



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **64831** (13) **U**  
(51) МПК  
**G01N 33/50 (2006.01)**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ РЕФЛЮКС-ЕЗОФАГІТУ У ХВОРИХ НА ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНУ РЕФЛЮКСНУ ХВОРОБУ В ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ**

1

2

(21) u201103250

(22) 21.03.2011

(24) 25.11.2011

(46) 25.11.2011, Бюл.№ 22, 2011 р.

(72) ФАДЕЄНКО ГАЛИНА ДМИТРІВНА, КАМЕНІР  
ВІКТОРІЯ МИХАЙЛІВНА, АНДРОСОВ ЄВГЕН  
ДМИТРОВИЧ

(73) ФАДЕЄНКО ГАЛИНА ДМИТРІВНА, КАМЕНІР  
ВІКТОРІЯ МИХАЙЛІВНА, АНДРОСОВ ЄВГЕН  
ДМИТРОВИЧ

(57) Спосіб діагностики ступеня тяжкості рефлюкс-  
езофагіту (РЕ) у хворих на гастроєзофагеальну

рефлюксну хворобу в поєднанні з хронічним об-  
структивним захворюванням легень, що включає  
проведення інструментальних методів досліджен-  
ня, зокрема відеоезофагогастродуоденоскопії,  
який **відрізняється** тим, що дослідженню підлягає  
ранкова порція сечі пацієнтів, в якій визначають  
концентрацію стабільного метаболіту оксиду азоту  
- нітрит-аніону ( $\text{NO}_2$ ), і при збільшенні рівня  $\text{NO}_2$   
від 1,24 до 2,39 мкмоль/л діагностують ступінь  
тяжкості А, від 2,39 до 9,41 мкмоль/л - ступінь тя-  
жкості В і від 9,41 до 19,11 мкмоль/л і більше - сту-  
пінь тяжкості С РЕ.

Корисна модель належить до медицини, а са-  
ме до способів лікування внутрішніх хвороб.

Актуальність предмету корисної моделі пов'я-  
зана зі значним поширенням за останні роки гас-  
троєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), що  
починає здобувати характер епідемії. Цю "популя-  
рність" ГЕРХ придбала завдяки тривалому, а іноді  
й довічному перебігу, значному порушенню якості  
життя пацієнтів, збільшенню кількості її атипових  
проявів, а також можливості розвитку небезпечних  
для життя ускладнень, серед яких за останні де-  
сять років у 2-3 рази зросли прояви рефлюкс-  
езофагітів (РЕ), частота яких у популяції становить  
2-4 %. У 10-20 % осіб з РЕ розвивається "страво-  
хід Баретта" - захворювання, що розцінюється як  
передракове. Недостатня вивченість клінічних і  
метаболічних особливостей проявів РЕ, недоско-  
нала можливість їх своєчасного виявлення й ви-  
значення ступеня тяжкості призводять до пізньої  
діагностики цього ускладнення та його неадекват-  
ного лікування. В останній час важливості набуло  
й вивчення проблеми сполученої патології органів  
травлення з іншими патологічними станами, зок-  
рема з хронічним обструктивним захворюванням  
легень (ХОЗЛ), стало однією з провідних причин  
захворюваності й смертності сучасного суспільст-  
ва, значною економічною й соціальною пробле-  
мою, яка поки що не має тенденції до поліпшення.  
До того ж, ГЕРХ і ХОЗЛ значною мірою можуть

взаємно обтяжувати перебіг і погіршувати прогноз,  
у зв'язку з чим у поєднаних механізмах патогенезу  
цих захворювань не виключається наявність спі-  
льних чинників, наприклад, оксиду азоту. Тому  
розробка способів, зокрема, діагностики ступеня  
тяжкості РЕ вельми важлива для клінічної практи-  
ки.

Існує спосіб діагностики ступеня тяжкості РЕ у  
хворих на ГЕРХ шляхом проведення ендоскопіч-  
ного дослідження верхніх відділів шлунково-  
кишкового тракту [Минушкин О., Лоранская И.,  
Зверков И. и др. Использование препарата "Пеп-  
сан-Р" в лечении гастроэзофагеальной рефлюкс-  
ной болезни // Врач.-2009. - № 3. - С. 43-46].

