

Авер'янова Лілія Олександрівна, кандидат технічних наук, доцент, кафедра біомедичної інженерії, Харківський національний університет радіоелектроніки
пр. Науки, 14, м. Харків, Україна, 61166

Арсенідзе Тетяна Олександрівна, аспірант, кафедра променевої діагностики, Харківська медична академія післядипломної освіти, вул. Амосова, 58, м. Харків, Україна, 61176
E-mail: tatyana.tatyana.tl@gmail.com

УДК 616.839:616.3

DOI: 10.15587/2519-4798.2017.109148

ОСОБЛИВОСТІ ВЕГЕТАТИВНОЇ (АВТОНОМНОЇ) НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ З ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЮ РЕФЛЮКСНОЮ ХВОРОБОЮ ТА РІЗНИМИ ГЕНОТИПАМИ ЛОКУСУ C825T ГЕНА *GNB3*

© М. І. Дац-Опока, О. З. Гнатейко, Г. В. Макух

Захворюваність на гастроезофагеальну рефлюксну хворобу серед дітей неухильно зростає. Різноманітність клініко-морфологічних варіантів ГЕРХ зумовлює труднощі діагностики даної патології у дитячому віці. Враховуючи велику кількість етіологічних чинників, в тому числі порушення регуляції стравоходу з боку автономної нервової системи та генетичну схильність, необхідним є детальний аналіз кожного з них
Ключові слова: гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, діти, автономна (вегетативна) нервова система, поліморфізм C825T, GNB3

1. Вступ

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) за визначенням ВООЗ – це хронічне рецидивне захворювання, обумовлене порушенням моторно-евакуаторної функції гастроезофагеальної зони та характеризується спонтанним і/або регулярним закиданням у стравохід шлункового чи дуоденального вмісту, що призводить до ушкодження дистального відділу стравоходу [1].

Серед причин виникнення ГЕРХ розглядають дуодено-гастральний рефлюкс (ДГР) [2] порушення моторно-евакуаторної функції верхніх відділів травного тракту [3], підвищення агресивності шлункового вмісту [2], недостатність кардії [4], незрілість нижнього стравохідного сфінктера (НСС) [5, 6], генетичну схильність [7, 8].

Передумовою виникнення ГЕРХ вважають гастроезофагеальний рефлюкс (ГЕР), який може бути фізіологічним чи патологічним. Фізіологічний рефлюкс може виникати в здорових людей при переїданні або під час сну при розслабленні НСС, та не призводить до ураження слизової оболонки стравоходу (СОС) та клінічних проявів [9].

Патологічний рефлюкс виникає незалежно від часу доби, може не залежати від прийому їжі, призводить до запальних змін СОС та характеризується наявністю клінічної симптоматики [10, 11].

При недостатньому функціонуванні антирефлюксних механізмів (бар'єрна функція гастроезофагеального з'єднання та нижнього стравохідного сфінктера (НСС), езофагеальне очищення (кліренс), резистентність слизової оболонки стравоходу, своєчасне видалення шлункового вмісту, контроль кис-

лотоутворюючої функції шлунку) фізіологічний ГЕР перетворюється на патологічний [9, 12].

Однією з причин неспроможності антирефлюксних механізмів є порушення регуляції стравоходу з боку вегетативної нервової системи (ВНС) [13].

Підвищення активності парасимпатичної ланки ВНС призводить до зростання секреції соляної кислоти та пепсину, а симпатичного відділу – до порушення моторно-евакуаторної функції шлунка, дванадцятипалої кишки та зниження тону НСС [4, 14].

2. Обґрунтування дослідження.

Генетична складова та вплив автономної нервової системи в етіології ГЕРХ вивчається багатьма вченими з усього світу. Однак результати залишаються суперечливими.

За даними одних досліджень, у дітей із симпатикотонією частіше реєструють лужні рефлюкси, а у дітей із ваготонією – кислі [15].

