

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
імені О.О. БОГОМОЛЬЦЯ**

**ЧЕРНЯВСЬКИЙ  
ВОЛОДИМИР ВОЛОДИМИРОВИЧ**

УДК: 616.329/. 34+616.36/.37-07-08

**НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ НЕІНВАЗИВНИХ  
ДІАГНОСТИЧНО-ЛІКУВАЛЬНИХ ПІДХОДІВ ПРИ  
ЗАХВОРЮВАННЯХ ЕЗОФАГОГASTРОДУОДЕНАЛЬНОЇ  
ЗОНИ, ПЕЧІНКИ, ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ТА КИШКИ**

14.01.36 – гастроентерологія

**АВТОРЕФЕРАТ**  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
доктора медичних наук

**Київ – 2018**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця МОЗ України.

### **Науковий консультант**

доктор медичних наук, професор **Шипулін Вадим Петрович**, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, завідувач кафедри внутрішньої медицини №1.

### **Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Бабак Олег Якович**, Харківський національний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри внутрішньої медицини №1;

доктор медичних наук, професор **Осьодло Галина Василівна**, Українська військово-медична академія МО України, начальник кафедри військової терапії;

доктор медичних наук, професор **Палій Ірина Гордіївна**, Вінницький Національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, професор кафедри внутрішньої та сімейної медицини.

Захист відбудеться 15 лютого 2018 р. о 14.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.003.08 в Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця МОЗ України (01030, м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 17).

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України (03057, м. Київ, вул. Зоологічна, 3).

Автореферат розісланий « 12 » січня 2018 р.

**Вчений секретар**  
спеціалізованої вченої ради Д 26.003.08



**О.А. Мартинчук**

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** На сьогодні в гастроентерологічній практиці більшість діагностично-лікувальних алгоритмів базуються на інвазивному підході, що передбачає застосування верхньої або нижньої ендоскопії з біопсією, біопсії паренхіматозних органів для підтвердження або виключення діагнозу, застосовуються зондові методи дослідження секреторної функції залоз шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Проте, в світовій гастроентерології актуальною є оптимізація діагностично-лікувального процесу з позиції економічної і клінічної доцільності [Tytgat G., 2005]. Спрощені стратегії ведення є можливими лише в селективних групах пацієнтів, у яких вказаний підхід не призведе до погіршення результатів лікування, тому ці популяційні та клінічні категорії пацієнтів потребують наукового обґрунтування. Невирішеними залишаються питання клінічної ефективності спрощених стратегій ведення хворих з синдромом диспепсії, а також особливості локальних популяцій, до яких ці стратегії можуть бути застосовані [Megraud F., 2009]. Індивідуальне визначення функціонального стану органів травної системи і призначення відповідного лікування сприятиме підвищенню ефективності лікування хворих за рахунок об'єктивних критеріїв підбору доз ліків. Це важливо щодо порушення моторно-евакуаторної функції шлунка (МЕФШ), об'єктивного дослідження якої на практиці не проводиться, а емпірична корекція часто є недостатньо ефективною [Drossmann D.A., 2016]. Тому актуальним є вивчення МЕФШ при захворюваннях езофагогастроуденальної зони та визначення об'єктивного критерію підбору оптимальної за ефективністю дози прокінетиків. Вивчення потребують особливості МЕФШ у пацієнтів з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ), а також роль її змін в рецидивах хвороби та можливі шляхи індивідуалізованої корекції. Успішна ерадикація *H.pylori* не завжди забезпечує адекватний контроль симптомів. Роль моторних порушень в генезі появи симптомів після успішної ерадикації *H.pylori* потребує вивчення з позиції подальшого удосконалення схем лікування.

Дослідження неінвазивних методів актуальне в гепатології з позиції можливостей діагностики неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) у хворих зі стеатозом печінки без цитолітичного синдрому [Torges D.M., 2012]. Неінвазивна діагностика фіброзу печінки є важливою у виборі схем лікування та прогнозуванні перебігу хронічних гепатитів (ХГ) [Pawlotsky J.M., 2015]. Потенційним неінвазивним маркером, який дозволить допомогти вирішенню цих питань є активність мікросомального окислення в гепатоцитах, а вивчення кореляції числових показників мікросомальної функції гепатоцитів з критеріями Child-Pugh дозволить спростити визначення стадії цирозу печінки (ЦП) [Шипулін В.П., 2002].

Серед неінвазивних методів визначення зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози (ЗНПЗ) найбільш точний – визначення еластази-1 в калі (ФЕ-1), проте він недостатньо чутливий при легкій ЗНПЗ [Парунян Л.М., 2002]. Емпіричне призначення ферментних препаратів (ФП) часто

є недостатньо ефективним. Тому дослідження неінвазивних підходів до інструментальної діагностики ЗНПЗ дозволить удосконалити визначення її ступеня важкості і покращити ефективність замісної ферментної терапії, що буде призначатися за об'єктивними числовими критеріями.

Невирішеним залишається питання дієтотерапії у пацієнтів з функціональними захворюваннями кишки (ФЗК), асоційованими з непереносимістю лактози [Gasbarrini F., 2013]. Зокрема, повне обмеження лактози в харчуванні часто є недоцільним [Пучков К.С., 2011]. Визначення об'єктивних критеріїв індивідуалізації дієтотерапії при ФЗК у пацієнтів з ЛН дозволить підвищити ефективність лікування.

Таким чином, дослідження та запровадження нових підходів з використанням неінвазивних методів вивчення функціонального стану органів шлунково-кишкового тракту, печінки та підшлункової залози дозволить вирішити окремі актуальні питання гастроентерології та покращити ефективність лікування пацієнтів шляхом його індивідуалізації на підставі об'єктивних інструментальних критеріїв. Вищезазначене й зумовило мету і завдання дослідження.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом НДР кафедри внутрішньої медицини №1 НМУ імені О.О. Богомольця «Удосконалення діагностики, лікування та виліковування гастроентерологічних хворих та профілактики гастроентерологічної патології» (№ державної реєстрації: 0111U005406).

**Мета дослідження.** Підвищення ефективності лікування хворих гастроентерологічного профілю шляхом обґрунтування комплексу неінвазивних діагностичних підходів та відповідної індивідуалізованої терапії захворювань органів шлунково-кишкового тракту, печінки та підшлункової залози.

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити результати досліджень ендоскопічної та морфологічної картини слизової оболонки шлунка у пацієнтів з синдромом недослідженої диспепсії з позиції клінічної доцільності виконання верхньої ендоскопії.

2. Оцінити клінічну ефективність ведення хворих з недослідженою диспепсією за неінвазивною стратегією «тестувати і лікувати» залежно від інфікованості *H. pylori* в українській популяції.

3. Визначити частоту, характер та прогностичне значення порушень моторно-евакуаторної функції шлунка у пацієнтів з функціональною диспепсією, ГЕРХ, хронічним гастритом та пептичною виразкою дванадцятипалої кишки, асоційованими з *H. pylori*.

4. Визначити об'єктивний критерій призначення стандартної або подвійної дози прокінетика при сповільненні моторно-евакуаторної функції шлунка та оцінити ефективність індивідуалізованого лікування хворих на функціональну диспепсію, ГЕРХ, хронічний гастрит та пептичну виразку дванадцятипалої кишки, асоційовані з *H. pylori*.

5. Вивчити зміни мікросомальної детоксикаційної функції печінки при різних стадіях неалкогольної жирової хвороби печінки, їх співвідношення з

результатами лабораторного та інструментального обстеження та встановити клінічне значення цих змін.

6. Вивчити динаміку змін мікросомальної детоксикаційної функції печінки в процесі лікування неалкогольної жирової хвороби печінки, хронічного гепатиту та цирозу печінки.

7. Визначити об'єктивний критерій індивідуалізованого дозування замісної ферментної терапії при зовнішньосекреторній недостатності підшлункової залози на підставі неінвазивного вивчення кількісних характеристик зовнішньосекреторної функції підшлункової залози.

8. Вивчити віддалену клінічну ефективність індивідуального диференційованого підбору замісної ферментної терапії за запропонованою методикою.

9. Вивчити клінічну ефективність індивідуалізованої дієтотерапії з обмеженням лактози, призначеної на підставі неінвазивних тестів, у пацієнтів з функціональними захворюваннями кишки.

**Об'єкт дослідження:** клінічна ефективність неінвазивних підходів до ведення хворих гастроентерологічного профілю.

**Предмет дослідження:** клініко-патогенетичні особливості захворювань езофагогастроуденальної зони, функціональний стан печінки, підшлункової залози та кишки, ефективність об'єктивно індивідуалізованого лікування.

**Методи дослідження:**

1. Клініко-анамнестичний, оцінка кількісних та якісних характеристик симптомів за вербальною рейтинговою шкалою.

2. Лабораторне обстеження: загальноклінічні аналізи крові, біохімічне дослідження крові, ПЛР на РНК вірусу гепатиту С, ПЛР на ДНК вірусу гепатиту В, визначення антитіл IgG, IgA до тканинної трансглутаминази, копрологічне дослідження, імуноферментне визначення еластази-1 в калі, біохімічне визначення активності лактази в біоптаті тонкої кишки.

3. Методи візуалізації органів ШКТ і паренхіматозних органів черевної порожнини: відеоезофагогастроуденоскопія (ВЕГДС) за стандартним протоколом, відеокOLONоскопія, ультрасонографія.

4. Зсувнохвильова ультразвукова еластометрія печінки («Soneus P7», ULTRASIGN, (Харків, Україна)).

5. Пункційна біопсія печінки з патоморфологічним дослідженням біоптатів.

6. <sup>13</sup>C-дихальні тести: сечовинний, метацетиновий, октаноевий, крохмальний, змішаний тригліцеридний, лактозний (IRIS «Wagner analysen technik GmbH», Німеччина).

7. Водневий лактозний дихальний тест (мікро-Н<sub>2</sub>-метр, Micromedical, Велика Британія).

8. Визначення активності лактази в біоптаті слизової оболонки тонкої кишки (Lactose Intolerance Quick Test, Biohit, Фінляндія).

8. Статистичні методи обробки результатів із застосуванням комп'ютерних програм «Microsoft Exel», «Statsoft V 7.0».

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше обґрунтовано вибір популяційної категорії пацієнтів, у яких рекомендовано застосовувати діагностично-лікувальну стратегію «тестувати та лікувати».

Вперше досліджено гендерні відмінності клінічної ефективності застосування неінвазивних стратегій ведення пацієнтів з недослідженою диспепсією.

Вперше науково обґрунтовано об'єктивізований індивідуальний підбір дози прокінетика відповідно до числового значення періоду напіввиведення за даними  $^{13}\text{C}$ -октаноевого дихального тесту (ОДТ).

Вперше розроблено і досліджено нову методику призначення замісної ферментної терапії, ґрунтуючись на даних неінвазивної оцінки зовнішньосекреторної функції підшлункової залози та вперше визначено, що зменшення показника кумулятивної дози  $^{13}\text{CO}_2$  на 360-й хвилині дослідження на кожні 3% свідчить про необхідність збільшення дози ферментного препарату на 10000 ОД ліпази

Вперше оцінено віддалені результати корекції ЗНПЗ за запропонованою методикою.

Вперше вивчено віддалену ефективність дієти, призначеної відповідно до даних  $^{13}\text{C}$ -лактозного дихального тесту, з повним чи частковим обмеженням лактози у хворих з постінфекційним синдромом подразненої кишки з діареєю.

Вперше показано, що збільшення кумулятивної дози  $^{13}\text{CO}_2$  за даними  $^{13}\text{C}$ -метацетинового дихального тесту більше 35% є предиктором наявності стеатогепатиту у пацієнтів зі стеатозом печінки.

Доповнено наукові дані щодо використання ОДТ для визначення лікувальної тактики у пацієнтів з функціональною диспепсією (ФД), ГЕРХ і Н.рулогі (НР)-асоційованими захворюваннями залежно від ступеня порушення МЕФШ та оцінено віддалені результати.

Доповнено наукові дані щодо ролі сповільнення МЕФШ у патогенезі ГЕРХ, хронічного гастриту та пептичної виразки дванадцятипалої кишки (ДПК), зокрема вперше показано, що сповільнення МЕФШ є причиною ранніх рецидивів ГЕРХ, а також причиною «повернення клініки» після ерадикації НР.

Доповнено наукові дані про можливість використання  $^{13}\text{C}$ -метацетинового дихального тесту при неалкогольній жировій хворобі печінки (НАЖХП).

Доповнено наукові дані щодо змін мікросомальної детоксикаційної функції печінки в динаміці лікування НАЖХП, ХГ та ЦП.

Доповнено наукові дані щодо кореляції даних  $^{13}\text{C}$ -метацетинового дихального тесту з критеріями Child-Pugh у хворих на цироз печінки.

Отримано нові дані щодо границь норми для кумулятивної дози  $^{13}\text{CO}_2$  при застосуванні  $^{13}\text{C}$ -крохмального та  $^{13}\text{C}$ -змішаного тригліцеридного дихального тесту, уточнено дані щодо діагностичної цінності даних тестів.

Доповнено наукові дані щодо розподілу лактазної недостатності (ЛН) за ступенями важкості з метою призначення адекватної дієтотерапії з частковим чи повним обмеженням лактози.

**Практичне значення отриманих результатів.** На підставі результатів дослідження у роботі вперше запропоновано і науково обґрунтовано нові діагностично-лікувальні підходи при захворюваннях езофагогастроуденальної зони, печінки, підшлункової залози та кишки залежно від конкретних клінічних питань, що дозволило удосконалити лікування цих хвороб.