За допомогою ендоскопії можна виявити будь-  
які ускладнення ГЕРХ, наприклад наявність стрик-  
тур стравоходу, "стравоходу Баретта", що віддзер-  
калюють ступінь тяжкості РЕ, але для цього захво-  
рювання ендоскопія має діагностичну чутливість  
всього близько 50 %.

Відомий також спосіб діагностики ступеня тя-  
жкості РЕ у хворих на ГЕРХ, що включає викорис-  
тання ультратонких ендоскопів, які можна вводити  
через ротову або носову порожнину [Dennis E.  
Doherty, MD, FCCP, Mark H.Belfer, DO, and al. /  
Modified Medical Research Council (MMRC)  
Dyspnea Scale/Journal of Family Practice. - 2006. -  
№ 11. - P.27-31].

(13) **U**  
(11) **64831**  
(19) **UA**

Даний спосіб є досить точним, не викликає у пацієнтів дискомфорту, однак, посилаючись на досвід авторів дослідження, він не знайшов широкого розповсюдження серед практикуючих лікарів.

У зв'язку з цим був запропонований спосіб діагностики ступеня тяжкості РЕ у хворих на ГЕРХ шляхом рентгенографії стравоходу з барієвої суспензіїю [The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus / N.Vakil, S. V.van Zanten, P. Kahrilas et al. // *Am.J. Gastroenterol.* - 2006. - № 101. - P.1900-1920].

Цей спосіб є відносно дешевим і менш інвазивним у порівнянні з ендоскопічним дослідженням, зокрема має інформативність для діагностики важкої форми езофагіту, але втрачає діагностичну цінність при легких формах захворювання (допомагає виявити лише легкий ступінь стенозу стравоходу й порушення рухової активності останнього), оскільки не володіє достатньою чутливістю й специфічністю.

Тому був запропонований спосіб діагностики ступеня тяжкості РЕ у хворих на ГЕРХ шляхом використання відеотелеметричної капсули, маленькі розміри якої дозволяють пацієнтам легко її проковтнути для проведення дослідження [ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* - 2002. - № 166. - P.111-117].

Цей спосіб є найбільш ефективним з існуючих і тому вибраний як прототип.

До недоліків прототипу належить те, що він не враховує, як і всі попередні способи, обтяжливого впливу ХОЗЛ на ГЕРХ, оскільки застосовується при обстеженні пацієнтів лише з останньою патологією. Так, при використанні способу-прототипу прояви РЕ навіть менш часто виявляються у хворих на ГЕРХ в поєднанні з ХОЗЛ ( $33,9 \pm 6,1$  %), ніж у осіб з ізольованою ГЕРХ ( $35,9 \pm 7,8$  %) при ступені тяжкості А, вірогідно частіше - лише при ступені тяжкості В ( $24,2 \pm 5,5$  % і  $17,9 \pm 6,2$  % відповідно) і однаково часто при ступені тяжкості С ( $12,9 \pm 4,3$  % і  $12,9 \pm 5,4$  % відповідно), що вказує на недостатню інформативність відомого способу в плані об'єктивного віддзеркалювання динаміки РЕ під дією все більш обтяжливого з часом впливу на цей патологічний процес супутнього захворювання, яким є ХОЗЛ. Нарешті, як свідчать й інші дані наших досліджень, використання способу-прототипу не дозволяє діагностувати 15,6 % РЕ зі ступенем тяжкості А та 17,3 % РЕ зі ступенем тяжкості В.

Задачею корисної моделі є підвищення ефективності існуючого способу діагностики ступеня тяжкості РЕ у хворих на ГЕРХ в поєднанні з ХОЗЛ, а саме досягнення більш об'єктивної й чіткої диференціальної діагностики ступеня ураження слизової оболонки стравоходу.

Поставлена задача вирішується шляхом визначення в сечі пацієнтів, які обстежуються, такого стабільного метаболіту NO, як нітрит-аніону - NO<sub>2</sub>.

NO - низькомолекулярний регулятор клітинного метаболізму, що має властивості вільного радикалу й антиоксиданту. Багато NO утворюється в нервовій системі й ендотелії судин. Молекули NO є важливим регулятором судинного тонуусу, а та-

кож, поряд з простагліном, запобігають агрегації тромбоцитів і зсіданню крові. Експериментальні дані свідчать про дію NO на розвиток моторних порушень тонуусу нижнього стравохідного сфінктеру (НСС), який грає провідну роль у патогенезі ГЕРХ. Розслаблення стравоходу й НСС здійснюється за рахунок неадренергічної нехолінергічної інервації, де NO є постгангліонарним трансмітером і головним медіатором, що вивільнюється при останній з нейронів міжм'язового сплетіння.

