



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **13130** (13) **U**  
(51) **МПК (2006)**  
**A61B 10/04 (2006.01)**  
**G01N 33/48**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ДУОДЕНОГАСТРАЛЬНОГО РЕФЛЮКСУ У ПІДЛІТКІВ ІЗ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ПРИ НАЯВНОСТІ ОЗНАК СИСТЕМНОЇ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ**

1

(21) u200509114  
(22) 27.09.2005  
(24) 15.03.2006  
(46) 15.03.2006, Бюл. №3, 2006р.  
(72) Богмат Людмила Феодосіївна, Яковлева Інна Михайлівна  
(73) ІНСТИТУТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ АМН УКРАЇНИ

2

(57) Спосіб діагностики дуоденогастрального рефлюксу у підлітків із гастродуоденальною патологією при наявності ознак системної дисплазії сполучної тканини шляхом дослідження продуктів секреції, який **відрізняється** тим, що визначають рівень IgA в ротоглотковому секреті у підлітків і при значеннях його нижче  $0,298 \pm 0,01$  г/л підтверджують наявність дуоденогастрального рефлюксу.

Корисна модель стосується медицини, а саме педіатрії, і може бути використана для діагностики дуоденогастрального рефлюксу (ДГР) у підлітків із проявами системної дисплазії сполучної тканини (СДСТ).

На сучасному етапі провідне місце серед захворювань травної системи у дітей та підлітків займає хронічна гастродуоденальна патологія (58-72%), основними нозологічними формами якої є хронічний гастродуоденіт, хронічний гастрит, виразкова хвороба, переважно дванадцятипалої кишки (ДПК). В останні роки відмічається збільшення ерозивно-виразкових уражень в слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту (ШКТ) та рецидивуючий перебіг захворювань з порушеннями моторики ШКТ у вигляді недостатності сфінктерного апарату, котрі призводять до розвитку рефлюксів різноманітної локалізації та ступеня вираженості. При рефлюксах відбувається ретроградне закидання агресивного вмісту із нижчерозташованих відділів травного тракту до вищерозташованих, що поступово змінює біохімічний склад внутрішнього середовища та призводить до виникнення морфофункціональних змін у СО. Встановлено, що характерним для хворих із СДСТ є наявність великої кількості рефлюксів (73,3%), що має значний вплив на формування патології верхніх відділів травного тракту (ВВТТ) у даного контингенту. Тривалий та інтенсивний вплив дуоденального вмісту на слизову оболонку шлунка сприяє її кишковій метаплазії з подальшим виникненням хронічного гастриту, поліпозу, ерозій та виразок шлунка. Таким чином, своєчасна діагностика ДГР

та послідовна його корекція є актуальною проблемою сучасної медицини.

Для діагностики ДГР існує багато лабораторних та інструментальних досліджень, а також рентгенологічні та сцинтиграфічні методи.

Так, широко відомі рентгенологічні методи діагностики ДГР, засновані на реєстрації закидання контрастного препарату - барію із дванадцятипалої кишки у шлунок. [Аналог: Тагер І.Л., Филиппкин М.А. Рентгенодіагностика захворювань органів пищеварення у детей. - М., 1974]. Ці способи мають ряд недоліків, які пов'язані з введенням у організм досліджуваного рентгеноконтрастних препаратів та променевим навантаженням на організм дитини під час проведення дослідження.

Відома також можливість використання ультразвукового дослідження для виявлення рефлюксів способом ехографічної діагностики ДГР у дітей шляхом введення у шлунок 5%-ного розчину глюкози і сирого курячого яйця та проведення багаторазового ехографічного дослідження гастродуоденальної зони. [Аналог: Сапожников В.Г. Способ эхографического определения дуоденогастрального рефлюкса у детей // Педиатрия. - 1991. - №4. - С.43-46]. Цей спосіб неінвазивний, але потребує багато часу для дослідження (2-2,5 години) і пов'язаний з введенням у шлунок розчинів та досить алергічних продуктів харчування, що може бути небезпечним для пацієнтів та супроводжуватися індивідуальною непереносністю.