Розроблено рекомендації щодо застосування  $^{13}\text{C}$ -сечовинного дихального тесту як метода первинної діагностики Н.рylogі і для контролю ерадикації, а також визначено критерії можливості призначення лікування лише на підставі його результатів: чоловікам з синдромом недослідженої диспепсії віком менше 35 років без тривожних ознак, а також жінкам до 39 років без тривожних симптомів, у разі попереднього виключення ФД, згідно римських критеріїв.

Розроблено і впроваджено в практику спосіб оцінки ступеня порушення детоксикаційної функції печінки (патент на винахід №62790, Україна), який полягає у клінічному застосуванні  $^{13}\text{C}$ -метацетинового тесту за запропонованою методикою.

Розроблено і впроваджено в практику спосіб діагностики ЗНПЗ (патент на корисну модель №17999, Україна), який полягає у застосуванні  $^{13}\text{C}$ -крохмального та тригліцеридного тестів за запропонованою методикою у хворих із підозрою на ЗНПЗ.

Розроблено та впроваджено в клінічну практику спосіб лікування ЗНПЗ (патент на корисну модель №01961, Україна), який полягає у застосуванні  $^{13}\text{C}$ -тригліцеридного тесту для об'єктивного індивідуалізованого підбору ферментного препарату для замісної терапії.

Розроблено і впроваджено в практику спосіб діагностики порушень МЕФШ (патент на корисну модель №18054, Україна), який полягає у застосуванні ОДТ за запропонованою методикою для визначення МЕФШ у пацієнтів із захворюваннями езофагогастроуденальної зони та цукровим діабетом.

Розроблено і впроваджено в клінічну практику спосіб лікування порушень МЕФШ (патент на корисну модель №22741, Україна), який полягає у призначенні прокінетиків у дозах, відповідних величині періоду напіввиведення за даними ОДТ.

Розроблено рекомендації щодо застосування  $^{13}\text{C}$ -лактозного дихального тесту при синдромі подразненої кишки з діареєю, функціональній діареї, функціональному метеоризмі, що полягає у виключенні з раціону пацієнтів лактозовмісних продуктів при величині кумулятивної дози менше 20%, що дозволяє досягти клінічної ремісії у 40% таких хворих протягом 1 року лікування.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено в лікувальну практику клініки ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» (акт від 14.01.14), Харківської міської студентської лікарні (акт від 23.01.14), ВМС ВМУ СБУ в УСБУ у Хмельницькій області (акт від 10.03.13), Міської клінічної лікарні №1 в м. Вінниця (акт від 16.06.14), Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова (акт від 12.02.2014), Українсько-німецького гастроентерологічного центру БІК-Київ в м. Києві (акт від 05.09.11), Комунального некомерційного підприємства «Консультативно-діагностичний

центр Дніпровського району м. Києва» (акт від 08.05.14), ТОВ «Євролаб» (акт від 08.04.13), медичного центру «Олімед» в м. Києві (акт від 12.11.14), Черкаської обласної клінічної лікарні, Херсонської обласної клінічної лікарні (акт від 21.04.14), Закарпатської обласної клінічної лікарні імені Андрія Новака (акт від 28.03.17), КЗ «Ужгородська районна лікарня» (акт від 05.04.17), Комунального закладу Чопської міської ради «Чопська міська лікарня» (акт від 17.05.17); в навчальний процес Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (акт від 17.01.2013), Вінницького національного медичного університету ім. Пирогова (акт від 10.03.13), ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» (акт від 25.04.17), Ужгородського національного університету (акт від 16.05.17)

**Особистий внесок здобувача.** Дисертація є особистою роботою автора. У ході роботи клінічні, лабораторні та інструментальні обстеження хворих проводилися як самим здобувачем, так і співробітниками кафедри внутрішньої медицини №1, співавторами опублікованих праць та співробітниками МЦ «Олімед». Ведення хворих, включаючи встановлення діагнозу, призначення лікування, моніторинг його ефективності та подальше спостереження за пацієнтами здійснювалось особисто здобувачем. Здобувачем самостійно були проаналізована література, сформульовані мета і завдання досліджень, самостійно визначено дизайн дослідження, проводився набір і аналіз клінічного матеріалу, складався план обстеження та лікування кожного пацієнта, проводилась обробка і аналіз отриманих даних, підготовлені до оприлюднення наукові публікації. Результати роботи особисто доповідались автором на конференціях.

**Апробація результатів дисертації.** Матеріали дисертаційної роботи оприлюднено на: науково-практичному симпозіумі «Новітні технології діагностики та контролю лікування захворювань органів травлення» (23 березня 2007 р., м. Вінниця), науковій конференції «Актуальні питання діагностики та лікування в загальній практиці-сімейній медицині» (26 березня 2009 р., м. Вінниця), науковій конференції «Третій Український гастроентерологічний тиждень» (24 вересня 2009 р., м. Київ), науковій конференції «Актуальні питання сімейної медицини» (25 листопада 2009 р., м. Житомир), науковій конференції «Актуальні проблеми захворювань шлунково-кишкового тракту» (2 квітня 2010 р., Донецьк), науково-практичній конференції «IV з'їзд гастроентерологів України» (23 вересня 2010 р., м. Дніпропетровськ), науково-практичній конференції «XVI з'їзд терапевтів України» (19 листопада 2010 р., м. Київ), V міжрегіональній науково-практичній конференції «Загальна практика – сімейна медицина: сучасний стан діагностики, лікування та профілактики» (26 листопада 2010 р., м. Вінниця), IV Українському гастроентерологічному тижні «Від наукових досягнень до клінічної практики» (22 вересня 2011 р., м. Київ), міжнародній науково-практичній конференції «Дні гастроентерології в Києві» (17 листопада 2011 р., м. Київ), науково-практичній конференції «Сучасні технології в діагностиці і лікуванні гастроентерологічних захворювань» (2 грудня 2011р., м. Дніпропетровськ), міжобласній науково-практичній конференції «Особливості



сучасної вторинної профілактики в загальномедичній практиці» (12 березня 2013 р, м. Черкаси), I науковій сесії Інституту гастроентерології НАМНУ «Новітні технології в клінічній та теоретичній гастроентерології» (20, 21 червня 2013 р, м. Дніпропетровськ), науково-практичній конференції «VI Український гастроентерологічний тиждень» (18 вересня 2013 р, м. Полтава), 21st United European Gastroenterology Week (12-16 October 2013, Berlin), обласній науково-практичній конференції «Актуальні питання гастроентерології» (11 листопада 2013 р, м. Черкаси), науково-практичній конференції «Дні гастроентерології в Києві» (21 листопада 2013 р, м. Київ), XVI Національній Школі гепатологів, гастроентерологів України «Шляхи підвищення якості лікування гастроентерологічних хворих» (3 квітня 2014 р, м. Київ), II науковій сесії Інституту гастроентерології НАМН України «Новітні технології в клінічній та теоретичній гастроентерології» (19, 20 червня 2014 р, м. Дніпропетровськ), XVII науково-практичній конференції «Актуальні проблеми гастроентерології та абдомінальної хірургії» (12 вересня 2014 р, м. Вінниця), тренінг-програмі для лікарів «Хронічні захворювання: профілактика та контроль» (18 листопада 2014 р., м. Львів), науково-практичній конференції з міжнародною участю «VIII український гастроентерологічний тиждень» (24 вересня 2015 р., м. Дніпропетровськ), X міжрегіональній науково-практичній конференції «Загальна практика – сімейна медицина: організація, сучасні стандарти діагностики, лікування та профілактики» (8 жовтня 2015 р., м. Вінниця), тренінг-програмі для лікарів (12 листопада 2015 р., м. Дніпропетровськ), тренінг-програмі (27 квітня 2016 р., Рівне), науково-практичній конференції «Діагностика, лікування та реабілітація гастроентерологічних хворих в сучасних умовах» (2 червня 2016 р., с. Орлівщина, Дніпропетровська обл.), IV науковій сесії інституту гастроентерології: «Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології» (17 червня 2016, м. Дніпро), тренінг-програмі для лікарів (16 вересня 2016 р., м. Івано-Франківськ), тренінг-програмі для лікарів (27 жовтня 2016, м. Херсон), науково-практичній конференції «Коморбідна патологія органів травлення в практиці сімейного лікаря» (10 листопада 2016, м. Дніпро), тренінг-програмі для лікарів (16 листопада 2016р., м. Дніпро), XIX Національній Школі гастроентерологів, гепатологів України «Сучасні наукові і практичні досягнення в гастроентерології з позиції доказової медицини» (6 квітня 2017, м. Київ), III науково-практичній конференції «Міждисциплінарні проблеми ревматології» (17 травня 2017 р., м. Київ), науково-практичній конференції «Актуальні питання діагностики та лікування хвороб органів травлення» (27 квітня 2017 р., м. Дніпро), конференції асоціації сімейних лікарів (1 червня 2017 р., м. Дніпро), V Науковій сесії Інституту гастроентерології НАМН України «Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології» (8 червня 2017 р., м. Дніпро).

Офіційна апробація дисертації відбулась на засіданні апробаційної ради «Загальні питання внутрішніх хвороб» при НМУ імені О.О. Богомольця 27.06.2017 р., протокол №9.

**Публікації.** За результатами досліджень опубліковано 54 наукових праці, з яких 34 – у фахових наукових виданнях України (з них 11 – у моноавторстві, 23 –

внесені до наукометричних баз), 2 статті у фахових закордонних виданнях, 9 – в інших виданнях, 4 тез (з них 4 у закордонних виданнях). Отримано 1 патент на винахід, 4 деклараційних патенти на корисну модель.

**Структура і обсяг дисертації.** Дисертація складається із анотацій, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали й методи», п'яти розділів особистих досліджень, обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій, переліку використаної літератури, додатків.

Дисертація написана на 358 сторінках друкованого тексту, українською мовою. Список літератури включає 368 джерел, з них 96 кирилицею, 272 латиницею. Дисертація ілюстрована 42 рисунками та 114 таблицями, включає 2 додатки.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** Для вирішення поставлених завдань дослідження загалом було обстежено 749 пацієнтів, серед яких 531 – чоловічої статі, 218 – жіночої. Вік – від 18 до 67 років. Контрольна група – 30 практично здорових осіб (15 – чоловіків, 15 – жінок). Обстеження та лікування хворих здійснювалось на кафедрі внутрішньої медицини №1 НМУ імені О.О. Богомольця та на клінічній базі кафедри гастроентерології та дієтології НМАПО ім. П.Л. Шупика – МЦ «Олімед».

Наукове обґрунтування популяції хворих з недослідженою диспепсією, до яких може бути застосовано неінвазивний підхід, було виконано шляхом вивчення 479 протоколів ендоскопічного дослідження верхніх відділів ШКТ і відповідних амбулаторних карт пацієнтів з метою визначити, в якому відсотку ВЕГДС вплинула на подальшу тактику ведення і динамічного спостереження пацієнта, а в якому відсотку мала лише уточнюючий характер.

Вивчення клінічної ефективності стратегії неінвазивного підходу до ведення хворих з синдромом недослідженої диспепсії проведено у 156 осіб – група 1 (78 чоловіків і 78 жінок). Інфікованість НР визначалась за допомогою <sup>13</sup>C-сечовинного дихального тесту. Група 1 була поділена на 3 підгрупи залежно від виду лікування, що застосовувалось: 55 особам, інфікованим НР, призначалась стандартна ерадикаційна терапія (група 1А), 55 особам, інфікованим НР, у яких антибіотикотерапія була відтермінована, призначалось лікування інгібітором протонної помпи (ІПП) (група 1В). 46 особам, що не мали НР, призначався 4-тижневий курс лікування ІПП (група 1С). В групах оцінювалась ефективність ерадикаційної терапії, частота болю, печії, постпрандіальної важкості та відрижки, вираженість симптомів за 5-бальною шкалою.

ФД мали 54 пацієнти (20 чоловіків, 34 жінки) – група 2. МЕФШ вивчалась в підгрупах 2А – пацієнти з епігастральним больовим синдромом та 2В – з постпрандіальним дистрес-синдромом. Для дослідження підбору дози прокінетиків було залучено 27 пацієнтів із підгрупи 2В. У всіх пацієнтів оцінювалась вираженість симптомів за 5-бальною шкалою (0 – симптом

відсутній, 5 – симптом максимально виражений). Для оцінки МЕФШ було застосовано ОДТ за стандартною методикою. Швидкість евакуації оцінювалася за показником максимуму сумарної концентрації  $^{13}\text{CO}_2$  протягом 4-х годин, що відповідає періоду напіввиведення твердої їжі зі шлунка ( $T^{1/2}$ ).

Група 3 – хворі з ГЕРХ – 84 особи (50 чоловіків, 34 жінки). Всім хворим було проведено ВЕГДС (OLYMPUS EVIS-160, OLYMPUS EVIS – 190, EXERA-3) до лікування і через 8 тижнів прийому ІПП. Оцінка ступеня важкості езофагіту проводилась за Лос-Анжелеською класифікацією. Відсутність інфікування НР підтверджувалася швидким уреазним тестом або  $^{13}\text{C}$ -сечовинним дихальним тестом (СДТ).

Після завершення курсу лікування 80 особам було проведено дослідження МЕФШ за допомогою ОДТ. 4 пацієнти вибули з подальшого дослідження.

Група 3А (22 особи): пацієнти зі сповільненням МЕФШ, які після завершення лікування ІПП протягом 2-х тижнів отримували ітоприду гідрохлорид 150-300 мг/добу.

Група 3В (22 особи): пацієнти зі сповільненням МЕФШ, в якій подальшого специфічного лікування не проводилось, були дані загальноприйняті рекомендації щодо модифікації способу життя.