Синтезується NO з гуанідинового атома азоту L-аргініну синтазою NO (NOS). Стимуляція нейронів супроводжується збільшенням активності NOS і виділенням NO. Проникнувши в м'язові шари, NO зв'язується з гемовою групою ферменту гуанілатциклаза, яка відповідає за синтез вторинного месенджера циклічного гуанозин-3,5-монофосфату (цГМФ). Активація гуанілатциклази призводить до збільшення вмісту цГМФ, який знижує рівень внутрішньоклітинного кальцію й тим самим сприяє розслабленню НСС.

Також NO є одним з найважливіших медіаторів дихальної системи, який грає ключову роль у регуляції функцій легенів і патофізіології системи дихання, а також є прогностичним маркером запалення дихальних шляхів. Показано, що рівень NO може перевищувати нормальні фізіологічні величини в умовах гіпоксії, при дихальній недостатності, а також під час вступу ззовні нітритів і нітратів.

Доведено, що гіперпродукція NO є важливим ланцюгом відповіді організму на стрес різної природи. NO бере участь у формуванні механізмів запалення, аутоімунних хвороб, пухлинної прогресії, ушкодженні мембран, пригніченні синтезу ДНК, цитотоксичності клітин та їхньої загибелі. У великій кількості NO викликає клітинне пошкодження завдяки реакціям нітрування. Маючи непарний електрон, він взаємодіє з більш могутнім кисневим радикалом - супероксидом (O<sub>2</sub>) з утворенням пероксинітриту (ONOO), який, у свою чергу, відповідає за нітрування тирозинових залишків білка, енергетичне виснаження мітохондрій та індукцію руйнування ланцюжків ДНК.

На сьогоднішній день ще залишається очевидною суперечність трактувань про роль NO в патогенезі ГЕРХ в поєднанні з ХОЗЛ. Можна передбачити, що як збільшення, так і зниження концентрації NO приводить до функціонального й структурного пошкодження органу й негативно відображається на перебігу й прогнозі в пацієнтів з ГЕРХ в поєднанні з ХОЗЛ.

Дослідження рівня метаболітів, які характеризують обмін NO, можуть бути доцільним для подальшого поглиблення знань про патогенез даної поєднаної патології, особливо на ранніх стадіях свого розвитку, коли їх можна використовувати і як критерії (маркери) наявності, ступеня тяжкості й прогнозу останньої.

Наша пропозиція щодо визначення NO<sub>2</sub> у ранковій сечі хворих на ГЕРХ в поєднанні з ХОЗЛ базується на вперше встановленому дослідним шляхом авторами корисної моделі факті, поперед усього, суттєвого збільшення відносно групи практично здорових осіб концентрації цього стабільного метаболіту NO, а саме: в середньому в 1,72;

8,04 і 19,5 рази в пацієнтів зі ступенем тяжкості А, В і С РЕ відповідно, що вказує на патогенетичну значущість заявленого біохімічного показника. При цьому, збільшення вмісту  $\text{NO}_2$  виявлялося настільки значним, що було навіть вірогідно різним для вказаних груп осіб, які були сформовані нами з урахуванням діагнозу, що встановлювався не тільки на підставі відомого інструментального дослідження (проведення відеоезофагогастроудоденоскопії), а й був верифікований в умовах стаціонару після з'ясування скарг, анамнестичного й клінічного обстеження. Так, рівень  $\text{NO}_2$  у хворих зі ступенем тяжкості С у середньому був у 2,4 рази вище такого в пацієнтів зі ступенем тяжкості В ( $P<0,01$ ) і в 11,4 рази, ніж в осіб зі ступенем тяжкості А ( $P<0,001$ ). Ці дані дозволяють використовувати заявлений показник як диференціально-діагностичний критерій саме ступеня тяжкості РЕ, оскільки є можливість лише на підставі визначення концентрації  $\text{NO}_2$  у ранковій сечі конкретної особи, що обстежується, без зайвих умовностей констатувати в ній наявність відповідного ступеня ураження слизової оболонки стравоходу. Раніше з метою діагностики ступеня тяжкості РЕ у хворих на ГЕРХ в поєднанні з ХОЗЛ визначення вмісту  $\text{NO}_2$  у сечі пацієнтів з цією коморбідною патологією не проводилося.