На сучасному етапі найбільшого значення набуває ендоскопічна діагностика рефлюксів, при якій наявність ДГР визначається візуально по до-

(19) **UA** (11) **13130** (13) **U**

мішках жовчі у шлунковому вмісті та по закиду жовчі у шлунок, що спостерігається під час проведення дослідження. [Аналог: Приходько В.С., Ермолаев М.Н. О механизмах дуоденогастрального рефлюкса желчи при эндоскопии у детей // Педиатрия, акушерство і гінекологія. - 1987. - №5. - С.7-9]. Даний спосіб має такі недоліки: його існування пов'язане з проведенням ендоскопії, застосування якої обмежено в залежності від фази гастродуоденальної патології, віку пацієнта. Спосіб є інвазивним, а тому небезпечним для організму дитини, часто супроводжується негативною реакцією з боку пацієнта.

Найбільш близьким за технічною суттю способом, що заявляється, є лабораторний метод, який базується на виявленні компонентів дуоденального вмісту (жовчі, білірубину, ферментів підшлункової залози, лужної фосфатази та ін.) у шлунковому соку при проведенні фракційного шлункового зондування або під час ендоскопічного дослідження. Так, виявлення активності трипсину у шлунковому соку вказує на наявність ДГР, недавнього за часом. Дуже висока активність лужної фосфатази або ж виявлення її активності у хворих без візуально фіксованого ДГР, особливо в поєднанні з відсутністю активності трипсину, свідчить про часті регургітації дуоденального вмісту, що відбувалися раніше [Прототип: Зарембский Р.А., Карягина И.Ю., Керзиков А.Ф. Оценка интенсивности дуоденогастрального рефлюкса по активности щелочной фосфатазы и трипсина в желудочном содержимом // Лабораторное дело. - 1991. - №9. - С.46-48]. Однак цей спосіб теж має ряд недоліків, пов'язаних переважно з тим, що це інвазивне дослідження, для якого потрібно здійснювати фіброгастродуоденоскопію, проведення якої обмежено в залежності від фази гастродуоденальної патології, віку хворого. Це дослідження є стресовим фактором для підлітка, а також несе в собі ризик інфікування пацієнта *Helicobacter pylori*.

Задачею згаданого винаходу є створення способу діагностики ДГР шляхом дослідження продуктів секреції, який би був неінвазивним, небезпечним для підлітка, простим у виконанні, не займав би багато часу для проведення дослідження, не мав протипоказань з боку пацієнта, не викликав би у досліджуваних неприємних відчуттів, міг би застосовуватися у всіх фазах захворювання, не мав обмежень у частоті проведення.

Відомо, що характер перебігу багатьох захворювань органів травлення в значній мірі обумовлює рівень секреторних імуноглобулінів. При цьому особлива роль серед імуноглобулінів, котрі забезпечують місцевий захист, відводиться секреторному імуноглобуліну А. Секреторний компонент (глікопротеїн) продукується епітеліоцитами слизової оболонки, приєднується до молекули IgA і захищає його від руйнування протеолітичними ферментами травного тракту.

Відомо, що рівень секреторних імуноглобулінів при захворюваннях органів травлення збільшується в секретах - жовчі, шлунковому соку, слині та в периферичній крові. Існує залежність рівня імуноглобулінів у слизовій оболонці шлунка від рівня кислотності, від гостроти запального процесу. У дітей при загостренні хронічного гастродуоденіту відбувається активація системи місцевого імунітету, що знаходить відображення в підвищенні рівня імуноглобулінів, особливо IgA в ротоглотковому секреті, дуоденальному вмісті та копрофільтратах.

Таким чином, дана задача вирішується шляхом визначення рівня секреторного IgA в ротоглотковому секреті підлітків із гастродуоденальною патологією на тлі СДСТ.

Згаданий спосіб діагностики ДГР засновано на спроможності рефлюктанта знижувати рівень IgA в секретах травного тракту при загостренні хронічної патології ВВТТ.

Спосіб діагностики ДГР, що пропонується у підлітків із СДСТ з клінічними ознаками хронічних гастродуоденальних захворювань, відрізняється від прототипу тим, що в результаті імунологічного дослідження хворого встановлюють рівень концентрації секреторного IgA в ротоглотковому секреті, який знижується при наявності рефлюксу дуоденального вмісту.