В той же час за результатами інших досліджень, у дітей із симпатикотонією реєструють кислі рефлюкси, а у дітей із ваготонією – лужні [16].

Адренергічні і мускаринові рецептори ацетилхоліну, основні автономні нейротрансмітерні рецептори в симпатичній і парасимпатичній нервовій системі, відповідно, є рецепторами, зв'язаними з G-білками [17, 18].

Кардіальна симпатична активність відображає і модифікує загальну кінетику сигнальної трансдукції норадреналіну, включаючи реакцію на адренергічні рецептори та опосередковану сигналізацію G-білка. Тому функціональна зміна білкової системи

адренорецепторів-G може впливати на активність автономної нервової системи [19].

G-білки опосередковують реакцію на кислоту, нейромедіатори та гуморальні фактори, що модулюють сенсорну функцію стравоходу. Пацієнти з ГЕРХ можуть мати нормальну експозицію кислоти на стравохід, але їх слизова оболонка стравоходу може бути більш чутлива до кислотного рефлюксу, що призводить до печії і ерозивного езофагіту шляхом вісцерально-нейронної дисфункції [20, 21].

У деяких дослідженнях повідомляється, що ГЕРХ пов'язаний з СТ генотипом *GNB3* C825T поліморфізму в порівнянні з генотипом CC [22]. За результатами інших досліджень між *GNB3* C825T генотипом і симптомами ГЕРХ зв'язку не виявлено [23].

Крім того в інших дослідженнях показано, що люди з ТТ і СТ генотипами локусу C825T гена *GNB3* мають значно вищий симпатичний індекс нервової системи і більш низький індекс парасимпатичної нервової системи, ніж люди з CC генотипом [19].

У зв'язку з цим актуальним залишається вивчення функціонування автономної нервової системи у дітей з ГЕРХ та її зв'язок з різними генотипами локусу C825T гена *GNB3*.

3. Мета дослідження

Встановити особливості активності різних ланок автономної нервової системи у дітей з гастро-езофагеальною рефлюксною хворобою та різними генотипами локусу C825T гена *GNB3*.

4. Матеріали та методи

Дослідну групу склали 100 дітей (середній вік $10,8 \pm 3,07$ р.), що лікувались в Львівській обласній дитячій клінічній лікарні (КЗ ЛОР ЛОДКЛ «ОХМАТ-ДИТ») з приводу ГЕРХ. Серед дітей було 56 дівчаток ($56,0 \pm 9,6$ %) та 44 хлопчика ($44,0 \pm 9,6$ %). Усі пацієнти дослідної групи були розділені на дві підгрупи: А – ендоскопічно позитивний ГЕРХ (наявні поверхневі запальні чи ерозивні зміни слизової оболонки стравоходу (СОС)) – 64 дітей (64 %) та Б – ендоскопічно негативний ГЕРХ (відсутні ендоскопічні зміни СОС) – 36 дитини (36 %). У якості контролю сформовано групу із 40 здорових дітей даного віку (19 хлопчиків та 21 дівчинка). Матеріалом для дослідження були 40 зразків ДНК, виділеної із клітин букального епітелію. Усім дітям дослідної групи проводили загальноклінічне обстеження, ендоскопічне обстеження стравоходу, шлунку та дванадцятипалої кишки, за допомогою відеогастроскопа «Fujinon» WG 88 FP, а також генетичне обстеження. У 47 дітей виконали внутрішньошлункову ендоскопічну рН-метрію, за допомогою ацидогастрографа (АГ ТУ У 33.1-13300318-002:2007, виробник ТзОВ «Старт» м. Вінниця). Зміни слизової оболонки стравоходу (СОС) виявлені при ендоскопічному обстеженні оцінювали згідно класифікації Savari-Miller в модифікації G. N. J. Tutgat et al., 1990, як 0 ст./I ст./II ст. За гіпоацидність приймали значення внутрішньошлункової рН $3,60-2,30$; нормаацидність – значення внутріш-