Заявлений спосіб здійснюється таким чином. Після встановлення діагнозу ГЕРХ в поєднанні з ХОЗЛ у ранковій сечі осіб, які обстежуються, визначають рівень  $\text{NO}_2$ . У разі збільшення концентрації  $\text{NO}_2$  від 1,24 до 2,39 мкмоль/л діагностують у пацієнтів ступінь тяжкості А РЕ, при підвищенні вмісту цього метаболіту від 2,39 до 9,41 мкмоль/л діагностують у них ступінь тяжкості В РЕ і при зростанні рівня  $\text{NO}_2$  від 9,41 до 19,11 мкмоль/л і більше діагностують ступінь тяжкості С РЕ.

При розробці заявленого способу була обстежена група хворих на ГЕРХ в поєднанні з ХОЗЛ, що підлягала проведенню додаткового дослідження. Вона складалася з 44 осіб. При верифікації діагнозу ГЕРХ дотримувалися Монреальського консенсусу (2006р.), Європейського (Gstaad Treatment Guidelines) та американського (American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of GERD) керівництва по стратегії лікування ГЕРХ. Для виявлення стравохідних проявів, а так само для діагностики фор-

ми ГЕРХ (ендоскопічно негативна (неерозивна рефлексна хвороба) або ендоскопічно позитивна (ерозивна рефлексна хвороба, ступінь А, В і С РЕ, стравохід Баретта), проводилася відеоендоскопія з використанням відеоендоскопа фірми "Olimpus" GIF-V-70 і "Fuginon" WG-88FP. Оцінювався стан слизової оболонки верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, наявність ерозій, їх форма, локалізація; прохідність стравоходу, ступінь вираженості рухових порушень, зияння та/або пролапс кардії в стравохід, стан кардіального відділу, наявність ознак гастроезофагеального і дуодено-гастрального рефлюксів. При визначенні наявності ознак РЕ й характеристик ступеня його тяжкості додержувалися Лос-Анджелеської класифікації (1994) (РЕ А, В, С). В усій групі хворих з РЕ шляхом відеоендоскопічного дослідження й подальшої верифікації в умовах стаціонару ступінь А ураження слизової оболонки стравоходу діагностовано в 21 пацієнта, В - у 15 осіб і С - у 8 обстежених. Діагноз ХОЗЛ встановлювали в умовах стаціонару або амбулаторного прийому за критеріями Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) і МОЗ України (наказ № 128 від 19.03.2007р.). Про вміст  $\text{NO}$  судили на підставі визначення концентрації такого його стабільного метаболіту, як  $\text{NO}_2$  у ранковій сечі пацієнтів. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб, вміст заявленого показника у яких був прийнятий за норму. Дослідження рівня нітрит-аніону в сечі проводилося за допомогою колориметра SPECOLL-11 фотометричним методом, який заснований на визначенні оптичної щільності забарвленого комплексу, що утворюється при специфічній реакції нітритів з сульфонамідом і N-1-нафтилетилен-діамінхлоридом (реактивом Гриса) у кислому середовищі.

Обстеження хворих на ГЕРХ в поєднанні з ХОЗЛ, які були під наглядом, дозволило встановити суттєве збільшення в їх ранковій сечі концентрації  $\text{NO}_2$ , а саме: в середньому в 1,72 рази у пацієнтів з РЕ зі ступенем тяжкості А ( $1,27\pm0,68$  мкмоль/л), у 8,04 рази у осіб з РЕ зі ступенем тяжкості В ( $5,95\pm3,12$  мкмоль/л) і в 19,5 рази у досліджуваних з РЕ зі ступенем тяжкості С ( $14,43\pm4,68$  мкмоль/л) у порівнянні з контрольною групою обстежених, у сечі яких рівень цього стабільного метаболіту  $\text{NO}$  складав  $0,74\pm0,5$  мкмоль/л (табл. 1).