Група 3С (36 осіб): пацієнти, які не мали сповільнення МЕФШ за даними ОДТ після завершення основного 8-тижневого курсу лікування ІПП, в цій групі подальше медикаментозне лікування не проводилось, були дані загальні рекомендації щодо способу життя.

Пацієнти груп 3А, 3В, 3С були обстежені безпосередньо після закінчення лікування ітоприду гідрохлоридом (2 тижні від завершення прийому ІПП) і через 1 місяць (6 тижнів від завершення прийому ІПП) на предмет рецидивування симптомів ГЕРХ.

Групу 4 склали 99 осіб з НР-асоційованими захворюваннями: хронічний гастрит (62 пацієнта) – 4А, в цій групі виділено підгрупу з переважно антральним гастритом – 4В (42 особи), пептична виразка ДПК (37 хворих) – група 4С. В групах вивчались показники  $T^{1/2}$  за даними ОДТ для вивчення порушень МЕФШ при вказаних станах, а також вплив її змін на рецидивування симптомів після успішної ерадикації НР. За допомогою ОДТ було обстежено 35 пацієнтів з постерадикаційним диспепсичним синдромом «повернення клініки» (група 5).

Вивчення мікросомально-окислювальної функції гепатоцитів за рівнем кумулятивної дози  $^{13}\text{CO}_2$  (КД) на 120 хвилині за результатами  $^{13}\text{C}$ -метацетинового дихального тесту (МДТ) проводилось у 75 осіб з НАЖХП – група 6: підгрупа 6А (44 особи) – НАЖХП без цитолітичного синдрому; 6В – 31 особа з НАЖХП з цитолітичним синдромом. Пункційну біопсію печінки було виконано 17 особам з групи 6А та 17 особам з групи 6В. Вивчались показники КД у групі 6А серед пацієнтів з гістологічними ознаками стеатогепатиту та без них, а також показники кореляції між даними МДТ та кількісними морфологічними показниками: незмінені клітини в полі зору, змінені клітини в полі зору, жирова дистрофія клітин, ядерно-цитоплазматичне співвідношення. Неінвазивна оцінка функціонального стану гепатоцитів за допомогою МДТ вивчалась у хворих на ХГ

вірусного, токсичного та змішаного генезу – група 7 (60 осіб), вивчалась кореляція КД за даними МДТ з біохімічними показниками крові та з показниками ультразвукової щільності печінки за даними еластометрії. Групу 8 склали 42 особи з ЦП, вивчались показники КД за даними МДТ та їх кореляція з кількісною оцінкою ступеня важкості ЦП за критеріями Child-Pugh. 30 осіб з групи 8 увійшли до групи 6С, яка слугувала додатковою контрольною при вивченні мікросомально-окислювальної функції печінки в групі 6.

Група 9 – хворі на хронічний панкреатит (ХП), 135 осіб: 9А – хворі на ХП з нормальними показниками фекальної еластази-1, але зі зниженим показником кумулятивної дози на 360-й хвилині дослідження (КД) за даними  $^{13}\text{C}$ -змішаного тригліцеридного дихального тесту (ТДТ) нижче норми, 30 осіб. 9В – хворі на ХП з легким ступенем ЗНПЗ за показниками фекальної еластази-1 (30 осіб). 9С – хворі на ХП з середнім ступенем ЗНПЗ за показниками фекальної еластази-1 (50 осіб). 9D – хворі на ХП з важким ступенем ЗНПЗ за показниками фекальної еластази-1 (25 осіб). Вивчалась діагностична цінність неінвазивних методів кількісного визначення ЗНПЗ з метою підбору індивідуальної ефективної дози ферментного препарату (ФП) у формі випуску капсул з мінімікросферами.

Вивчення клінічної ефективності індивідуалізованого неінвазивного підходу при ФЗК проводилось шляхом обстеження в групі 10, до якої увійшли 83 хворих на ФЗК в поєднанні з ЛН та 15 хворих на ФЗК без ЛН. Сформовано підгрупи з метою встановлення ефективності дієти з повним або частковим обмеженням лактози. 10А – хворі на ФЗК з частковою ЛН (48 осіб); 10В – хворі з ЛН значного ступеня (35 осіб). Ступінь ЛН визначався за показником КД  $^{13}\text{C}$ -лактозного дихального тесту (ЛДТ): 10-20% – часткова ЛН, <10% – значна ЛН. До групи 10С увійшли особи з ФЗК, у яких активність лактази в тонкій кишці була нормальною (15 осіб).

Для оцінки результатів досліджень вивчались середні значення, медіани, стандартні відхилення, довірчі інтервали та достовірна відмінність різниць результатів. Для оцінки вірогідності різниць середніх величин був застосований критерій Стьюдента, перевірка гіпотези про закон розподілу здійснювалась за критерієм  $\chi^2$ .

При розподілі, відмінному від нормального, дані наводились у вигляді медіани та інтерквартильного довірчого інтервалу (ДІ). Достовірність різниці даних при повторних вимірюваннях оцінювалась за допомогою методу Вілкоксона. Достовірність різниці даних при порівнянні різних груп при розподілі, відмінному від нормального, оцінювалась за допомогою методу Мана-Уїтні. Відмінність вважалась вірогідною при  $p < 0,05$ . Аналіз динаміки отриманих параметрів проводили також за допомогою парного t-тесту, а порівняння параметрів у клінічних групах – непарним t-тестом. Розраховувались показники відношення шансів (OR) та відносного ризику (RR).

Для якісних ознак проводився розрахунок таких статистичних характеристик: абсолютна і відносна частка, оцінка стандартного відхилення частки, оцінка стандартної помилки частки. Для кількісних ознак виконувався розрахунок статистичних параметрів розподілу, оцінка дисперсії, оцінка

стандартного відхилення, 95-відсотковий довірчий інтервал (ДІ) для оцінки статистичних параметрів вибірок, довірчий інтервал для оцінки математичного очікування, довірчий інтервал для оцінки стандартного відхилення. Також розраховувався коефіцієнт кореляції Пірсона ( $r$ ), і виконувалась перевірка значущості коефіцієнтів при рівні помилки 1-го роду 0,05 (5%). Для проведення розрахунків і динамічного спостереження за хворими були розроблені комп'ютерні бази даних за допомогою програмного забезпечення Excel (Microsoft Office 2007, USA) і статистичної програми Statistics for Windows v.7.0 (Statsoft, USA).

**Результати дослідження.** В результаті аналізу амбулаторних карт пацієнтів з синдромом диспепсії виявилось, що ендоскопічне дослідження суттєвим чином вплинуло на подальшу стратегію ведення 111 пацієнтів, що складає лише  $23,2 \pm 1,9\%$ . Аналіз амбулаторних карт хворих показав, що це пацієнти з такими діагнозами як виразка і рак шлунка, рак стравоходу, поліпи шлунка, варикозне розширення вен стравоходу, атрофія слизової оболонки шлунка, кила стравохідного отвору діафрагми, стравохід Барретта. Всі ці діагнози передбачали або подальше ендоскопічне чи хірургічне втручання, або ендоскопічний контроль ефективності лікування у випадку пептичних виразок шлунка, або подальшого спостереження у динаміці (атрофія слизової оболонки шлунка, деякі випадки поліпів шлунка) за допомогою ВЕГДС. У випадку ж ГЕРХ призначались ІПП в стандартних дозах, тривалість і корекція дози ґрунтувались на контролі симптоматики. При пептичних виразках або ерозіях ДПК, ерозіях шлунка, а також при еритематозній гастропатії у НР-позитивних пацієнтів призначалась ерадикаційна терапія без наступного ендоскопічного контролю. Стратегія щодо пацієнтів з ендоскопічною нормою і еритематозною гастропатією різнилась в більшості випадків, як і ефективність лікування, що потребувало окремого аналізу.

Рак шлунка був виявлений у 6 осіб, тривалість диспепсичного синдрому різнилась від 1 місяця до 1 року і 2-х місяців, причому хворі мали більш тривалий анамнез симптомів, 95% ДІ 3-7 місяців, медіана 4,5 місяці. Ризик збільшувався з віком пацієнтів більше 60 років ( $RR=2,3$  ДІ 1,6-3,0). Вік хворих коливався від 44 до 83 років, середній вік склав 67 років, 95% ДІ (55-80 років). Стравохід Барретта був діагностований у 7 хворих (1,4%) (6 чоловіків, 1 жінка), медіана віку – 54 роки, 95% ДІ складав (43-65 років). Також виявлене достовірне переважання чоловічої статі ( $p=0,00368$ ) серед осіб зі стравоходом Барретта. Похилий вік також був більш характерним для раку стравоходу: медіана 66,5 років, 95% ДІ = 59-74 роки. Як і в попередньому випадку, встановлено переважання даної патології серед осіб чоловічої статі ( $p=0,022$ ). Варикозне розширення вен стравоходу, а також поліпи шлунка здебільшого були знахідками на ВЕГДС за відсутності диспепсичних скарг на момент дослідження і в анамнезі, проте вік, в якому частіше виявлялись дані знахідки також коливався в межах від середнього до похилого, медіана в обох випадках склала 54 роки, 95% ДІ = 45-70 років для обох груп сукупно. Ще один важливий з точки зору необхідності ендоскопічного контролю аспект – атрофія слизової оболонки шлунка – частіше виявлявся у

чоловіків. Вік обстежених коливався від 27 до 79 років, медіана 59 років, 95% ДІ = 48-71 рік. Ризик атрофічного гастриту (RR=3,4; ДІ 1,18-6,9) спостерігається у чоловіків старше 35 років, у жінок цей показник є значимим у віці старше 39 років (RR=2,6; ДІ 1,09-5,3), відповідно, у цих вікових категорій пацієнтів верхня ендоскопія є доцільною. Кили стравохідного отвору діафрагми були знахідками при ГЕРХ або у безсимптомних пацієнтів. В цьому випадку також був характерний середній або похилий вік хворих, медіана 55 років, 95% ДІ = 46-64 роки. Виявлене достовірне переважання осіб чоловічої статі ( $p=0,0127$ ).

Виявлені закономірності дозволяють узагальнити дані щодо необхідності виконання ВЕГДС з точки зору її впливу на подальшу лікувальну тактику. Виявилось, що вирішальний вплив ВЕГДС мала в  $23,2\pm 0,5\%$ , а гендерно-віковий та анамнестичний багатофакторний аналіз показав, що стратегічного значення ВЕГДС набуває у осіб віком від 35 років, переважно чоловічої статі і/або з тривалим анамнезом захворювання. Для жінок такий вік склав 39 років.

Таким чином, неінвазивні (без виконання ВЕГДС) стратегії ведення хворих виправдані і повинні застосовуватися у чоловіків молодше 35 років і у жінок менше 39 років за умов анамнезу захворювання менше 5 років і відсутності «тривожних» симптомів (анемія, схуднення, блювання, лихоманка, мелена).

Враховуючи отримані нами дані щодо можливості обстеження хворих без обов'язкового включення на першому етапі ВЕГДС, було проведено дослідження ефективності діагностично-лікувальної стратегії ведення пацієнтів з недослідженою диспепсією, що включає тестування на наявність інфекції НР за допомогою СДТ і лікування в залежності від результату такого обстеження.

Інфікованість чоловіків при недослідженій диспепсії (НД) в групі 1 склала 75,6%, інфікованість жінок – 65,4% ( $p<0,05$ ).

Дослідження клінічної ефективності ерадикаційної терапії в групі 1А показало наступні дані (рис. 1).

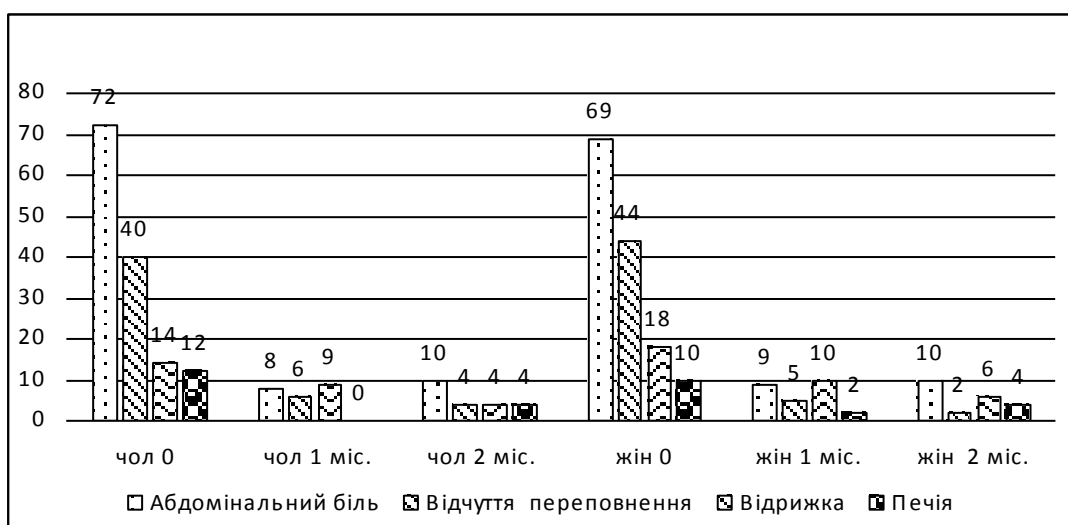


Рис. 1. Динаміка частоти симптомів у групі 1А через 1 і 2 місяці після успішної ерадикації.