ньошлункової рН $1,60-2,29$; гіперацидність – значення внутрішньошлункової рН $1,30-0,86$, відповідно. Функціонування автономної нервової системи оцінювали шляхом підрахунку вегетативного індексу Кердо (ВІ) та хвилинного об'єму крові (ХОК). При ейтонії ВІ=0, або є в межах від +10 до +20. Якщо коефіцієнт $>(+20)$, то переважають симпатичні впливи (СНС), якщо $>(-32)$ – переважає парасимпатичний тонус (ПНС). ХОК при симпатикотонії підвищується, при ваготонії – знижується по відношенню до вікової норми.

Дослідження поліморфного локусу C825T гена *GNB3* (номер поліморфізму в базі даних NCBI – rs5443) проведено з використанням праймерів GP-1 (sense, 5'-TGACCCACTTGCCACCCGTGC-3') та GP-2 (antisense, 5'-GCAGCAGCCAGGGCTGGC-3'). В результаті обробки продукту ПЛР ендонуклеазою рестрикції *BseDI* на електрофореграмі візуалізуються фрагменти величиною: 268 п.н. – генотип 825ТТ, 268 п.н., 152 п.н. та 116 п.н. – генотип 825СТ, 152 п.н. та 116 п.н. – генотип 825СС, відповідно. Достовірність різниць між показниками, з урахуванням типу розподілу, визначали за допомогою t-критерію Стьюдента та критерію розподілу Пірсона (χ^2 -Пірсона). За пороговий рівень статистичної значимості брали $p < 0,05$.

5. Результати дослідження

Переважає симпатичної ланки вегетативної нервової системи спостерігалось у 47 дітей (47 %), парасимпатична ланка переважала у 43 (43 %), а ейтонію спостерігали у 10 дітей (10 %).

Оцінка стану вегетативної нервової системи дослідної групи наведена у табл. 1.

Таблиця 1
Стан автономної нервової системи у пацієнтів з ГЕРХ

Пацієнти з ГЕРХ	СНС N(n), %	ПНС N(n), %	Ейтонія N(n), %
Група А (n=64)	34(17) 53,13±6,24 %**	26(16) 40,63±6,14 %**	4(1) 6,25±3,03 %
Група Б (n=36)	13(4) 36,11±8,01 %	17(6) 47,22±8,2 %*	6(0) 16,67±3,03 %
Разом	47(21) 47,00±4,99 %**	43(22) 43,00±4,95 %**	10(1) 10,00±3,00 %

Примітки: * – достовірна різниця ($p < 0,05$) порівняно з показниками групи «ейтонія»; ** – достовірна різниця ($p < 0,01$) порівняно з показниками групи «ейтонія»; N – кількість обстежених, (n – в т. ч. хлопчиків)

Серед дітей з езофагітом (група А) у 53,13 % переважала симпатична нервова система, парасимпатична – у 40,63 % і ейтонія спостерігалась у 6,25 %. На противагу цьому, серед дітей без езофагіту (група Б) лише у 36,11 % виявлено переважає симпатичної нервової системи, у 47,22 % – парасимпатичної і у 16,67 % спостерігалась ейтонія. У понад половини пацієнтів з ендоскопічно позитивним ГЕРХ виявлено переважає СНС, яке при ендоскопічно негативно-му ГЕРХ спостерігалось лише у третини пацієнтів.

Про порівнянні пацієнтів з ураженням та без уражень стравоходу не виявлено відмінностей щодо переважання однієї із ланок автономної нервової системи ($p > 0,05$). В підгрупах з ендоскопічно позитивним ГЕРХ (група А) та ендоскопічно негативним ГЕРХ (група Б) та в загальній групі пацієнтів не було значущих відмінностей щодо збільшення відсотку осіб із переважанням однієї із ланок ВНС. Проте, у 17 % пацієнтів без езофагіту встановлено ейтонію, котра спостерігалась лише у 6 % серед пацієнтів з езофагітом. Ймовірно, ейтонія – є чинником, який позитивно корелює із відсутністю езофагіту. А переважання однієї із ланок ВНС (ПНС чи СНС) може зумовлювати ураження стравоходу, проте різними фізіологічними шляхами.