Для здійснення діагностики ДГР за даним способом збирають слину хворого в пробірку об'ємом 2мл вранці натщесерце. Для визначення концентрації секреторного IgA в слині використовують метод непрямого твердофазного імуноферментного аналізу. Один тип моноклональних антитіл проти секреторного компоненту іммобілізується на внутрішній поверхні ямок планшетів. Другий тип моноклональних антитіл, мічених пероксидазою, проти а-ланцюга виявляє секреторний IgA, що з'єднався. Активність ферменту визначають за допомогою субстрат-хромогенної суміші. Інтенсивність фарбування хромогену прямо пропорційна кількості секреторного IgA в зразку. Оцінку результатів дослідження проводять шляхом виміру оптичної щільності в усіх ямках за допомогою фотометра. Визначають кількість секреторного IgA в досліджуваних зразках слини за графіком, побудованим по каліброваних зразках (програма point to point).

За рівнем секреторного IgA в слині роблять висновок про наявність у пацієнта ДГР: при значеннях рівня секреторного IgA нижче  $0,298 \pm 0,01 \text{ г/л}$  підтверджують наявність ДГР.

У Табл.1 наведено дані про достовірне підвищення рівня IgA в ротоглотковому секреті при загостренні гастродуоденальної патології у пацієнтів із проявами дисплазії сполучної тканини (СТ), що вказує на ефективність даного способу діагностики.

Таблиця 1

Рівень секреторного IgA в ротоглотковому секреті у підлітків із гастродуоденальною патологією в залежності від наявності СДСТ

Групи досліджуваних	Стат показник	У цілому група	Стать		Вік	
			юнаки	дівчата	11-14р.	15-18р.
Підлітки з СДСТ	n	67	35	32	25	42
	M	0,264***	0,271***	0,255**	0,274***	0,257***
	±m	0,008	0,011	0,013	0,016	0,010
Підлітки без СДСТ	n	51	26	25	18	33
	M	0,240**	0,247*	0,234*	0,230*	0,246**
	±m	0,010	0,013	0,015	0,018	0,011
Здорові підлітки	n	20	9	11	9	11
	M	0,194	0,194	0,193	0,184	0,201
	±m	0,008	0,013	0,011	0,011	0,012

Примітки: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$  - вірогідність розходжень у порівнянні зі здоровими;

• -  $p < 0,05$  - вірогідність розходжень між підлітками з СДСТ та пацієнтами без СДСТ.

#### Приклад 1

Хворий Т., 11 років, історія хвороби №3075, поступив до відділення внутрішніх хвороб 3.10.02р. із скаргами на періодичні болі в епігастральній ділянці живота, не пов'язані з прийомом їжі, часту нудоту, знижений апетит, неприємний запах із рота. Також спостерігались втомлюваність, часті головні болі, емоціональна лабільність, кардіалгії, болі в колінних суглобах.

Із анамнезу хвороби: відомо, що вищевказані скарги з'явилися приблизно в 7 років на тлі порушення режиму харчування та фізичних навантажень. Раніше ніде не лікувався. Загострення захворювання спостерігались нечасто (1-2 рази на рік). Спадковість по хворобах ШКТ не обтяжена.

Об'єктивно: середнього зросту, зниженого харчування, астеничної статури. Виявлені багаточисленні ознаки дисплазії сполучної тканини: готичне піднебіння, асиметрично розташовані та деформовані вушні раковини, сандалеподібна щілина, плоскостопість, порушення постави, сколіоз, виражений ступінь гіпермобільності суглобів. При ультразвуковому дослідженні виявлено кардіальні стигми дисплазії СТ: множинні аберантні хорди в порожнині лівого шлуночка, пролабування трикуспідального клапана з помірними порушеннями внутрішньосерцевої гемодинаміки у вигляді регургітації.

При ендоскопічному дослідженні стравоходу, шлунка та ДПК спостерігався помірний набряк та дифузна гіперемія слизової оболонки шлунка та ДПК, в антральному відділі - множинні геморагічні ерозії розміром від 1 до 3мм, помірна кількість прозорої рідини в порожнині шлунка. Базальна РН-метрія встановила помірну абсолютну гіперацидність. Гістологічне дослідження біоптатів слизової оболонки шлунка та ДПК виявило поверхневий хронічний гастрит помірного ступеня, неактивний, переважно антральний; хронічний поверхневий дуоденіт, неактивний. Гастродуоденальна патологія супроводжувалась змінами з боку гепатобіліарної системи у вигляді гіпомоторної дискінезії жовч-

ного міхура, що виявлено при ультразвуковому дослідженні органів черевної порожнини.