Успішна ерадикація в групі 1А призвела до того, що зменшилась частота і вираженість всіх симптомів через 1 місяць від початку лікування ( $p < 0,001$ ), через 2 місяці цей ефект зберігався як у чоловіків, так і у жінок. Серед чоловіків ефективність ерадикації склала 86,7%, у жінок – 88,0%. Серед осіб з успішною ерадикацією повну відсутність скарг через 1 місяць після завершення лікування відмічали 88,4±3,4% чоловіків та 54,5±5,3% жінок. Відмінності за вираженістю клінічної симптоматики після успішної ерадикації між гендерними групами були достовірними ( $p < 0,01$ ).

В групі 1В зменшилась інтенсивність і частота всіх досліджуваних симптомів через 1 міс ( $p < 0,001$ ), через 2 місяці достовірних відмінностей порівняно з показниками до лікування не спостерігалось серед осіб жіночої статі, а серед чоловіків зменшилась частота печії ( $p < 0,001$ ). За іншими симптомами достовірних відмінностей в групі осіб чоловічої статі теж не було (рис. 2).

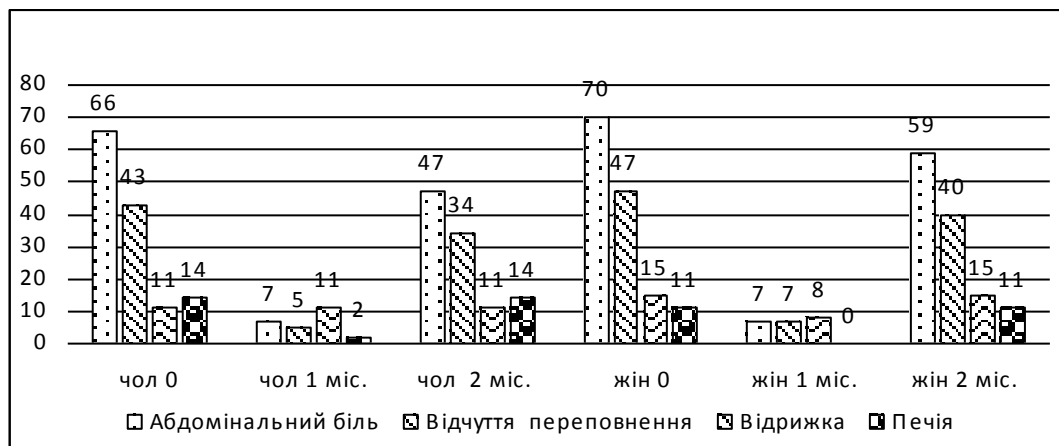


Рис. 2. Динаміка частоти симптомів в групі 1В.

Після оцінки клінічної ефективності лікування ІПП, пацієнтам групи 1В також було призначене повторне лікування, що мало на меті ерадикацію НР. Схеми лікування включали ІПП, кларитроміцин 500 мг 2 рази на добу, амоксицилін 1000 мг 2 рази на добу (або орнідазол 500 мг 2 рази на добу). Оцінка ефективності ерадикації, а також оцінка частоти та інтенсивності клінічних проявів у пацієнтів даної групи проводилась через 4 тижні після завершення терапії. За даними контрольного СДТ рівень успішної ерадикації в групі 1В склав серед чоловіків 86,2±4,8%, серед жінок 84,6±5,4%. Серед осіб групи 1В, у яких ерадикація НР пройшла успішно, через 1 місяць після завершення лікування повний регрес клінічних проявів відмічали 44 чоловіка (84,6±1,5%). У жінок вказаний показник склав 24 особи (54,6±2,3%). Наведені результати лікування співставні з результатами лікування групи 1А. Таким чином, в селективних популяційних категоріях пацієнтів, де можливим є застосування неінвазивного підходу при синдромі недослідженої диспепсії, обов'язковим діагностичним заходом є тест на НР і ерадикаційна терапія для всіх інфікованих пацієнтів. Причому, клінічна ефективність такого підходу є вищою у осіб чоловічої статі.

В групі 1С через 1 місяць частота симптомів, таких як відчуття постпрандіального переповнення і відрижка, достовірних змін не зазнала, спостерігалась тенденція до збільшення інтенсивності постпрандіального дискомфорту (рис. 3). Зменшилась частота абдомінального болю, проте достовірних змін його інтенсивності не відбулось. Через 2 місяці в цій групі достовірних відмінностей порівняно з показниками до лікування не спостерігалось.

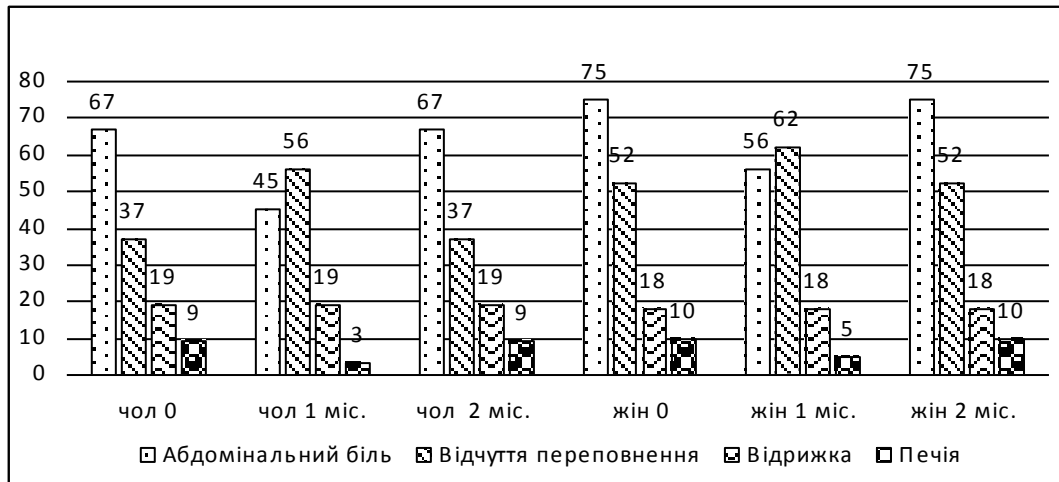


Рис. 3. Динаміка частоти симптомів у групі 1С.

Таким чином, стратегія призначення емпіричного антисекреторного лікування виявилась недостатньо ефективною, оскільки вже через місяць після його завершення у більшості хворих спостерігалися рецидиви клінічних симптомів різної інтенсивності.

Отримані дані вказують, що неінвазивна стратегія, яка полягає у виявленні та ерадикації НР, в українській популяції є виправданою у осіб чоловічої статі, і дозволяє досягти стійкої клінічної ремісії (OR=4,8; 95% ДІ 3,9-5,7). Серед жінок клінічна ефективність такого підходу є недостатньою OR=1,2 (95% ДІ=0,8-1,9), стійкий ефект спостерігався приблизно у половині випадків.

В результаті обстеження хворих групи 2, виявилось, що 96% хворих на ФД мали порушену МЕФШ (рис. 4): уповільнення МЕФШ спостерігалось у 81,5% випадків ФД незалежно від її клінічного варіанту, прискорення МЕФШ – у 11,1% хворих, причому всі хворі мали варіант ФД – епігастральний больовий синдром.

У хворих групи 2В було проведено градацію показників тесту за ступенями важкості, використавши для цього статистичний розподіл відповідно до клінічної ефективності стандартної (150 мг/добу) або подвійної (300 мг/добу) дози ітоприду гідрохлориду.

Клінічна ефективність досліджувалась за динамікою інтенсивності постпрандіального дискомфорту, оціненого за 5-бальною вербальною рейтинговою шкалою. Найбільш важливі дані були отримані щодо точки розподілу важкості зниження МЕФШ –  $T^{1/2}=172$  хв. (діагностична ефективність



88,6%), що є критерієм призначення подвійної дози прокінетика при значеннях вище цієї цифри.

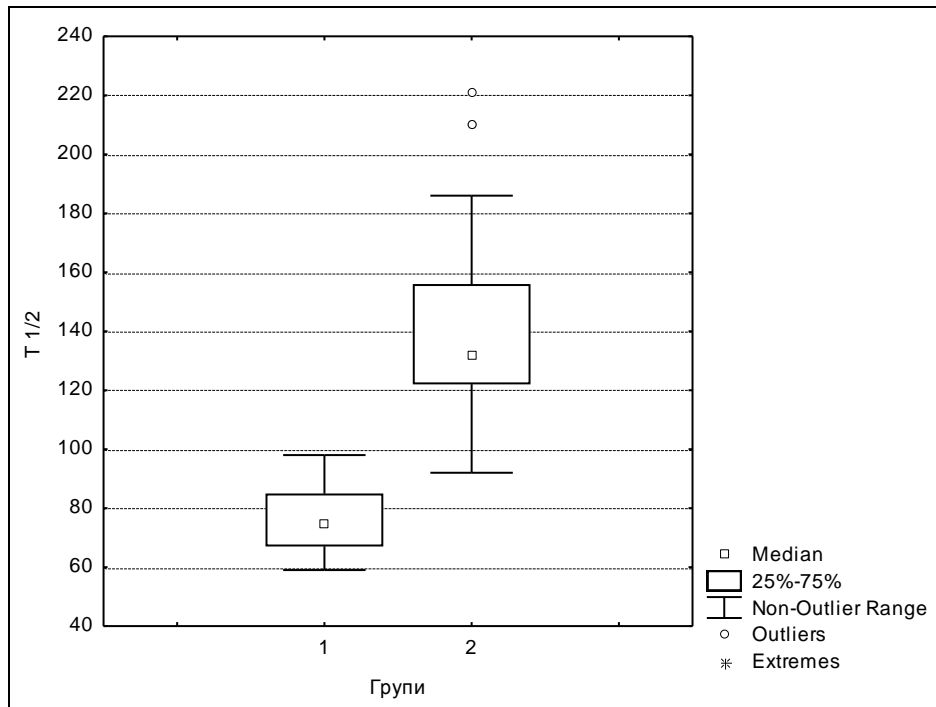


Рис. 4. Період напіввиведення за даними ОДТ у здорових осіб (1) та при ФД (2).

Отримані результати були використані при подальшому лікуванні пацієнтів шляхом об'єктивізованого призначення відповідних доз ітоприду гідрохлориду.

Ефективність клінічного застосування ОДТ в діагностиці та лікуванні ГЕРХ була досліджена в групі 3. Розподіл  $T^{1/2}$  серед хворих на ГЕРХ показав, що до 85% хворих мають порушення шлункової евакуації, причому сповільнення МЕФШ виявлено в  $79,7 \pm 4,4\%$ , прискорення – в  $6,0 \pm 2,6\%$  випадків. Для монотерапії ІПП було констатовано в цілому достатній клінічний ефект, що полягав у достовірному зменшенні частоти та вираженості печії, регургітації, аерофагії та епігастрального дискомфорту.

Оцінка показника  $T^{1/2}$  після 8 тижнів монотерапії ІПП показала, що кількість осіб зі сповільненою МЕФШ зменшилась з  $79,8\%$  до  $55\%$  (OR=2,9; ДІ = 1,4-5,8).

Надалі було проведено вивчення ефективності додаткового курсу лікування прокінетиком осіб зі сповільненою МЕФШ, у яких відбулося загоєння дефектів слизової оболонки стравоходу. Досліджувалась клінічна ефективність цього заходу щодо профілактики ранніх рецидивів ГЕРХ.

Для цього особам групи 3А, відповідно, показання до терапії прокінетиком призначався ітоприду гідрохлорид. Подвійна доза прокінетика призначалась при  $T^{1/2} > 172$  хв. за даними ОДТ. Оцінювалась частота печії протягом 14 днів лікування прокінетиком і через 1 місяць після його закінчення. Результати

аналізу представлені на діаграмі (рис. 5). Виявилось, що рецидиви в групі 3В достовірно частіші, ніж у пацієнтів з нормальною МЕФШ (група 3С), а також в порівнянні з групою 3А, де прокінетик призначався відповідно до ступеня сповільнення шлункової евакуації.

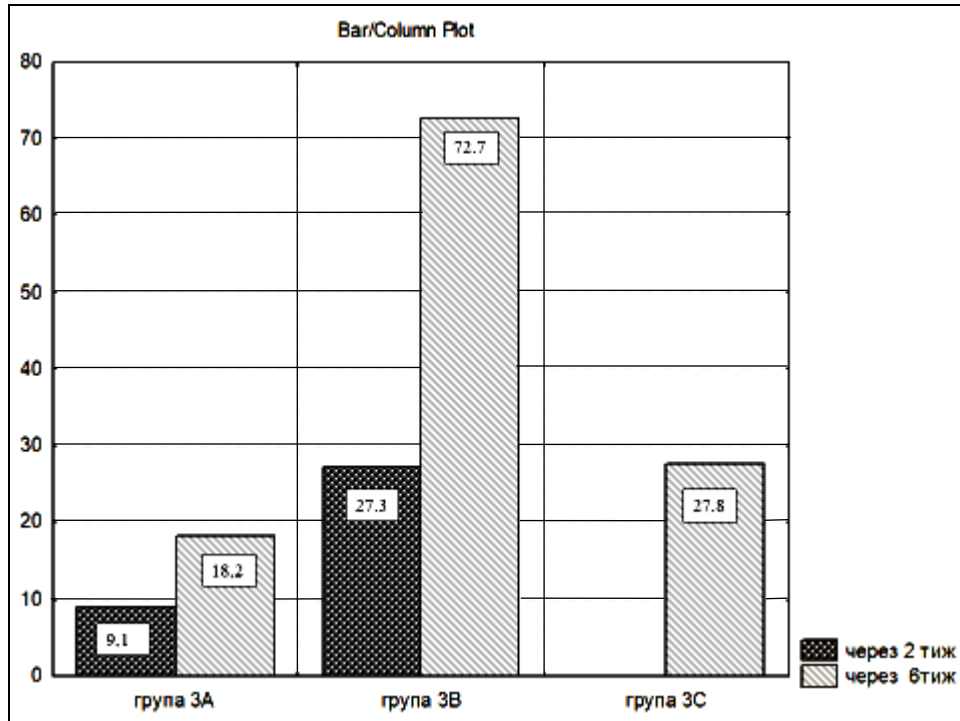


Рис. 5. Ймовірність ранніх рецидивів ГЕРХ залежно від МЕФШ.