Наступним завданням стало виявлення зв'язку між функціонуванням ВНС та кислотністю шлунку.

Усі пацієнти, котрим проводили рН-метрію ($n=47$, середній вік $11,84 \pm 3,18$ р.) були розподілені в залежності від статі, ендоскопічних змін СОС та даних рН-метрії (табл. 2, 3).

Найчастіше в дослідній групі виявляли рефлюкс-езофагіт І ст. (89,36 %), на другому місці, за частотою виявлення був ендоскопічно негативний ГЕРХ (6,38 %) і найрідше виявляли рефлюкс-езофагіт ІІ ст. (4,26 %). Значущих відмінностей у виявленні змін СОС залежно від статі не було виявлено.

У 61,90 % дітей з І ст. езофагіту спостерігали підвищену кислотність шлункового вмісту, у 38,1 % – нормальну і знижену кислотність. При ІІ ст. езофагіту у 50 % наявна нормальна кислотність і у 50 % – знижена. Діти, котрі не мали езофагіту у всіх випадках мали підвищену кислотність (100 %). Згідно цих даних кислотність шлункового вмісту має значення в розвитку запальних змін СОС не у всіх випадках. Такі результати вказують, що відсутність ураження СОС при ендоскопічному дослідженні не відображає кислотності шлункового вмісту. Тому, як і більшість авторів вважаємо, що проведення рН-метрії є необхідним для встановлення діагнозу та кислотності шлункового вмісту.

Також, проаналізовані особливості функціонування ВНС серед дітей з ГЕРХ у залежності від отриманих показників внутрішньошлункової рН-метрії. Встановлено, що у понад половини пацієнтів з переважанням СНС виявлено зниження кислотності шлункового вмісту. У цей же час практично в усіх пацієнтів з переважанням ПНС виявлено гіперакцидність. У групі пацієнтів з ейтонією виявлено пацієнтів як з нормо- так і гіперакцидністю. Такі результати вказують на асоціацію підвищеної активності ПНС із збільшенням кислотності шлункового вмісту.

Таблиця 2
Ендоскопічні зміни та дані рН-метрії досліджуваної групи

Групи пацієнтів з ГЕРХ/стать	Зміни СОС, N (%)			рН-метрія, N (%)		
	I ст.	II ст.	0 ст.	Гіпо-ацидність	Нормо-ацидність	Гіпер-ацидність
Хлопчики (n=26)	23 (88,46 %) ^a	1 (3,85 %)	2 (7,69 %)	2 (7,69 %)	7 (26,92 %)	17 (65,38 %) [#]
Дівчатка (n=21)	19 (90,48 %) ^a	1 (4,76 %)	1 (4,76 %)	7 (33,33 %)	2 (9,52 %)	12 (57,14 %) [*]

Примітки: N/n – кількість обстежених; * – достовірна різниця ($p < 0,05$) порівняно з показниками групи «нормоацидність»; # – достовірна різниця ($p < 0,05$) порівняно з показниками групи «гіпоацидність»; a – достовірна різниця ($p < 0,05$) порівняно з показниками групи «II ст.» та «0 ст.»

Таблиця 3
Співставлення наявності уражень СОС в залежності від кислотності шлункового вмісту

Зміни СОС	Кислотність шлункового вмісту		
	Гіпоацидність (n=9)	Нормо-ацидність (n=9)	Гіпер-ацидність (n=29)
Група А (n=44)	9 (20,45 %)	9 (20,45 %)	26 (59,1 %) [#]
Група Б (n=3)	0	0	3 (100 %) [#]
Всього (n=47)	9 (19,15 %)	9 (19,15 %)	29 (61,7 %) [#]