Таблиця 1

Вміст  $\text{NO}_2$  у ранковій сечі хворих на ГЕРХ в поєднанні з ХОЗЛ у залежності від ступеня тяжкості РЕ ( $M\pm m$ )

Показник	Контроль (n=30)	Ступінь ураження слизової оболонки стравоходу		
		А (n=21)	В (n=15)	С (n=8)
$\text{NO}_2$ , мкмоль/л	$0,74\pm0,5$	$1,27\pm0,68$	$5,95\pm3,12$	$14,43\pm4,68$

Як видно з табл. 1, у хворих на ГЕРХ в поєднанні з ХОЗЛ зі ступенем тяжкості А РЕ концентрація  $\text{NO}_2$  у ранковій сечі коливалася в межах  $0,59$ - $1,95$  мкмоль/л. З урахуванням коливань цього показника і у групі практично здорових осіб у межах  $0,24$ - $1,24$  мкмоль/л, стає зрозумілим, що при його значенні більше верхньої межі умовної норми, тобто  $1,24$ , і до  $1,95$  мкмоль/л вірогідно не ви-

ключається наявність у осіб, які обстежуються, саме відповідного ступеня ураження слизової оболонки стравоходу, тобто ступеня тяжкості А РЕ. При цьому, до останнього можна відносити й пацієнтів, що досліджуються, рівень  $\text{NO}_2$  у сечі яких досягає  $2,39$  мкмоль/л, тобто половини проміжку між верхньою межею інтервалу вмісту  $\text{NO}_2$ , характерного для осіб з РЕ зі ступенем тяжкості А, і ни-

жньою межею інтервалу концентрацій  $\text{NO}_2$ , характерного для пацієнтів з РЕ вже зі ступенем тяжкості В, у яких він становить 2,83-9,07 мкмоль/л.

По аналогії, до хворих з РЕ зі ступенем тяжкості В можна відносити й осіб, які досліджуються, вміст  $\text{NO}_2$  у сечі яких укладається в значеннях від 2,39 мкмоль/л (уже згаданої середини проміжку між інтервалами концентрацій  $\text{NO}_2$ , характерних для ступенів тяжкості А й В РЕ) до 2,83 мкмоль/л (тобто нижньої межі інтервалу концентрацій  $\text{NO}_2$ , характерних для пацієнтів з РЕ зі ступенем тяжкості В). Зрозуміло, що однозначно до хворих з РЕ зі ступенем тяжкості В слід відносити осіб, що досліджуються, з рівнем  $\text{NO}_2$  у сечі саме в межах інтервалу 2,83-9,07 мкмоль/л. До того ж, до цієї ж групи хворих можна відносити й пацієнтів, вміст  $\text{NO}_2$  у сечі яких ще більший й досягає середини проміжку між верхньою межею інтервалу концентрацій  $\text{NO}_2$ , характерних для осіб з РЕ зі ступенем тяжкості В (9,07 мкмоль/л) і нижньою межею інтервалу рівня  $\text{NO}_2$ , характерного для пацієнтів з РЕ зі ступенем тяжкості С (9,75 мкмоль/л), тобто 9,41 мкмоль/л.

Знов же аналогічно, до хворих з РЕ зі ступенем тяжкості С можна віднести осіб, які досліджуються, концентрація  $\text{NO}_2$  у сечі яких коливається від 9,41 мкмоль/л (уже згаданої середини проміжку між інтервалами вмісту, характерного для осіб зі ступенями тяжкості В і С РЕ) до 9,75 мкмоль/л (нижньої межі інтервалу рівня  $\text{NO}_2$ , характерного для пацієнтів з РЕ зі ступенем тяжкості С, що становить 9,75-19,11 мкмоль/л). І, нарешті, однозначно до хворих цього ж ступеня тяжкості РЕ слід відносити осіб, що досліджуються, з концентрацією  $\text{NO}_2$  у сечі саме в межах останнього інтервалу, а також можна з ще й більшим вмістом у сечі даного стабільного метаболіту  $\text{NO}$ .

Таким чином, отримані нами дані експериментальних досліджень підтверджують ефективність заявленого способу діагностики ступеня тяжкості РЕ у хворих на ГЕРХ в поєднанні з ХОЗЛ.

Наводимо конкретні приклади використання заявленого способу.

#### Приклад 1

Хвора П., 67 років, амбулаторна картка № 1016 за 2009 р.