Таким чином, неінвазивний підхід до визначення МЕФШ з використанням ОДТ дозволяє індивідуалізувати призначення прокінетика, що в результаті приводить до підвищення ефективності лікування ГЕРХ за рахунок зменшення частоти рецидивів.

Вивчення стану МЕФШ в групі 4, яка включала хворих на НР-залежні хвороби показало, що сповільнення моторно-евакуаторної функції шлунка зустрічається в 39% випадків і є прогностичною ознакою розвитку синдрому диспепсії після вдалої ерадикації НР (RR=2,1; ДІ 1,9-2,3).

Аналіз стану МЕФШ в групах 4 та 5 показав, що достовірно частіше спостерігалось прискорення МЕФШ у хворих на виразку ДПК ( $p < 0,05$ ) в порівнянні з групами 4А та 4В. Дані, отримані при обстеженні пацієнтів групи 5, вказують на достовірне переважання уповільнення швидкості шлункової евакуації в порівнянні з групою 4 ( $p < 0,01$ ), що свідчить про вагомий внесок саме порушення МЕФШ в генез симптомів у пацієнтів з постерадикаційним диспептичним синдромом (рис. 6). Лікування пацієнтів групи 5, у яких було виявлене сповільнення шлункової евакуації здійснювалось шляхом призначення ітоприду гідрохлориду протягом 14 днів, в дозі 150-300 мг на добу, підібраній відповідно до показника  $T^{1/2}$ . Це дозволило досягнути регресу симптомів у всіх хворих.

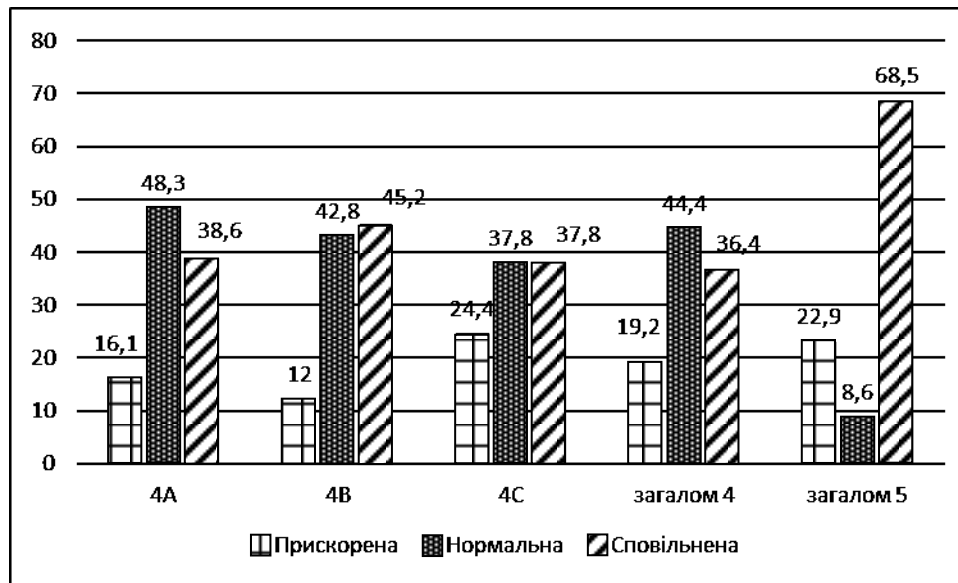


Рис. 6. Стан моторно-евакуаторної функції шлунка в групах 4 та 5.

Дослідження можливостей МДТ проводилося серед пацієнтів з різними стадіями НАЖХП та ЦП в якості групи порівняння. Медіана КД у здорових осіб склала 25,7% (ДІ 19,4-36,1). Розрахований 95% ДІ, який є відображенням верхньої і нижньої меж норми для КД.

Було виявлено, що в групах 6А (стеатоз печінки без ознак цитолізу) та 6В (НАЖХП з цитолізом) 24,4% і 17,6% хворих відповідно мали підвищену мікросомальну функціональну активність гепатоцитів. В групі 6А, за даними МДТ, 47,6% осіб мали дані, що вкладалися у межі нормальних значень КД, а 28,0% мали різного ступеня зниження показників КД. Середнє значення КД для МДТ в групі 6А не мало достовірних відмінностей від контрольної групи –  $23,9 \pm 4,1\%$ . В групі 6В зниження КД за результатами МДТ було зафіксоване в 35,3%, а нормальні показники в 47,1% випадків. Середній показник КД в цій групі становив  $23,1 \pm 4,2\%$  і достовірно не відрізнявся від контрольної групи і від показників у групі 6А. Проте в обох вказаних групах КД була достовірно вище ( $p < 0,01$ ), ніж в групі 6С (хворі з цирозом печінки).

Дослідження кореляції даних МДТ з морфологічними ознаками виявило, що середня КД ( $22,8 \pm 2,4\%$ ) в групі, де активного запалення в біоптатах не було виявлено, статистично достовірно не відрізнялись від таких в контрольній групі здорових волонтерів, проте пацієнти групи 6А, що мали активний стеатогепатит за морфологічними ознаками без біохімічних змін мали середнє значення КД на рівні  $36,8 \pm 2,0$ , що статистично достовірно відрізняло цих хворих від контрольної групи і тих осіб групи 6А, у яких індекс гістологічної активності запалення дорівнював 0,  $p = 0,0083$ . Тобто, підвищена мікросомально-окислювальна функція гепатоцитів є неінвазивно визначеним предиктором ранніх стадій НАСГ до підвищення активності лабораторних маркерів цитолізу. В групі 6В також було виявлене достовірне підвищення середнього рівня КД за даними МДТ до  $34,8 \pm 2,3\%$ , порівняно з контролем. Так само, максимальний ступінь активності НАСГ був асоційований з достовірним ( $p = 0,039$ ) зниженням КД до  $13,7 \pm 2,5\%$ .

За даними ультразвукової еластометрії печінки хворих на ХГ в групі 7 у пацієнтів з фіброзом F0, F1, F2 показники КД за даними МДТ достовірно не відрізнялись, проте достовірною була різниця в порівнянні з хворими, що мали фіброз F3 ( $p=0,0081$ ). В групі хворих на ХГ було виявлено залежність між зниженням показників тесту у хворих на ХГ та лабораторним ступенем активності гепатиту ( $p<0,05$ ). В динаміці лікування було виявлено збільшення КД за даними МДТ. Разом з тим не відмічено залежності показників дихального тесту від етіологічного чинника ( $p=0,074$ ).

В результаті проведених досліджень серед пацієнтів групи 8 був розрахований довірчий інтервал для даних КД, характерний для класу ЦП. Для класу А – КД=13,61 (ДІ 9,79-18,47), класу В – КД=6,08 (ДІ 2,46-9,72), класу С 1,39 (ДІ 0-2,39).

Враховуючи статистичну достовірність відмінностей КД в залежності від класу ЦП, КД за даними МДТ є додатковим самостійним критерієм ступеня важкості цирозу печінки: КД для Child А від 9,8% до 18,5%, Child В – від 2,5% до 9,8%, Child С – від 0 до 2,5%. Примітно, що при рівні КД менше 5% не спостерігалось достовірного покращення показника на фоні лікування.

Показник КД було використано в якості неінвазивного критерію ефективності терапії. Виявлено, що у хворих групи 6 протягом 12 тижнів лікування урсодеоксихолевою кислотою, есенціальними фосфоліпідами, силімарином, карнітину оротатом не спостерігалось статистично достовірних змін показника КД за даними МДТ.

Також в процесі лікування досліджено кореляцію даних МДТ з біохімічними показниками. Виявлено лінійну зворотню кореляцію між показниками ГГТ ( $r=-0,79$ ), білірубіну ( $r=-0,81$ ) та активністю ЛФ ( $r=-0,73$ ) і пряму лінійну кореляцію з показниками загального білку ( $r=0,77$ ). Отже, результати МДТ корелюють з порушенням білкового обміну, обміну білірубіну та показниками активності печінкових ферментів, що дозволяє інтерпретувати КД як інтегральний показник функціонального стану печінки.

В групі 9 було досліджено діагностичну значимість даних КДТ і ТДТ для оцінки ступеня ЗНПЗ та замісної терапії з індивідуалізованим дозуванням. Обстеження контрольної групи показало, що для КДТ значення КД від 14 до 30% є нормою, що виключає амілазну недостатність зі специфічністю 76,8%. Для ТДТ за показником КД на 360 хв, верхня і нижня межа норми дорівнюють 57,9%, і 26,3%. Чутливість і специфічність тесту в діагностиці ЗНПЗ склали відповідно 91,4% і 90,0%.

Порівняння показників КД за даними ТДТ та рівня фекальної еластази-1 показало, що у хворих групи 9А були виявлені достовірні відмінності лише за даними ТДТ в порівнянні з контрольною групою. Тобто ТДТ дозволяє виявити ЗНПЗ на більш ранніх стадіях її розвитку. В групах 9В, 9С та 9Д результати вказаних тестів корелювали значним чином ( $r=0,96$ ) (рис. 7).

При ХП кореляція даних КДТ з даними дослідження фекальної еластази-1 була зафіксована у випадку помірної і легкої ЗНПЗ.

Оцінюючи ефективність замісної ферментної терапії в групі 9, було визначено, що додавання 10000 ОД ферментного препарату у формі випуску мінімікросфер дозволяє підвищити КД за даними ТДТ на 3,0% зі значним ступенем кореляції ( $r=0,88$ ). Встановлення наявності та ступеня амілазної недостатності у хворих з недостатнім клінічним ефектом замісної терапії показало, що 27,6% хворих із ЗНПЗ потребують додаткової корекції лікування, зумовленої саме значним ступенем амілазної недостатності у цих хворих.

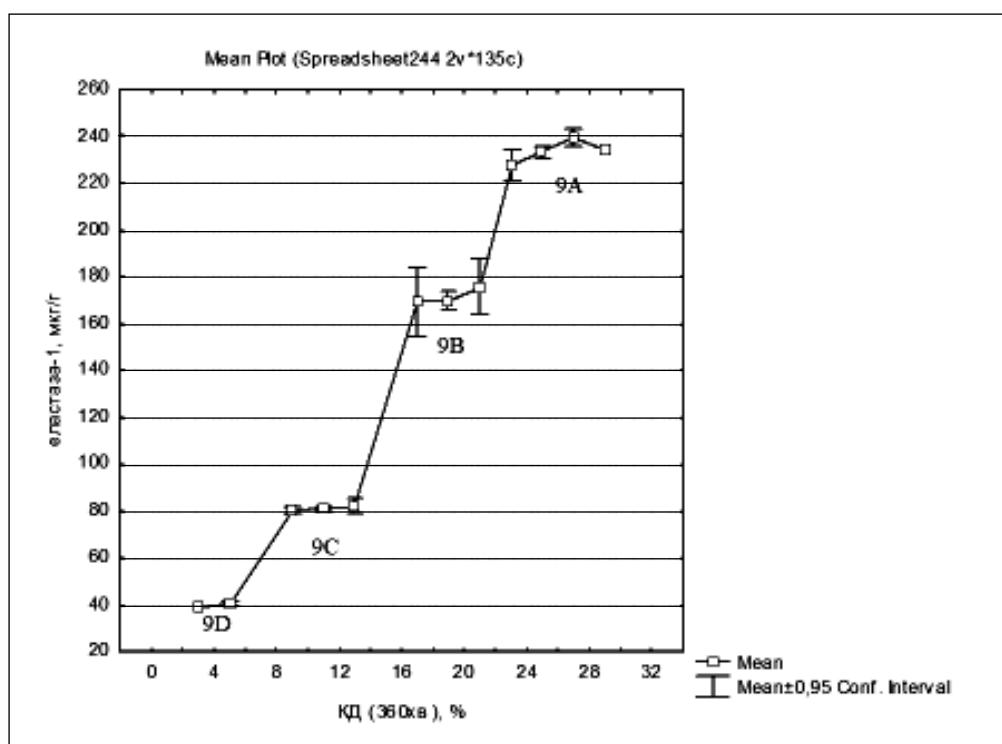


Рис. 7. Кореляція даних еластази-1 та ТДТ у групі 9.

При дослідженні віддалених результатів лікування (1 рік) було обстежено 129 осіб. Смертність склала 2,2% (3 осіб), ще троє осіб (2,2%) було втрачено внаслідок втрати зв'язку з ними. Незадовільним (нерегулярний прийом ФП і/або вживання алкоголю вище безпечних доз) виявився комплаєнс 19 осіб (14,7%), їх також було виключено з дослідження. Обстеження 110 осіб показало, що лікування панкреатином у відповідності із запропонованою методикою дозування хворих на ХП із ЗНПЗ виявило, що у випадку легкої та помірної ЗНПЗ спостерігається достовірне підвищення рівня фекальної еластази-1 з  $166,2 \pm 10,2$  мкг/г до  $226,9 \pm 11,4$  мкг/г та з  $166,2 \pm 10,2$  мкг/г до  $226,9 \pm 11,4$  мкг/г відповідно, що може свідчити про покращення власної екзокринної функції ПЗ, що можливо зумовлене як регенерацією власне паренхіми ПЗ, так і покращенням надходження ферментів у просвіт ДПК внаслідок відновлення рефлексу відкриття сфінктера панкреатичної протоки. Останній чинник багато в чому пов'язаний з нормалізацією режиму харчування, його регулярністю, припиненням зловживання алкоголем. Отримані дані також свідчать, що серед хворих з легким ступенем ЗНПЗ спостерігалось відновлення ЗФПЗ до нормальних цифр як за

даними ТДТ, так і за даними фекальної еластази-1. На індивідуальному рівні це стосувалось переважно хворих віком до 65 років.