Примітки: N/n – кількість обстежених; * – достовірна різниця ($p < 0,05$) порівняно з показниками групи «нормоацидність»; # – достовірна різниця ($p < 0,05$) порівняно з показниками групи «гіпоацидність»

Після проведення молекулярно-генетичного аналізу ДНК у 100 осіб дослідної групи з ГЕРХ та 40 осіб контрольної групи встановили, що у понад половини дітей обох груп виявили гетерозиготний генотип *GNB3* 825CT (54,0 % – дослідна група та 57,5 % – група контролю), гомозиготний генотип *GNB3* 825CC та *GNB3* 825TT спостерігали у 42 % та 4 % дослідної групи та 40 % і 2,5 % контрольної групи відповідно. Розподіл генотипів поліморфного локусу С825Т гена *GNB3* у дітей із ГЕРХ був подібний до встановленого у контрольній групі ($\chi^2=0,27$, $p=0,87$).

Також проаналізовано розподіл генотипів С825Т гена *GNB3* при різних результатах внутрішньошлункової рН-метрії ($n=21$) (табл. 4).

За результатами ендоскопічної внутрішньошлункової рН-метрії у 38 % пацієнтів з ГЕРХ є наявною виражена гіперакцидність (рН 0,86–1,29). Зважаючи на невеликі вибірки пацієнтів з різними значеннями рН-метрії, усіх дітей груп дослідження розділено на три підгрупи: нормо-, гіпо- та гіперакцидність. При порівнянні пацієнтів з ендоскопічно позитивним ГЕРХ (I-II ст. за Tutgat) за результатами рН-метрії виявлено значущі відмінності у розподілі генотипів локусу С825Т гена *GNB3* ($p < 0,05$) (табл. 5).

Серед пацієнтів з гіперакцидністю (рН 0,86–1,59) третина мала генотип СС і зовсім не виявлено осіб з генотипом ТТ, у той же час у групі дітей з нормальною та зниженою кислотністю шлункового вмісту (рН 1,60–3,59) у 25 % пацієнтів виявлено генотип ТТ.

Таблиця 4
Розподіл генотипів C825T при різній кислотності шлункового вмісту у дітей з ГЕРХ

Значення рН	N (%)	Генотип C825T		
		CC (%)	CT (%)	TT (%)
рН 7,00-8,50	0	0	0	0
рН 3,60-6,99	1 (4,76 %)	0	1 (100 %)	0
рН 2,30-3,59	4 (19,04 %)	0	3 (75 %)	1 (25 %)*
рН 1,60-2,29	3 (14,29 %)	0	2 (66,67 %)	1 (33,33 %)*
рН 1,30-1,59	5 (23,81 %)	1 (20 %)	4 (80 %)	0*
рН 0,86-1,29	8 (38,1 %)	3 (37,5 %)	5 (62,5 %)	0*
Всього	21 (100 %)	4 (19,05 %)	15 (71,43 %)	2 (9,52 %)

Примітка: * – достовірна різниця ($p < 0,05$) порівняно з показниками групи «CC»

Таблиця 5
Розподіл генотипів локусу C825T гена GNB3 у групах пацієнтів з різною кислотністю шлункового вмісту

Кислотність шлункового вмісту	Генотип C825T гена GNB3		
	CC, N (%)	CT, N (%)	TT, N (%)
Гіперацидність (n=13)	4 (30,8 %)	9 (69,2 %)	0*
Нормоацидність+гіпоацидність (n=8)	0	6 (75,0 %)	2 (25,0 %)*
Всього (n=21)	4 (19,04 %)	15 (71,43 %)	2 (9,52 %)

Примітки: N/n – кількість обстежених; * – достовірна різниця ($p < 0,05$) порівняно з показниками групи «CC»

Проаналізувавши розподіл алелів C825T гена GNB3 у дітей з переважанням різних відділів вегетативної нервової системи виявили, що серед пацієнтів з CC генотипом значно частіше спостерігалось переважання ПНС (67,44 %), а генотип TT найчастіше виявляли серед пацієнтів з ейтонією (10 %). У результаті проведених статистичних обрахунків виявлено значущі відмінності у розподілі пацієнтів з різними генотипами локусу C825T гена GNB3 між групами дітей з переважанням СНС, ПНС та групою ейтонії ($p < 0,05$). Аналіз стану автономної нервової системи у пацієнтів з ГЕРХ з різними генотипами локусу C825T гена GNB3 наведено у табл. 6.