Була прийнята на амбулаторний прийом до ДУ "Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України" зі скаргами на задишку при швидкій ходьбі й сходженні на 4-5 поверх, кашель з піком інтенсивності в ранкові години, стомлюваність, порушення сну, печію після прийому їжі, а також у нічний час, присмак кислого в роті, регургітацію. Із позастравовідних скарг, пацієнтка відмічала печіння язика, болі при ковтанні, хриплість і першіння в горлі. Також хвора відмічала зв'язок печії й прийому їжі з епізодами утрудненого дихання. Із анамнезу хвороби відомо, що печія турбує хвору протягом 4 років. Раніше за медичною допомогою не зверталась. Із анамнезу життя пацієнтки відомо, що вона заперечує наявність органічних захворювань ШКТ та органів дихання. Робота хворою не пов'язана з нічними змінами. Хвора не зловживає алкоголем.

При об'єктивному обстеженні встановлено: стан хворої задовільний. Нормостенічна будова тіла. Шкірні покрови й видимі слизові чисті, норма-

льного забарвлення. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Щитоподібна залоза звичайної форми й розмірів. Кістково-суглобовий апарат без видимої патології, активні й пасивні рухи в повному обсязі. Обидві половини грудної клітки симетричні, приймають участь в акті дихання. Частота дихальних рухів - 19 у хв. При пальпації грудна клітка резистентна, безболісна. У легенях - везикулярне дихання. Межі відносної серцевої тупості розширені. Ритм правильний, тони приглушені, акцент II тону над аортою. Частота серцевих скорочень - 68 уд. в 1 хв., артеріальний тиск - 130/80 мм. рт. ст. Пульс - 68 уд. у хв., задовільних якостей. Язик вологий, у кореня обкладений білим нальотом. Живіт не збільшений, при поверхневій пальпації м'який, безболісний. При глибокій пальпації сигмоподібна й сліпа кишка пальпуються у вигляді твердих безболісних тяжів діаметром 2,5 см. Печінка біля краю реберної дуги, безболісна. Перкуторно розміри печінки й селезінки в межах норми. Підшлункова залоза, селезінка й нирки - не пальпуються. Симптом Пастернацького - негативний з обох сторін. Болісності по ходу сечівників і в надлобковій області не виявлено.

Фізіологічні відправлення - у нормі. Периферичних набряків нема.

При інструментальному дослідженні пацієнтки (рентгенографічному дослідженні органів грудної порожнини й відеоезофагодуоденоскопії), даних за органічну патологію діагностовано не було. Результати клінічних аналізів крові й сечі, біохімічного аналізу крові в межах вікової й тендерної норми. Тести на наявність *H. Pylori* негативні. Результати відеоендоскопії не виключали наявності РЕ зі ступенем тяжкості А.

Тому в ранковій сечі хворої додатково визначали концентрацію  $\text{NO}_2$ , яка склала 1,73 мкмоль/л, що в 2,3 рази перевищувало показник групи контролю ( $0,74 \pm 0,5$  мкмоль/л), а значить "укладалася" в інтервал рівня  $\text{NO}_2$  (0,59-1,95 мкмоль/л), характерний саме для пацієнтів з РЕ зі ступенем тяжкості А.

У зв'язку з цим хворій було встановлено остаточної діагноз: Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, рефлюкс-езофагіт А. Хронічне обструктивне захворювання легень, I ступінь тяжкості.

#### Приклад 2

Хворий К., 51 рік, амбулаторна картка № 146 за 2009 р.

Був прийнятий на амбулаторний прийом до ДУ "Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України" зі скаргами на задишку при швидкій ходьбі й сходженні на 3 поверх, тривалий кашель з піком інтенсивності в ранкові години, стомлюваність, порушення сну. Також пацієнт пред'являв скарги на наявність печії після прийому їжі, а також у вечірній час, присмак кислого в роті, регургітацію, відчуття утрудненого ковтання, хриплість й першіння в горлі, періодичне печіння язика. Хворий відмічав епізоди утрудненого дихання після прийому їжі або виникнення епізодів печії, а також періодичний зв'язок кашлю з виникненням печії. Із анамнезу хвороби відомо, що протягом 4 років пацієнт хворіє ХОЗЛ, щорічно проходив обстеження й лікування в пульмонологічному відділенні

міської клінічної лікарні. Стан погіршився протягом останнього місяця, коли посилились прояви задишки й печії. Печія турбує пацієнта протягом 3-х років. Раніше нічим не лікувався, за медичною допомогою не звертався. Із анамнезу життя пацієнта відомо, що він заперечує наявність органічних захворювань ШКТ та органів дихання, бронхіальної астми, туберкульозу, злоякісних або доброякісних новоутворень, ендокринної патології, аутоімунних захворювань. Робота хворого не пов'язана з нічними змінами. Хворий не зловживає алкоголем. Індекс паління - 30 пачко/років.