Через 2 роки було обстежено загалом 99 хворих. Було втрачено з дослідження 2 хворих внаслідок їх смерті, з 9 хворими було втрачено зв'язок. Результати динамічного спостереження через 2 роки загалом показали, що показники ЗНПЗ залишались в цілому співставними з показниками, що були отримані через 1 рік спостереження. Достовірними виявились відмінності лише в показниках ТДТ в групі хворих з легким ступенем ЗНПЗ, в цій групі показники фекальної еластази-1 суттєвим чином не відрізнялись від даних через 1 рік лікування. Такі дані можна пояснити, по-перше, більшою чутливістю ТДТ у виявленні легкого ступеня ЗНПЗ, по друге, відміною постійної ферментної терапії, що у кількох хворих негативним чином відобразилось на дотриманні комплайнсу в плані режиму харчування, в тому числі і вживанні алкоголю.

Віддалені результати показали, що клінічне завдання щодо усунення мальнутритивного статусу було досягнуто: до лікування середній показник індексу маси тіла (ІМТ) серед 110 хворих становив  $16,7 \pm 1,1$  кг/м<sup>2</sup>, через 1 рік спостереження –  $20,9 \pm 1,3$  кг/м<sup>2</sup>,  $p < 0,0001$ . Через 2 роки спостереження статистично достовірного підвищення ІМТ не було, він становив  $21,0 \pm 1,3$  кг/м<sup>2</sup>,  $p = 0,189$ , проте він зберігався у межах норми, яка становить 18,6-24,9.

Ефективність індивідуалізованого лікування хворих на ФЗК в поєднанні з непереносимістю лактози досліджувалась в групі 10. В порівнянні з біохімічним дослідженням активності лактази в біоптаті тонкої кишки було розраховано чутливість (92,3%) та специфічність (86,7%) ЛДТ. Відповідно до результатів ЛДТ з 83 пацієнтів, що мали ЛН, у 35 осіб (42,17 %) було діагностовано ЛН значного ступеня (КД < 10%), у 48 осіб (57,83%) було діагностовано ЛН помірною ступеня (КД від 10 до 20%). Загалом частота скарг на абдомінальний біль, несформований стул та нудоту серед хворих на ФЗК, а також вираженість цих симптомів до лікування в групах 10А, 10В та 10С достовірно не відрізнялася ( $p > 0,05$ ). Частота здуття живота серед хворих на ФЗК з ЛН була достовірно вища за таку серед осіб без ЛН ( $p < 0,01$ ). Очікувалось, що вираженість такого симптому, як діарея також буде достовірно відрізнятись, оскільки ЛН є одним з чинників, що мають підсилювати виразність цього симптому. Тому за допомогою опитування було визначено частоту стулу серед груп обстежених осіб залежно від даних ЛДТ. У хворих без ЛН частота випорожнень становила в середньому  $21,16 \pm 6,43$  на тиждень, а у осіб з ЛН –  $22,32 \pm 5,2$  на тиждень ( $p > 0,05$ ). Дані свідчать, що внесок такого патологічного стану, як ЛН, в прояви ФЗК є не надто значним, збільшуючи лише частоту та інтенсивність метеоризму. Однак практична необхідність була досліджена в ході корекції ЛН в процесі лікування.

В групі 10А призначення дієти з частковим обмеженням лактози протягом 1 місяця нормалізувало стан у 25% хворих. Проте подальше повне обмеження лактози не призвело до додаткового збільшення кількості осіб з повною клінічною ремісією.

В групі 10А через 1 місяць дотримання дієти з частковим обмеженням лактози клінічна вираженість абдомінального болю, здуття живота та скарг на

несформовані випорожнення порівняно з вираженістю до лікування зменшилась достовірно ( $p < 0,01$ ). Через наступні 30 діб дотримання дієти з повним обмеженням лактози вираженість абдомінального болю, здуття живота та діареї достовірно не змінилась. В групі 10В через 1 місяць дотримання дієти з частковим обмеженням лактози, частота симптомів порівняно з показниками до лікування зменшилась недостовірно, частота нудоти не змінилась. Через 30 діб дотримання дієти з повним обмеженням лактози частота скарг на абдомінальний біль, здуття живота та несформований стул порівняно з частотою цих скарг до цього також достовірно зменшилась, частота нудоти не змінилась. Крім того, показовим є факт, що через місяць дотримання гіполактозної дієти симптоми повністю зникли у 3 пацієнтів (8,57%), через 30 діб дотримання дієти з повним обмеженням симптоми повністю зникли ще у 7 пацієнтів (20%), що разом склало 10 осіб (28,57%). Таким чином, виявилось, що у випадку, коли КД за даними ЛДТ не перевищує 10%, повне обмеження лактози в дієті дозволяє досягти повної нормалізації клінічної картини загалом у 25% пацієнтів. Ця цифра й відображає внесок ЛН в генез проявів ФЗК.

Спостереження за хворими протягом року виявило достовірне зменшення кількості хворих, яких турбували симптоми (рис. 8). Через 1 рік перебування на дієті з частковим чи повним обмеженням лактози, симптоми ФЗК залишались у 59,1% і 58,2% хворих відповідно. Це свідчить про дію інших чинників у генезі захворювання, але цей результат є значним проривом для тієї частини хворих, у яких відбувся регрес симптоматики.

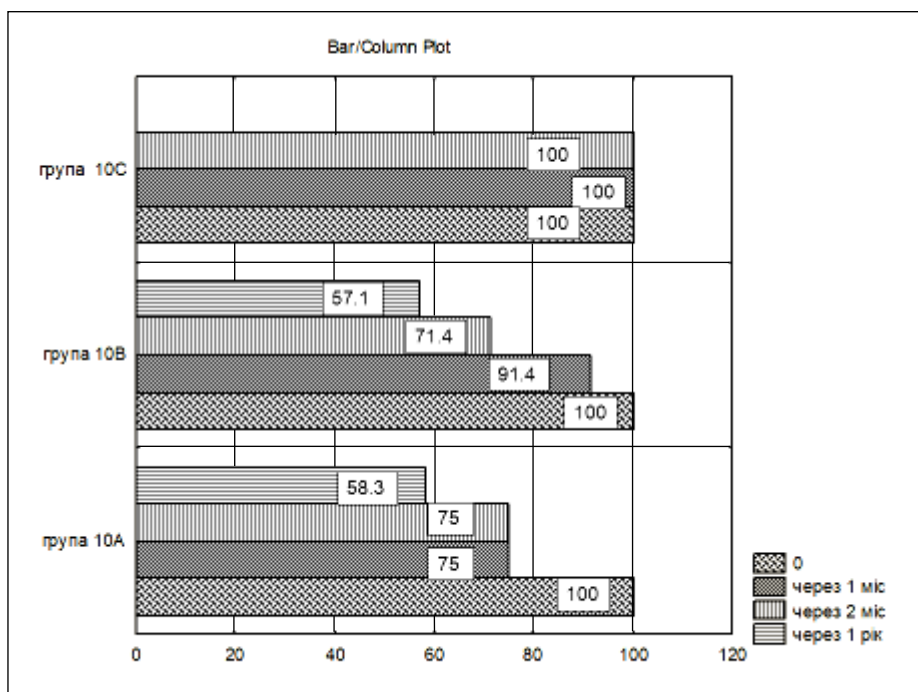


Рис. 8. Динаміка загальної частоти симптомів ФЗК при лікуванні

Проведені дослідження надають наукове обґрунтування неінвазивних підходів до ведення хворих гастроентерологічного профілю, а також дозволяють підвищити ефективність лікування завдяки його об'єктивній індивідуалізації.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та вирішення науково-практичної проблеми сучасної гастроентерології, а саме – підвищення ефективності лікування хворих гастроентерологічного профілю шляхом обґрунтування комплексу неінвазивних діагностичних підходів та подальшої індивідуалізованої терапії захворювань органів ШКТ, печінки та підшлункової залози.

1. При синдромі недослідженої диспепсії в українській популяції значимий відносний ризик атрофічного гастриту ( $RR=3,4$ ; ДІ 1,18-6,9) спостерігається у чоловіків віком старше 35 років, у жінок цей показник є значимим у віці старше 39 років ( $RR=2,6$ ; ДІ 1,09-5,3), відповідно у цих вікових категорій пацієнтів верхня ендоскопія є доцільною.

2. Неінвазивна стратегія «тестувати і лікувати» в якості основного підходу може застосовуватися в 76,5% випадків недослідженої диспепсії, клінічна ефективність такого підходу у *H. pylori*-позитивних пацієнтів є високою серед чоловіків ( $OR=4,8$ ; ДІ 3,9-5,7) і меншою для жінок, ( $OR=1,4$  ДІ 1,08-1,9), у яких стійкого клінічного ефекту вдається досягти лише у 53,5% випадків.

3. При ФД (81,5% випадків,  $T^{1/2} = 105,3$  хв.) та ГЕРХ (79,7% випадків,  $T^{1/2} = 95,0$  хв.) переважає сповільнення моторно-евакуаторної функції шлунка. При ГЕРХ  $T^{1/2}$  від 95 хв. до 144 хв. є достовірним предиктором раннього рецидиву симптомів ( $RR=4,9$ ; ДІ 2,4-7,0). У випадку *H. pylori*-асоційованого хронічного гастриту і пептичної виразки ДПК сповільнення МЕФШ зустрічається в 39% випадків і є прогностичною ознакою повернення клініки диспепсії після вдалої ерадикації *H. pylori* ( $RR=2,1$ ; ДІ 1,9-2,3).

4. Об'єктивним критерієм призначення стандартної дози прокінетика при сповільненні шлункової евакуації є показник періоду напіввиведення твердої їжі зі шлунка в межах 85-172 хв., критерієм призначення подвійної дози – більше 172 хв. Індивідуалізоване таким чином лікування дозволяє ефективно досягти клінічної ремісії при постпрандіальному дистрес-синдромі ( $OR=3,5$ ; ДІ 2,7-4,5) та зменшити ризик розвитку постерадикаційного синдрому ( $RR=0,6$ ; ДІ 0,4-0,8). При ГЕРХ такий підхід дозволяє достовірно зменшити частоту ранніх рецидивів ( $RR=0,6$ ; ДІ 0,3-0,9).

5. Підвищена мікросомальна функція печінки при стеатозі спостерігається у 24,7% випадків і є маркером розвитку НАСГ ( $OR=3,1$ ; ДІ 2,8-3,5), тоді як її зниження менше 20% свідчить про розвиток фіброзу ( $OR=3,3$ ; ДІ 2,9-3,7). Ця функція за показником кумулятивної дози  $^{13}CO_2$  при хронічному гепатиті зворотно корелює з вираженістю фіброзу ( $r=-0,64$ ). При цирозі печінки цей показник дозволяє визначити ступінь гепатоцелюлярної недостатності і корелює з критеріями Child-Pugh ( $r=-0,73$ ).

6. Мікросомальна детоксикаційна функція печінки достовірно покращується в процесі лікування НАЖХП (з 16,0% до 24,7%) та хронічного гепатиту (з 10,4% до 19,0%), у випадку цирозу така тенденція спостерігалась лише при ступені А за критеріями Child-Pugh.



7. Об'єктивним критерієм визначення дози ферментного препарату для корекції зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози є відповідність 3000 ОД ліпази на кожен 1% зниження кумулятивної дози  $^{13}\text{CO}_2$ , за даними ТДТ, менше 26%. Додаткове підвищення доз замісної терапії необхідне у випадку високого ступеня амілазної недостатності, і такої корекції потребують 27,6% хворих.

8. Оцінка віддалених результатів лікування хворих на хронічний панкреатит із ЗНПЗ, індивідуалізованого за запропонованою методикою, показала, що через 1 рік лікування панкреатином у формі кишковорозчинних мінімікросфер наявне достовірне збільшення концентрації фекальної еластази-1 зі  $101,3 \pm 10,2$  мкг/г до  $140,4 \pm 18,2$  мкг/г і збільшення кумулятивної дози  $^{13}\text{CO}_2$  з 13,1% до 19,2%, спостерігалось також збільшення ІМТ обстежених (з  $16,7 \pm 1,1$  кг/м<sup>2</sup> до  $20,9 \pm 1,3$  кг/м<sup>2</sup>), вказані зміни зберігались і через 2 роки від початку лікування.

9. Пацієнти з функціональними захворюваннями кишки при значенні кумулятивної дози  $^{13}\text{CO}_2$  від 10% до 20% за даними ЛДТ потребують обмеження лактози в раціоні, а менше 10% – повного її виключення з дієти, що дозволяє достовірно зменшити частоту і вираженість симптоматики вже протягом 1 місяця лікування, причому через 1 рік цей ефект зберігається.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. В українській популяції при синдромі недослідженої диспепсії у пацієнтів віком менше 35 років, з анамнезом хвороби менше 3-х років, без тривожних симптомів, має використовуватися неінвазивне визначення *H. pylori* і призначатися ерадикаційна терапія інфікованим пацієнтам.

2. У жінок із синдромом недослідженої диспепсії віком менше 39 років і анамнезом хвороби менше 3 років має застосовуватися переважно неінвазивний підхід, що включає діагностику та лікування *H. pylori*, а також перевірку на відповідність клінічним критеріям функціональної диспепсії.