Таблиця 6
Стан автономної нервової системи у пацієнтів з ГЕРХ з різними генотипами локусу C825T гена GNB3

ВНС	Генотип C825T		
	CC N (%)	CT N (%)	TT N (%)
СНС (n=47)	10 (21,28±5,97 %)	34 (72,34±6,52 %)	2 (4,26±2,94 %)
ПНС (n=43)	29 (67,44±7,15 %)*	13 (30,23±7,00 %)	1 (2,33±2,30 %)
Ейтонія (n=10)	2 (20,00±12,65 %)	7 (70,00±14,49 %)	1 (10,00±9,49 %)

Примітка: * – достовірна різниця ($p < 0,05$) порівняно з показниками групи «СНС»

Проаналізувавши особливості ВНС у групах пацієнтів з різними генотипами локусу C825T гена GNB3, виявлено асоціацію генотипу CC із переважанням ПНС. Показник додаткових шансів показав семикратне переважання ПНС над СНС (ВШ=7,46, ДІ: 2,89–19,23) при наявності генотипу CC локусу C825T гена GNB3.

6. Обговорення результатів дослідження

За даними [4, 14], переважання ПНС зумовлює гіперсекрецію соляної кислоти, що співпадає із отриманими у ході дослідження результатами. Як вказано вище, низькі значення внутрішньошлункової рН-метрії виявляли практично в усіх дітей з переважанням ПНС.

Припускаємо, що наявність генотипу CC через механізми активації G – білків зумовлює підвищення активності парасимпатичної ланки, котра в свою чергу підвищує секреторну активність залоз. Попередньо отримані результати не виявили асоціації між наявністю певного генотипу гена GNB3 та ГЕРХ. Проте, було показано позитивну кореляцію між CC генотипом та гіперацидністю за результатами рН- метрії. Таким чином, виявлення генотипу CC локусу C825T гена GNB3 може бути показником схильності до підвищеної кислотності шлункового вмісту, яка в поєднанні з іншими чинниками може призводити до виникнення ГЕРХ.

Генетичне тестування локусу C825T гена GNB3 проводиться один раз на життя, є недорогівартісною та неінвазивною процедурою (може бути використано аналіз ДНК букального епітелію). Його результати можуть надавати додаткову інформацію щодо прогнозування перебігу ГЕРХ у дітей. Виявлення генотипу CC локусу C825T гена GNB3 може бути одним із додаткових маркерів, який вказує на схильність до переважання ПНС над СНС і підвищеної кислотності шлункового вмісту.

7. Висновки

1. За результатами підрахунку ВІ Кердо та ХОК серед дітей з ГЕРХ у 47 % виявлено переважання симпатичної ланки вегетативної нервової системи, у 43 % – парасимпатичної ланки вегетативної нервової системи, і лише у 10 % дітей спостерігали ейтонію.

2. При порівнянні пацієнтів з ураженням та без уражень стравоходу не виявлено відмінностей щодо переважання однієї із ланок автономної нервової системи ($p > 0,05$). Проте, у 17 % пацієнтів без езофагіту встановлено ейтонію, котра спостерігалась лише у 6 % серед пацієнтів з езофагітом.

3. Збільшення кислотності шлункового вмісту у дітей з ГЕРХ асоціюється із переважанням парасимпатичної ланки автономної нервової системи.

4. Між групами дітей з переважанням СНС, ПНС та групою ейтонії виявлено вірогідні відмінності у розподілі генотипів локусу C825T гена GNB3 ($p < 0,05$). Наявність генотипу CC локусу C825T гена GNB3 асоціюється із переважанням парасимпатичної ланки автономної нервової системи.