При об'єктивному обстеженні встановлено: стан хворого відносно задовільний. Астенічна будова тіла. Шкірні покрови й видимі слизові чисті, бліді, акроціаноз. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Щитоподібна залоза звичайної форми й розмірів. Кістково-суглобовий апарат без видимої патології, активні й пасивні рухи в повному об'ємі. Форма грудної клітки - бочкоподібна. Обидві половини грудної клітки симетричні, приймають участь в акті дихання. Частота дихальних рухів - 19 у хв. При пальпації грудна клітка резистентна, безболісна. При порівняльній перкусії - коробковий відтінок. У легенях - послаблене дихання, у нижніх відділах легень сухі розсіяні хрипи. Межі відносної серцевої тупості: права в 4 м/р по правому краю груднини, верхня в 3 м/р по лівій білягруднинній лінії, ліва в 5 м/р на 0,5 см назовні від лівої середньоключичної лінії. Ритм правильний, тони приглушені акцент II тону над аортою. Частота серцевих скорочень - 85 уд. в 1 хв., артеріальний тиск - 150/80 мм. рт. ст. Пульс - 84 уд. у хв., задовільних якостей. Язик вологий, у кореня обкладений білим нальотом. Живіт не збільшений, при поверхневій пальпації м'який, безболісний. При глибокій пальпації сигмоподібна й сліпа кишка пальпуються у вигляді твердих безболісних тяжів діаметром 2,5 см. Печінка біля краю реберної дуги, безболісна. Перкуторно розміри печінки й селезінки в межах норми. Підшлункова залоза, селезінка й нирки - не пальпуються. Симптом Пастернацького - негативний з обох сторін. Болісності по ходу сечівників і в надлобковій області не виявлено.

Фізіологічні відправлення - у нормі. Периферичних набряків нема.

При інструментальному дослідженні пацієнта (рентгенографічному дослідженні органів грудної порожнини, й відеоезофагодуоденоскопії) даних за органічну патологію діагностовано не було. Результати клінічних аналізів крові й сечі, біохімічного аналізу крові в межах вікової й тендерної норми. Результати рентгенографічного дослідження вказували на наявність пневмосклерозу. Тести на наявність Н. Рylori негативні. При відеоендоскопії виявлені ураження слизової оболонки стравоходу, що могли відповідати наявності РЕ зі ступенем тяжкості А чи В.

Тому в ранковій сечі й цього хворого додатково визначали концентрації NO<sub>2</sub>, яка дорівнювала 7,82 мкмоль/л, що в 10,6 рази перевищувало показник групи контролю (0,74±0,5 мкмоль/л), а значить "укладалася" в інтервал рівня NO<sub>2</sub> (2,83-9,07 мкмоль/л), характерний саме для пацієнтів з РЕ зі ступенем тяжкості В.

У зв'язку з цим хворому було встановлено остаточний діагноз: Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, рефлюкс-езофагіт В. Хронічне обструктивне захворювання легень, II ступінь тяжкості.

#### Приклад 3

Хворий К., 65 років, історія хвороби № 1515 за 2009 р. Потрапив до міської лікарні зі скаргами на задишку при незначному фізичному навантаженні, кашель, що хвилює хворого переважно в ранкові години, з серозним відділяючим, закладеність носа, стомленість, порушення сну. Також пацієнт пред'являв скарги на наявність печії після прийому їжі, а також при нахилах тулуба, регургітацію, присмак кислого в роті, печіння язика, відчуття утрудненого ковтання, охриплість і першіння в горлі. Також хворий відмічав зв'язок печії й прийому їжі з епізодами утрудненого дихання. Із анамнезу хвороби відомо, що протягом 6 років пацієнт страждає на ХОЗЛ, щорічно проходив обстеження й лікування в пульмонологічному відділенні міської клінічної лікарні. Стан погіршився протягом останнього місяця, коли посилились прояви задишки. Печія тривожить пацієнта протягом 2 років. Раніше нічим не лікувався, за медичною допомогою не звертався. Для купірування приступів печії вдавався до використання соди. Із анамнезу життя пацієнта відомо, що він заперечує наявність органічних захворювань шлунково-кишкового тракту й органів дихання, бронхіальної астми, туберкульозу, злоякісних або доброякісних новоутворень органів дихання, аутоімунних захворювань. Робота хворого не пов'язана з нічними змінами. Хворий не зловживає алкоголем. Індекс паління - 50 пачко/років.