3. При сповільненні МЕФШ з величиною періоду напіввиведення твердої їжі зі шлунка за даними ОДТ більше 172 хв. повинна призначатися подвійна доза прокінетика, яка для ітоприду гідрохлориду складає 100 мг 3 рази на добу.

4. Для запобігання раннім рецидивам ГЕРХ відразу після завершення основного курсу лікування ІПП повинен призначатися прокінетик у стандартній чи подвійній дозі, відповідній ступеню сповільнення швидкості шлункової евакуації (ітоприду гідрохлорид 50 мг 3 рази на добу при  $T^{1/2}$  за даними ОДТ менше 172 хв або 100 мг 3 рази на добу відповідно при  $T^{1/2}$  більше 172 хв), курсом 14 діб.

5. Пацієнтам, інфікованим НР, у яких наявне сповільнення МЕФШ після ерадикаційної терапії для запобігання розвитку постерадикаційного диспептичного синдрому повинен призначатися прокінетик у дозі, відповідній ступеню сповільнення швидкості шлункової евакуації (ітоприду гідрохлорид

50 мг 3 рази на добу при  $T^{1/2}$  за даними ОДТ менше 172 хв або 100 мг 3 рази на добу відповідно при  $T^{1/2}$  більше 172 хв), курсом 14 діб.

6. Виконання МДТ пацієнтам із сонографічними ознаками стеатозу печінки може застосовуватися в якості додаткового методу діагностики НАЖХП з інтерпретацією даних: збільшення КД більше 35% у хворих зі стеатозом і нормальним рівнем АЛТ свідчить про наявність початкової стадії статогепатиту, а зменшення КД менше 10% свідчить про фіброз не менше F3.

7. Ступінь компенсації цирозу печінки може діагностуватись за даними МДТ, які корелюють з критеріями Child-Pugh. КД для Child A від 9,8% до 18,5%; Child B – від 2,5% до 9,8%; Child C від 0 до 2,5%.

8. ТДТ повинен входити в схеми діагностики захворювань, що супроводжуються ЗНПЗ, для визначення адекватної дози замісної терапії; зменшення КД на кожні 3% менше норми (26%) потребує підвищення разової дози ФП на 10000 ОД.

9. При збереженні симптомів мальдигестії на фоні лікування ХП має бути виконане визначення амілазної недостатності, що дозволяє провести успішну корекцію терапії в 27% випадків.

10. При ФЗК, які поєднані з лактазною недостатністю, у випадку, коли за даними ЛДТ КД менше 10%, потрібно виключати з раціону пацієнтів лактозовмісні продукти, що дозволить досягти клінічної ремісії у 40% таких хворих протягом 1 року лікування. При значенні КД від 10% до 20% достатньо часткового обмеження лактози в раціоні з можливістю вживання кисломолочних продуктів.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Дударь Л. В. Коррекция антитоксической функции печени в амбулаторных условиях у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени / Л. В. Дударь, В. В. Чернявский, Н. Н. Михнева // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 4. – С. 66–68. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка даних, підготовка матеріалу до друку)*

2. Визначення та порівняння діагностичної цінності  $^{13}\text{C}$ -лактозного дихального тесту та водневого дихального тесту з лактозою у визначенні дефіциту лактази / [В. Г. Передерій, К. С. Пучков, В. В. Чернявський, С. Д. Салтанова, М. О. Овдій] // Науковий вісник. – 2009. – № 3. – С. 108–112. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка даних, підготовка матеріалу до друку)*

3. Ефективність дієти з повним та неповним обмеженням лактози у пацієнтів з різним ступенем дефіциту лактази / В. Г. Передерій, К. С. Пучков, В. В. Чернявський, А. С. Харченко // Запорожский медицинский журнал. – 2009. – № 4. – С. 41–45. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка даних, підготовка матеріалу до друку)*

4. Клінічне значення лактозної непереносимості з синдромом подразненої кишки / В. Г. Передерій, К. С. Пучков, В. В. Чернявський, Н. М. Чулаєвська // Патологія. – 2009. – № 2. – С. 107–110. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка даних, підготовка матеріалу до друку)*

5. Оптимальний комплаєнс, як фактор успішного лікування пацієнтів с дуоденальною язвою, і пути его досягнення / В. Г. Передерій, А. С. Ситников, В. В. Чернявський, Ю. Г. Кузенко // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 4. – С. 32–35. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка даних, підготовка матеріалу до друку)*

6. Передерій В. Г. Диагностический поиск и ведение пациентов при неисследованной диспепсии / В. Г. Передерій, В. В. Чернявський // Сучасна гастроентерологія. – 2007. – № 2. – С. 4–8. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка даних, підготовка матеріалу до друку)*

7. Передерій В. Г. Медико-экономическая эффективность различных схем лечения Нр-позитивных дуоденальных язв / В. Г. Передерій, В. В. Чернявський // Сучасна гастроентерологія. – 2004. – № 3. – С. 72–76. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка даних, підготовка матеріалу до друку)*

8. Можливості відеокапсульної ендоскопії в діагностиці порушень моторно-евакуаторної функції шлунково-кишкового тракту / [В. Г. Передерій, Ю. Г. Кузенко, В. В. Чернявський, К. С. Пучков, В. О. Козлов] // Науковий вісник. – 2010. – № 4. – С. 158–163. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка даних, підготовка матеріалу до друку)*

9. 13С-октаноевий дихальний тест у діагностиці діабетичної гастропатії / [В. Г. Передерій, С. М. Ткач, В. В. Чернявський, О. С. Ларін, О. М. Кожевніков] // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2006. – № 2. – С. 10–13. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка даних, підготовка матеріалу до друку)*

10. Передерій В. Г. Ороцекальный транзит. Якому методу діагностики надати перевагу / В. Г. Передерій, В. В. Чернявський, В. О. Козлов // Кримський терапевтичний журнал. – 2010. – № 2. – С. 100–105. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка даних, підготовка матеріалу до друку)*

11. Діагностична цінність водневого лактозного дихального тесту у визначенні дефіциту лактази / В. Г. Пучков, В. В. Чернявський, Л. М. Купчик, А. А. Кисельова // Ліки України. – 2009. – № 6. – С. 56–58. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка даних, підготовка матеріалу до друку)*

12. Чернявський В. В. Применение 13С-триглицеридного дыхательного теста для диагностики внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы / В. В. Чернявський // Актуальні питання медичної науки та практики. – 2010. – № 77. – С. 252–257.

13. Чернявский В. В. Опыт применения секнидазола в схеме для эрадикации инфекции *Helicobacter pylori* / В. В. Чернявский, В. Г. Передерий, Л. М. Купчик // Сучасна гастроентерологія. – 2013. – № 1. – С. 85–88. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка даних, підготовка матеріалу до друку)*
14. Чернявский В. В. Клиническое использование 13С-октанового дыхательного теста у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / В. В. Чернявский // Вестник КазНМУ. – 2014. – № 2. – С. 26–28.
15. Чернявский В. В. Коррекция секреторной и моторно-эвакуаторной функции желудка как краеугольный камень предупреждения рецидивов гастроэзофагальной рефлюксной болезни / В. В. Чернявский // Сучасна гастроентерологія. – 2012. – № 1. – С. 120–124.
16. Чернявский В. В. Практический подход к выбору схемы лечения *Helicobacter Pylori*-зависимых заболеваний / В. В. Чернявский // Сучасна гастроентерологія. – 2007. – № 5. – С. 85–88.
17. Практический подход к диагностике и лечению стеатоза печени / В. В. Чернявский, О. О. Братчук, Л. С. Гвоздецкая, Р. Н. Хайрнасов // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 3. – С. 29–33. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка даних, підготовка матеріалу до друку)*
18. Чернявский В. В. Диагностический поиск и лечебные стратегии при синдроме диспепсии / В. В. Чернявский // Сімейна медицина. – 2014. – № 3. – С. 56–60.
19. Чернявский В. В. Клиническое применение 13С-октанового дыхательного теста при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В. В. Чернявский // Вестник КазНМУ. – 2014. – № 1. – С. 16–19.
20. Чернявський В. В. Клінічне застосування 13С дихальних тестів при захворюваннях езофагогастроуденальної зони / В. В. Чернявський // Лікарська справа. – 2014. – № 3–4. – С. 72–77.
21. Чернявский В. В. Современные аспекты клинического применения 13С-дыхательных тестов при заболеваниях поджелудочной железы / В. В. Чернявский // Лікарська справа. – 2014. – № 11. – С. 76–81.
22. Чернявський В. В. Функціональна диспепсія: можливості фармакологічної корекції. / В. В. Чернявський, В. О. Козлов // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – № 6. – С. 41–44. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка даних, підготовка матеріалу до друку)*
23. Чернявский В. В. Практический подход к заместительной терапии при внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы / В. В. Чернявский // Сімейна медицина. – 2014. – № 4. – С. 102–104.
24. Чернявский В. В. Воспаление при хронических заболеваниях печени и возможные подходы к лечению / В. В. Чернявский, А. К. Сизенко, Л. С. Гвоздецкая // Гастроентерологія. – 2014. – № 1. – С. 111–116. *(Особистий внесок:*

*участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка даних, підготовка матеріалу до друку)*

25. Чернявський В. В. Віддалені результати замісної ферментної терапії, призначеної за даними ІЗС-тригліцеридного дихального тесту / В. В. Чернявський, Л. С. Гвоздецька // Лікарська справа. – 2015. – № 3–4. – С. 94–99. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка даних, підготовка матеріалу до друку)*

26. Чернявський В. В. Замісна ферментна терапія при синдромі мальдигестії: клінічні спостереження / В. В. Чернявський, Л. С. Гвоздецька, Л. М. Парунян // Вісник клубу панкреатологів. – 2017. – № 1. – С. 32–37. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка даних, підготовка матеріалу до друку)*

27. Чернявський В. В. Практический подход к заместительной терапии при внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы / В. В. Чернявский, Л. С. Гвоздецкая, Л. М. Парунян // Сімейна медицина. – 2015. – № 1. – С. 66–69. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка даних, підготовка матеріалу до друку)*

28. Шипулин В. П. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы при хронических диффузных заболеваниях печени / В. П. Шипулин, В. В. Чернявский // Сучасна гастроентерологія. – 2012. – № 2. – С. 122–127. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка даних, підготовка матеріалу до друку)*

29. Шипулин В. П. Диагностические возможности применения ІЗС-метацетинового дыхательного теста у больных хроническими диффузными заболеваниями печени / В. П. Шипулин, В. В. Чернявский, Н. Н. Михнева // Лабораторная диагностика. – 2001. – № 1. – С. 37–40. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка даних, підготовка матеріалу до друку)*

30. Передерий В. Г. Сравнительная характеристика применения гепатопротекторов при хронических диффузных заболеваниях печени / В. Г. Передерий, В. В. Чернявский, В. П. Шипулин // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 3. – С. 81–83. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка даних, підготовка матеріалу до друку)*

31. Чернявський В. В. Рациональное ведение пациентов с гастроэзофагальной рефлюксной болезнью и перспективы излечения / В. В. Чернявский // Сучасна гастроентерологія. – 2014. – № 5. – С. 101–106.

32. Чернявський В. В. Практические аспекты ведения пациентов с гастроэзофагальной рефлюксной болезнью: возможные ловушки / В. В. Чернявский // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – № 4. – С. 147–152.

33. Чернявський В. В. Сучасні аспекти та «підводні камені» лікування *Helicobacter pylori*-асоційованих захворювань / В. В. Чернявський // Сучасна гастроентерологія. – 2017. – № 4. – С. 56–60.

34. Чернявский В. В. Практические вопросы лечения диспепсии: возможности растительных средств / В. В. Чернявский // Сучасна гастроентерологія. – 2012. – № 6. – С. 76–79.

35. Передерий В. Г. Сравнительная характеристика применения гепатопротекторов при хронических диффузных заболеваниях печени / В. Г. Передерий, В. В. Чернявский, В. П. Шипулин // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 3. – С. 81–83. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка даних, підготовка матеріалу до друку)*

36. Рецидивы гастроэзофагальной рефлюксной болезни: возможные пути решения проблемы / [В. П. Шипулин, В. В. Чернявский, Л. М. Купчик, Л. С. Гвоздецкая, А. С. Ситников] // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – № 4. – С. 107–112. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка даних, підготовка матеріалу до друку)*

37. Эффективность применения орнидазола как компонента тройной терапии для эрадикации *H. pylori* / В. Г. Передерий, В. П. Шипулин, А. Н. Кожевников, В. В. Чернявский // Doctor. – 2002. – № 2. – С. 49–50. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка даних, підготовка матеріалу до друку)*

38. Чернявский В. В. Жировая болезнь печени как интегральная проблема внутренней медицины / В. В. Чернявский // Новости медицины и фармации. – 2011. – № 4. – С. 16–18.

39. Чернявский В. В. Опыт применения ингибиторов протонной помпы при кислотозависимых заболеваниях: предпочтения врачей и их обоснованность / В. В. Чернявский // Здоров'я України. – 2009. – № 21. – С. 20–21.

40. Опыт применения препаратов висмута в схеме первой линии эрадикации *H. pylori* / В. Г. Передерий, В. В. Чернявский, А. Н. Кожевников, К. С. Пучков // Здоров'я України. – 2009. – № 6. – С. 58–59. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка даних, підготовка матеріалу до друку)*

41. Чернявский В. В. Возможности современных прокинетики в коррекции моторики пищеварительного тракта / В. В. Чернявский // Внутрішня медицина. – 2008. – № 1. – С. 15–19.