5. Виявлення генотипу CC локусу C825T гена *GNB3* може бути одним із додаткових маркерів, який вказує на схильність до переважання ПНС над СНС і підвищеної кислотності шлункового вмісту. Генетичне тестування локусу C825T гена *GNB3* може надавати додаткову інформацію щодо прогнозування перебігу ГЕРХ у дітей.

Література

1. Лазебник, Л. Б. Современное понимание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: от Генваля к Монреалу [Текст] / Л. Б. Лазебник, Д. С. Бордин, А. А. Машарова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2007. – № 5. – С. 4–10.
2. Дудникова, Э. В. Клиническое значение билиарных рефлюксов в формировании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и гастродуоденитов у детей и методы их коррекции [Текст] / Э. В. Дудникова // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2006. – № 5. – С. 28–32.
3. Волосовець, О. П. Сучасний погляд на проблему порушень моторної функції верхнього відділу травного каналу [Текст] / О. П. Волосовець, С. П. Кривопустов, Ю. В. Карулина // Здоровье ребенка. – 2007. – № 5 (114). – С. 7–9.
4. Завикторина, Т. Г. Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей [Текст] / Т. Г. Завикторина, Е. В. Стрига, Ю. Б. Соколова и др. // Лечащий врач. – 2008. – № 7. – С. 88–89.
5. Успенский, Ю. П. Патогенетические основы дифференцированной тактики лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [Текст] / Ю. П. Успенский, Е. И. Ткаченко // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 1 (51). – С. 92–100.
6. Шадрин, О. Г. Педиатрические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [Текст] / О. Г. Шадрин // Здоров'я України. – 2009. – № 6/1. – С. 11.
7. Cameron, A. J. Gastroesophageal reflux disease in monozygotic and dizygotic twins [Text] / A. J. Cameron, J. Lagergren, C. Henriksson, O. Nyren, G. R. Locke, N. L. Pedersen // Gastroenterology. – 2002. – Vol. 122, Issue 1. – P. 55–59. doi: 10.1053/gast.2002.30301
8. Mohammed, I. Genetic influences in gastro-oesophageal reflux disease: a twin study [Text] / I. Mohammed, L. F. Cherkas, S. A. Riley, T. D. Spector, N. J. Trudgill // Gut. – 2003. – Vol. 52, Issue 8. – P. 1085–1089. doi: 10.1136/gut.52.8.1085
9. Коваленко, А. А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь [Текст] / А. А. Коваленко, С. В. Бельмер // Лечащий врач. – 2008. – № 8. – С. 14–18.
10. Клинические рекомендации. Гастроэнтерология [Текст] / ред. В. Т. Ивашкин. – М.: ГЭОАР-Медиа, 2008. – 208 с.
11. Шадрин, О. Г. Ефективність застосування інгібіторів протонної помпи для ерадикаційної терапії у дітей з гастроэзофагеальною рефлюксною хворобою [Текст] / О. Г. Шадрин, Л. В. Ігнатко, С. І. Герасим'юк // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 1 (51). – С. 81–84.
12. Щербаков, П. Л. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей [Текст] / П. Л. Щербаков // Болезни органов пищеварения. – 2007. – Т. 9, № 2. – С. 42–47.
13. Давыдова, А. Н. Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей школьного возраста при различных вегетативных нарушениях и пути их коррекции [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. Н. Давыдова. – Волгоград, 2008. – 24 с.
14. Майданник, В. Г. Заболевания пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки у детей [Текст] / В. Г. Майданник, В. В. Корнейчук, Н. В. Хайтович, Г. В. Салтыкова. – К., 2008. – 432 с.