Під час огляду психоневролога виявлені наслідки раннього органічного ураження центральної нервової системи, церебральна ангіодистонія, астено-невротичний синдром, синдром периферичної цервікальної недостатності.

У хворого також спостерігався остеоартроз колінних суглобів.

Імунологічне дослідження місцевого імунітету порожнини рота виявило високий рівень секреторного IgA - 0,450г/л.

Був поставлений клінічний діагноз: системна дисплазія сполучної тканини (гіпермобільний синдром, диспластична кардіопатія), хронічний поверхневий гастродуоденіт, гіперацидний, хелікобактернегативний (Hr-), період загострення, дискінезія жовчовивідних шляхів за гіпомоторним типом.

Таким чином, у хворого підлітка з ознаками СДСТ була виявлена гастродуоденальна патологія у вигляді хронічного гастродуоденіту. Порушень моторно-евакуаторної функції ШКТ при ендоскопічному дослідженні не виявлено. Концентрація секреторного IgA достатньо висока, що не потребує використання препаратів прокінетичної дії в схемах терапії на даному етапі.

#### Приклад 2

Хвора Х., 14 років, історія хвороби №1109, звернулася до відділення внутрішніх хвороб 31.03.03р. із скаргами на періодичні неінтенсивні нічні "голодні" болі, а також пізні болі через 2-2,5 години після їжі, які локалізувались в епігастральній ділянці живота, мали пекучий характер. Також відмічались артралгії в колінних суглобах.

У стаціонар надійшла на повторне лікування у зв'язку із загостренням хвороби протягом двох тижнів. Із анамнезу відомо, що вищевказані скарги з'явилися приблизно 3 роки тому на тлі нерегулярного харчування. Спадковість по хворобах ШКТ обтяжена з боку батька, який страждає на хронічний гастрит.

Об'єктивно: високого зросту, задовільного харчування, астеничної статури. Виявлені багаточис-

ленні ознаки дисплазії сполучної тканини: готичне піднебіння, неправильний ріст зубів, сколіотична деформація хребта, виражена гіпермобільність суглобів, малі кардіальні стигми - пролабування мітрального клапана, множинні аберантні хорди в лівому шлуночку; зміни з боку гепатобіліарної системи у вигляді перегину жовчного міхура та гіллястий тип побудови чашково-лоханкової системи нирок.

При ендоскопічному дослідженні стравоходу, шлунка та ДПК спостерігався різкий набряк та дифузна гіперемія слизової оболонки шлунка та бульбарного відділу ДПК, складки слизової оболонки були потовщені, підвищена кількість рідини з домішками жовчі в порожнині шлунка. Базальна РН-метрія встановила абсолютну нормоацидність. Гістологічне дослідження біоптатів слизової оболонки шлунка та ДПК виявило хелікобактерний хронічний гастрит помірного ступеня, активний, переважно антральний, з ознаками фовеолярної гіперплазії покривного епітелію; хелікобактерний хронічний дуоденіт, активний, з вогнищами шлункової метаплазії в цибуліні ДПК.

Гастродуоденальна патологія супроводжувалась змінами з боку гепатобіліарної системи у ви-

гляді гіпомоторної дискінезії жовчного міхура, що виявлено при ультразвуковому дослідженні органів черевної порожнини.

Оглянута психоневрологом - вегето-судинна дисфункція, астено-невротичний синдром.

Імунологічне дослідження місцевого імунітету порожнини рота виявило зниження рівня секреторного IgA - 0,108г/л.

Був поставлений клінічний діагноз: системна дисплазія сполучної тканини (гіпермобільний синдром, диспластична кардіопатія, нефропатія, перегин жовчного міхура), хронічний гіпертрофічний гастродуоденіт, нормоацидний, хелікобактерпозитивний (Hr+), період загострення, дуоденогастральний рефлекс, дискінезія жовчовивідних шляхів за гіпомоторним типом.

Таким чином, у хворої дівчинки з ознаками СДСТ була виявлена гастродуоденальна патологія у вигляді хронічного гастродуоденіту, який супроводжувався порушеннями моторно-евакуаторної функції у вигляді ДГР, що було підтверджено ендоскопічним та імунологічним дослідженням - зниженням рівня секреторного IgA. У план терапії такого хворого були включені прокінетичні препарати (мотиліум).