42. Передерий В. Г. Диагностический поиск при неисследованной диспепсии и тактика ведения пациентов / В. Г. Передерий, В. В. Чернявский // Новости медицины и фармации. – 2007. – № 3. – С. 3–4. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка даних, підготовка матеріалу до друку)*

43. Оценка эффективности и безопасности схемы с коллоидным субцитратом висмута в качестве «тройной» терапии для эрадикации *Helicobacter pylori* / В. Г. Передерий, В. В. Чернявский, К. С. Пучков, К. С. Кожевников // Терапевтичний архів. – 2005. – № 2. – С. 18–21. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка даних, підготовка матеріалу до друку)*

44. Передерий В. Г. Опыт и перспективы применения дыхательных тестов в клинической практике / В. Г. Передерий, В. В. Чернявский // Здоров'я України. Гастроентерологія. – 2012. – № 2. – С. 40–42. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка даних, підготовка матеріалу до друку)*

45. Передерий В. Г. Как вылечить хронический гастрит, язвенную болезнь желудка и 12-перстной кишки и предупредить рак желудка. В вопросах и ответах гастроэнтеролога врачу общей практики и пациенту / В. Г. Передерий, В. В. Чернявский. – Луганск: ОАО ЛОТ, 2005. – 315 с. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка даних, написання розділів монографії, підготовка матеріалу до друку)*

46. Syzenko A. The effect of dietary fructose restriction on symptoms of irritable bowel syndrome / A. Syzenko, V. Cherniavskiy, L. Gvozdetska // Gut. – 2011. – № 60. – P. A174. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка даних, підготовка матеріалу до друку)*

47. Cherniavskiy V. V. Delayed gastric emptying is the reason of early gastroesophageal reflux disease relapse / V. V. Cherniavskiy // UEG journal. 21st UEG Week Berlin. – 2013. – P. P1013.

48. Efficacy of «test&treat» strategy: is there the difference between male and female patients? / V. V. Cherniavskiy, L. S. Gvozdetska, V. P. Shypulin, A. K. Sizenko // UEG journal. 21st UEG Week Berlin. – 2013. – P. 512. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка даних, підготовка матеріалу до друку)*

49. Cherniavskiy V. Assessment of oral enzyme substitution treatment effectiveness with <sup>13</sup>C-mixed triglyceride breath test in patients with chronic pancreatitis / V. Cherniavskiy, L. Gvozdetska, A. Syzenko // Gut. – 2011. – № 60. – P. A367. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка даних, підготовка матеріалу до друку)*

50. Пат. 62790 Україна, МПК G01N33/497. Спосіб оцінки ступеня порушення детоксикаційної функції печінки / Шипулін В.П., Чернявський В.В., Міхньова Н.М. (Україна); заявник та патентовласник Національний медичний університет імені О.О. Богомольця. – № 2003054963; заявл. 30.05.03; опубл. 15.12.03, Бюл. № 12. – 2 с. *(Особистий внесок: вивчення патентоспроможності розробки, участь у формуванні формули винаходу, підготовка матеріалів на отримання патенту)*

51. Пат. 17999 Україна, МПК G01N33/535. Спосіб діагностики зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози / Передерий В.Г., Мартинчук О.А., Чернявський В.В. (Україна); заявник та патентовласник Національний медичний університет імені О.О. Богомольця. – № 2003054998; заявл. 05.05.06; опубл. 16.10.06, Бюл. № 10. – 3с.: іл. *(Особистий внесок: вивчення патентоспроможності розробки, участь у формуванні формули корисної моделі, підготовка матеріалів на отримання патенту)*

52. Пат. 18054 Україна, МПК А61В 5/08. Спосіб діагностики порушень моторно-евакуаторної функції шлунка / Передерий В.Г., Чернявський В.В.,

Кожевніков О.М. (Україна); заявник та патентовласник Національний медичний університет імені О.О. Богомольця. – № 200605339; заявл. 16.05.06; опубл. 10.10.06, Бюл. № 10. – 3 с. (*Особистий внесок: вивчення патентоспроможності розробки, участь у формуванні формули корисної моделі, підготовка матеріалів на отримання патенту*)

53. Пат. 22741 Україна, МПК А61В 10/00, А61Р 1/00. Спосіб лікування порушень моторно-евакуаторної функції шлунка / Передерій В.Г., Кожевніков О.М., Чернявський В.В. (Україна); заявник та патентовласник Національний медичний університет імені О.О. Богомольця. – № 200613486; заявл. 19.12.06; опубл. 25.04.07, Бюл. № 5. – 3 с. (*Особистий внесок: вивчення патентоспроможності розробки, участь у формуванні формули корисної моделі, підготовка матеріалів на отримання патенту*)

54. Пат. 23267 Україна, МПК А61В 10/04. Спосіб лікування зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози / Передерій В.Г., Мартинчук О.А., Чернявський В.В. (Україна); заявник та патентовласник Національний медичний університет імені О.О. Богомольця. – № 200701961; заявл. 26.02.07; опубл. 10.05.07, Бюл. № 6. – 3с.: іл. (*Особистий внесок: вивчення патентоспроможності розробки, участь у формуванні формули корисної моделі, підготовка матеріалів на отримання патенту*)

## АНОТАЦІЯ

*Чернявський В.В.* Науково-практичне обґрунтування неінвазивних діагностично-лікувальних підходів при захворюваннях езофагогастроуденальної зони, печінки, підшлункової залози та кишки. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.36 – гастроентерологія. – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, Київ, 2018.

Робота присвячена підвищенню ефективності лікування хворих гастроентерологічного профілю шляхом обґрунтування комплексу неінвазивних діагностичних підходів та подальшої індивідуалізованої терапії. Обґрунтовано вибір категорії хворих, ведення яких базується на неінвазивному визначенні та лікуванні інфекції *H.pylori*. Оцінено клінічну ефективність та гендерні відмінності такого підходу. Розроблено об'єктивний критерій дозування прокінетиків. Досліджено неінвазивні маркери запалення та фіброзу при хронічних захворюваннях печінки. Розроблено індивідуалізовану ферментну терапію хронічного панкреатиту, доведено її ефективність. Доведено ефективність терапії хворих на функціональні захворювання кишки в поєднанні з непереносимістю лактози, завдяки її розподілу на ступені важкості за запропонованою методикою.

**Ключові слова:** захворювання системи травлення, неінвазивні стратегії ведення хворих, індивідуалізоване лікування.



## АННОТАЦИЯ

*Чернявский В.В.* Научно-практическое обоснование неинвазивных диагностически-лечебных подходов при заболеваниях эзофагогастроуденальной зоны, печени, поджелудочной железы и кишки. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.36 – гастроэнтерология. – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца МЗ Украины, Киев, 2018.

Диссертация посвящена обоснованию комплекса неинвазивных подходов к диагностике и дальнейшей индивидуализированной терапии. Обоснован выбор категории больных, ведение которых базируется на неинвазивном определении и лечении инфекции *H.pylori*. Оценена эффективность и гендерные отличия такого подхода. Разработан объективный критерий дозирования прокинетиков. Исследованы неинвазивные маркеры воспаления и фиброза при хронических заболеваниях печени. На основе комплекса неинвазивных методов разработана индивидуализированная ферментная терапия хронического панкреатита. Доказана эффективность терапии больных с функциональными заболеваниями кишки в сочетании с непереносимостью лактозы, согласно ее разделению на степени тяжести по предложенной методике.

**Ключевые слова:** заболевания пищеварительной систем, неинвазивные стратегии ведения больных, индивидуализированное лечение.

## ANNOTATION

*Chernyavskiy V.V.* Scientific and practical substantiation of non-invasive diagnostic and therapeutic approaches in esophagogastroduodenal, liver, pancreatic and gut disorders. – The manuscript.

Dissertation for the degree of doctor of medical sciences on specialty 14.01.36 – gastroenterology. – Bogomolets National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2018.

The scientific work was aimed to improve the effectiveness of treatment of gastroenterological patients by substantiating the complex of non-invasive diagnostic approaches and corresponding individualized therapy of diseases of the organs of the gastrointestinal tract, liver and pancreas.

On the basis of the data obtained in the study it was found that in case of a syndrome of unexplained dyspepsia in the Ukrainian population, a significant relative risk of atrophic gastritis (RR=3.4; CI 1.18-6.9) is observed in men older than 35 years; in women this indicator is significant over the age of 39 (RR=2.6; CI 1.09-5.3), respectively, in these age groups of patients upper endoscopy is appropriate. The non-invasive strategy "test and treat" as the main approach can be applied in 76.5% cases of unexplained dyspepsia, the clinical efficacy of this approach in *H.pylori*-positive patients is high among men (OR=4.8 (95% CI 3.9-5.7)) and less for women (OR=1.4 (95% CI 1.08-1.9), in which the steady clinical effect can only be achieved in 53.5% of cases. In the cases of FD (81.5% of cases, T<sub>1/2</sub>=105.3 min) and GERD (79.7% of

cases,  $T_{1/2}=95.0$  min), the slowdown of gastric emptying of solid food prevails. In the case of GERD the value  $T_{1/2}$  from 95 min to 144 min is a reliable predictor of early relapse of symptoms (RR=4.9; CI 2.4-7.0). In the case of H. pylori-associated chronic gastritis and peptic ulcer of the duodenum, the slowdown of the gastric emptying of solid food occurs in 39% of cases and is a prognostic sign of return of the clinic of dyspepsia after successful eradication of H.pylori (RR=2.1; CI 1.9-2.3)). It was proved that an objective criterion to prescribe of a standard dose of prokinetics in case of the delayed gastric emptying is an indicator of the half-life for gastric emptying of solid food within 85-172 minutes; criterion for the prescribing of a double dose – more than 172 min. Such individualized treatment allows to effectively achieve clinical remission in case of postprandial distress syndrome (OR=3.5; CI 2.7-4.5) and reduce the risk of developing of posteradication dyspepsia (RR=0.6; CI 0.4-0.8)). In case of GERD, this approach can reliably reduce the frequency of early relapses (RR=0.6; CI 0.3-0.9).

It was shown that increased microsomal liver function with steatosis is observed in 24.7% of cases and is a marker of the development of steatohepatitis (OR=3.1; CI 2.8-3.5), but its decreasing less than 20% indicates the development of fibrosis (OR=3.3; CI 2.9-3.7). This function according to the cumulative dose of  $^{13}\text{CO}_2$  in case of chronic hepatitis inversely correlates with the severity of fibrosis ( $R_o=-0.64$ ). In liver cirrhosis, this indicator allows to determine the degree of hepatocellular insufficiency and correlates with Child-Pugh criteria ( $R_o=-0.73$ ). The microsomal liver detoxification function significantly improved in the process of treatment of non-alcoholic steatohepatitis (from 16.0% to 24.7%) and chronic hepatitis (from 10.4% to 19.0%); in the case of cirrhosis, this tendency was observed only at a degree A according to Child-Pugh criteria.

It was found that an objective criterion for determining the dose of enzyme supplements for the correction of exocrine pancreatic insufficiency is the concordance of 3,000 units of lipase per 1% of decreasing of the cumulative dose of  $^{13}\text{CO}_2$ , according to  $^{13}\text{C}$ -mixed triglyceride breath test, less than 26%. An additional increase in doses of substitution therapy is necessary in the case of a high degree of amylase deficiency, and such correction is needed in 27.6% of patients. These patients treatment follow up, showed that after 1 year of treatment with pancreatin in the form of enteric-soluble minimicrospheres there is a significant increase of the concentration of fecal elastase-1 from  $101.3\pm 10.2$   $\mu\text{g/g}$  to  $140,4\pm 18,2$   $\mu\text{g/g}$  and an increase of the cumulative dose of  $^{13}\text{CO}_2$  from 13.1% to 19.2%; there was also an increase of the BMI of the subjects (from  $16.7\pm 1.1$   $\text{kg/m}^2$  to  $20.9\pm 1.3$   $\text{kg/m}^2$ ), these changes were observed and after 2 years from the beginning of treatment.

It was proved that patients with functional intestinal diseases with a cumulative dose of  $^{13}\text{CO}_2$  from 10% to 20% according to  $^{13}\text{C}$ -lactose breath test require restriction of lactose from the diet, and less than 10% – its complete exclusion from the diet, which allows to significantly reduce the frequency and severity of symptoms for 1 month treatment, and after 1 year this effect persists.

**Key words:** Diseases of digestive system, non-invasive strategies of patients management, individualized treatment.

**СПИСОК СКОРОЧЕНЬ**

ВЕГДС	– відеоезофагогастродуоденоскопія
ГЕРХ	– гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба
ДПК	– дванадцятипала кишки
ЗНПЗ	– зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози
ІМТ	– індекс маси тіла
ІПП	– інгібітор протонної помпи
КД	– кумулятивна доза
КДТ	– <sup>13</sup> С-крохмальний дихальний тест
ЛДТ	– <sup>13</sup> С-лактозний дихальний тест
ЛН	– лактазна недостатність
МДТ	– <sup>13</sup> С-метацетиновий дихальний тест
МЕФШ	– моторно-евакуаторна функція шлунка
НАЖХП	– неалкогольна жирова хвороба печінки
НАСГ	– неалкогольний стеатогепатит
НР	– <i>Helicobacter pylori</i>
ОДТ	– <sup>13</sup> С-октаноевий дихальний тест
СДТ	– <sup>13</sup> С-сечовинний дихальний тест
ТДТ	– <sup>13</sup> С-змішаний тригліцеридний дихальний тест
УЗД	– ультразвукове дослідження
ФД	– функціональна диспепсія
ФЗК	– функціональні захворювання кишки
ФП	– ферментний препарат
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт
СІ	– confidence interval
ОР	– odds ratio
RR	– relative risk