = 0.005$) і «психічне здоров'я» ($r = -0.51$; $p = 0.03$) та між потребою в застосуванні антацидів та показником «фізичне функціонування» ($r = -0.47$; $p = 0.049$).

На фоні неерозивної ГЕРХ виявлений зворотній зв'язок між показниками «психічного здоров'я» та частотою і вираженістю печії ($r = -0.57$; $p = 0.014$), порушенням сну через відрижку/печію мали вплив на ($r = -0.59$; $p = 0.01$), необхідність застосовувати лікарські засоби ($r = -0.61$; $p = 0.008$).

Здобувач наукового ступеня (доктора філософії/доктора наук) Городницька І.М.
(прізвище, ім'я та по батькові)

Комісія в складі:

Голова комісії: голова ради з якості ННМІ

Вікторія ПЕТРАШЕНКО

Члени комісії: гарант освітньої програми
222 «Медицина» (магістр) завідувачка
кафедри внутрішньої та сімейної медицини

Людмила ПРИСТУПА

Доцент кафедри внутрішньої
та сімейної медицини

Ірина ДУДЧЕНКО

Асистент кафедри внутрішньої
та сімейної медицини

Анна КОВЧУН

Встановила, що результати науково-дослідної роботи використовуються в навчальному процесі за освітньою програмою «Медицина» освітнього ступеня магістр спеціальності «Медицина» шляхом реалізації наступного: включено до викладання дисципліни «Внутрішня медицина» для студентів 6-го курсу

Голова комісії:

Вікторія ПЕТРАШЕНКО

Члени комісії:

Людмила ПРИСТУПА

Ірина ДУДЧЕНКО

Анна КОВЧУН

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Проректор із наукової роботи
Івано-Франківського національного медичного
університету

професор **Наталія КОЗАНЬ**

“ 16 / 04 / 2024 ”



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів дисертаційної роботи
Городницької Інеси Михайлівни

На кафедрі терапії, сімейної та екстреної медицини післядипломної освіти ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» у навчальний процес з лікарями-інтернами з фаху «Внутрішні хвороби» у 2024-2025 навчальному році впроваджені результати дисертаційної роботи Городницької І.М. на здобуття ступеня доктора філософії з медицини за темою «Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба в осіб молодого віку: патогенетичні механізми, особливості клінічного перебігу та оптимізація лікування».

Впроваджені наступні дані:

1. Надмірна вага і ожиріння є факторами ризику розвитку ГЕРХ і, особливо, ерозивної її форми, що підтверджується зростанням ІМТ хворих з ерозивною формою у 1,3 ($p < 0,0001$) та з неерозивною формою – у 1,2 рази ($p = 0,0005$) відповідно порівняно із практично здоровими особами.
2. На фоні ерозивної форми ГЕРХ частіше спостерігаються щоденні прояви симптомів захворювання, а саме печії ($RR = 6.00$ ($0.80-44.95$); $p > 0.05$), регургітації та болю у епігастральній ділянці живота ($RR = 2.50$ ($0.56-11.25$); $p > 0.05$).
3. За ерозивної форми ГЕРХ спостерігається зворотній взаємозв'язок між частотою виникнення симптому печії та категоріями «фізичне функціонування» ($r = -0,63$; $p = 0,005$) і «психічне здоров'я» ($r = -0,51$; $p = 0,03$) та між потребою в застосуванні антацидів та показником «фізичне функціонування» ($r = -0,47$; $p = 0,049$).
4. На фоні неерозивної ГЕРХ виявлений зворотній зв'язок між показниками «психічного здоров'я» та частотою і вираженістю печії ($r = -0,57$; $p = 0,014$), порушенням сну через відрижку/печію мали вплив на ($r = -0,59$; $p = 0,01$), необхідність застосовувати лікарські засоби ($r = -0,61$; $p = 0,008$).

Джерело інформації:

Городницька І, Скрипник І, Маслоva Г. Особливості порушень якості життя пацієнтів молодого віку в залежності від варіанту перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. // Світ медицини та біології. – 2023. – № 1 (83). – С. 37–42. doi: 10.26724/2079-8334-2023-1-83-37-42.

Завідувач кафедри
терапії, сімейної та екстреної медицини
післядипломної освіти
д.мед.н., професор

Сергій ФЕДОРОВ



“ЗАТВЕРДЖУЮ”

**Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи Буковинського
державного медичного університету
доцент Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ**

“ 04 ” _____ 2025 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи Городницької Інеси Михайлівни

На кафедрі внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету у навчальний процес дисципліни «Внутрішня медицина» для студентів 6-го курсу медичного факультету у 2024-2025 навчальному році впроваджені результати дисертаційної роботи Городницької І.М. на здобуття ступеня доктора філософії з медицини за темою «Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба в осіб молодого віку: патогенетичні механізми, особливості клінічного перебігу та оптимізація лікування».

Впроваджені наступні дані:

1. Надмірна вага і ожиріння є факторами ризику розвитку ГЕРХ і, особливо, ерозивної її форми, що підтверджується зростанням ІМТ хворих з ерозивною формою у 1,3 ($p < 0,0001$) та з неерозивною формою – у 1,2 рази ($p = 0,0005$) відповідно порівняно із практично здоровими особами.
2. На фоні ерозивної форми ГЕРХ частіше спостерігаються щоденні прояви симптомів захворювання, а саме печії ($RR = 6.00$ ($0.80-44.95$); $p > 0.05$), регургітації та болю у епігастральній ділянці живота ($RR = 2.50$ ($0.56-11.25$); $p > 0.05$).
3. За ерозивної форми ГЕРХ спостерігається зворотній взаємозв'язок між частотою виникнення симптому печії та категоріями «фізичне функціонування» ($r = -0,63$; $p = 0,005$) і «психічне здоров'я» ($r = -0,51$; $p = 0,03$) та між потребою в застосуванні антацидів та показником «фізичне функціонування» ($r = -0,47$; $p = 0,049$).
4. На фоні неерозивної ГЕРХ виявлений зворотній зв'язок між показниками «психічного здоров'я» та частотою і вираженістю печії ($r = -0,57$; $p = 0,014$), порушенням сну через відрижку/печію мали вплив на ($r = -0,59$; $p = 0,01$), необхідність застосовувати лікарські засоби ($r = -0,61$; $p = 0,008$).

Джерело інформації:

Городницька І, Скрипник І, Маслова Г. Особливості порушень якості життя пацієнтів молодого віку в залежності від варіанту перебігу гастроезофагеальної рефлюксної хвороби. // Світ медицини та біології. – 2023. – № 1 (83). – С. 37–42. doi: 10.26724/2079-8334-2023-1-83-37-42.

**Завідувач кафедри
внутрішньої медицини
д.мед.н., професор**

Олександр ФЕДІВ