При об'єктивному обстеженні встановлено: стан хворого середньої тяжкості. Астенічна будова тіла. Шкірні покрови й видимі слизові чисті, бліді, акроціаноз. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Застійна пульсація шийних вен. Щитовидна залоза звичайної форми й розмірів. Кістково-суглобовий апарат без видимої патології, активні й пасивні рухи в повному об'ємі. Форма грудної клітки - бочкоподібна. Обидві половини грудної клітки симетричні, приймають участь в акті дихання. Частота дихальних рухів - 22 в хв. При пальпації грудна клітка резистентна, безболісна. При порівняльній перкусії - коробковий відтінок. У легенях - ослаблене дихання, на вдиху над базальними відділами сухі розсіяні хрипи. Межі відносної серцевої тупості: права - в 4 м/р по правому краю груднини, верхня - в 3 м/р по лівій білягруднинній лінії, ліва - в 5 м/р на 0,5 см назовні від лівої середньоключичної лінії. Ритм правильний, тони приглушені, акцент II тону над аортою. Частота серцевих скорочень - 80 уд. у хв., артеріальний тиск - 140/80 мм. рт. ст. Пульс 77 уд. у хв., задовільних якостей. Язик вологий, у кореня обкладений білим нальотом. Живіт не збільшений, при поверхневій пальпації м'який, безболісний. При глибокій пальпації сигмовидна й сліпа кишки пальпуються у вигляді твердих безболісних тяжів діаметром 2,5 см. Печінка біля краю реберної дуги, безболісна. Перкуторно розміри печінки й селезінки в межах норми. Підшлункова залоза, селезінка й нирки - не пальпуються. Симптом Пастернацького - негативний з

обох сторін. Болісності по ходу сечівників і в надлобковій області не виявлено.

Фізіологічні відправлення в нормі. Периферичних набряків нема.

При інструментальному обстеженні пацієнта (рентгенографічному дослідженні органів грудної порожнини й езофагодуоденоскопії), даних за органічну патологію діагностовано не було. Результати клінічних аналізів крові й сечі, біохімічного аналізу крові в межах вікової й гендерної норми. Результати рентгенографічного дослідження вказували на наявність емфіземи й пневмосклерозу. Тести на наявність Н. Рухлі негативні. При відеоендоскопії виявлена наявність РЕ ближче до ступеня тяжкості С.

Тому в ранковій сечі й даного хворого додатково визначали концентрацію  $\text{NO}_2$ , яка становила 12,63 мкмоль/л, що в 17,1 рази перевищувало показник групи контролю ( $0,74 \pm 0,5$  мкмоль/л), а значить "укладалася" в інтервал рівня NCV (9,75-19,11 мкмоль/л), характерний саме для пацієнтів з РЕ зі ступенем тяжкості С.

У зв'язку з цим хворому було встановлено остаточний діагноз: Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, рефлюкс-езофагіт С. Хронічне обструктивне захворювання легень, III ступінь тяжкості. Емфізема легень. Легенева недостатність II ступеня.

Отже, приведені приклади однозначно підтверджують позитивну роль заявленого показника, як біохімічний критерій ступеня тяжкості РЕ у хворих на ГЕРХ в поєднанні з ХОЗЛ, який більш об'єктивний, ніж візуальне дослідження (спосіб-прототип) констатує фактичні прояви цієї коморбідної патології, оскільки є одним з ключових патогенетичних чинників останньої.

Таким чином, заявлений спосіб менш інвазійний, більш дешевий та доступний в порівнянні зі способом-прототипом і в той же час патогенетично обґрунтований, а тому більш однозначно сприяє диференціальній діагностиці ступеня тяжкості ураження слизової оболонки стравоходу, тобто РЕ, у зв'язку з чим може бути рекомендований для поширеного використання в клінічній практиці.