15. Иванова, И. И. Особенности функционирования вегетативной нервной системы у детей и подростков с кислыми и щелочными гастроэзофагеальными рефлюксами [Текст] / И. И. Иванова, С. Ф. Гнусаев // Педиатрия. – 2010. – Т. 89, № 2. – С. 17–23.
16. Давыдова, А. Н. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей школьного возраста при различных вегетативных нарушениях и пути их коррекции [Текст] / А. Н. Давыдова // Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН. – 2008. – № 2. – С. 41–44.
17. Schnabel, P. Heterotrimeric G proteins in heart disease [Text] / P. Schnabel, M. Bohm // Cellular Signalling. – 1996. – Vol. 8, Issue 6. – P. 413–423. doi: 10.1016/s0898-6568(96)00087-3
18. Kirstein, S. L. Autonomic Nervous System Pharmacogenomics: A Progress Report [Text] / S. L. Kirstein, P. A. Insel // Pharmacological Reviews. – 2004. – Vol. 56, Issue 1. – P. 31–52. doi: 10.1124/pr.56.1.2
19. Matsunaga, T. Association of C825T polymorphism of G protein beta3 subunit with the autonomic nervous system in young healthy Japanese individuals [Text] / T. Matsunaga, K. Nagasumi, T. Yamamura, N. Gu, M. Nishikino, Y. Ueda et. al. // American Journal of Hypertension. – 2005. – Vol. 18, Issue 4. – P. 523–529. doi: 10.1016/j.amjhyper.2004.11.008
20. Rohof, W. O. Pathophysiology and management of gastroesophageal reflux disease [Text] / W. O. Rohof, D. P. Hirsch, G. E. Boeckxstaens // Minerva Gastroenterologica e Dietologica. – 2009. – Vol. 55. – P. 289–300.
21. Boeckxstaens, G. E. E. Review article: the pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease [Text] / G. E. E. Boeckxstaens // Alimentary Pharmacology & Therapeutics. – 2007. – Vol. 26, Issue 2. – P. 149–160. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03372.x
22. De Vries, D. R. Gastroesophageal Reflux Disease Is Associated With the C825T Polymorphism in the G-Protein $\beta 3$ Subunit Gene (*GNB3*) [Text] / D. R. De Vries, J. J. M. ter Linde, M. A. van Herwaarden, A. J. P. M. Smout, M. Samsom // The American Journal of Gastroenterology. – 2009. – Vol. 104, Issue 2. – P. 281–285. doi: 10.1038/ajg.2008.139
23. Oshima, T. The G-Protein $\beta 3$ subunit 825 TT genotype is associated with epigastric pain syndrome-like dyspepsia [Text] / T. Oshima, S. Nakajima, T. Yokoyama, F. Toyoshima, J. Sakurai, J. Tanaka et. al. // BMC Medical Genetics. – 2010. – Vol. 11, Issue 1. – P. 13. doi: 10.1186/1471-2350-11-13

Дата надходження рукопису 05.05.2017

Дац-Опока Марта Ігорівна, асистент, кафедра пропедевтики педіатрії та медичної генетики, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, Україна, 79010
E-mail: martadats@gmail.com

Гнатейко Олег Зіновійович, доктор медичних наук, професор, кафедра пропедевтики педіатрії та медичної генетики, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, Україна, 79010;
директор, ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», вул. Лисенка, 31-а, м. Львів, Україна, 79008
E-mail: root@ihp.lviv.ua

Макух Галина Василівна, керівник лабораторії, лабораторія генетичних досліджень, ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», вул. Лисенка, 31-а, м. Львів, Україна, 79008
E-mail: makukh_halyna@ukr.net

УДК 616.006-089; 616.36-002.17-08-092.9

DOI: 10.15587/2519-4798.2017.109164

ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВМІСТУ БІЛКІВ, АЗОТ-ВМІСНИХ КОМПОНЕНТІВ І ЛІПІДІВ В ПЛАЗМІ КРОВІ ТА АСЦИТИЧНІЙ РІДИНИ У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ

© О. Ф. Дзигал

Метою дослідження було визначення вмісту білків, токсичних властивостей та концентрації ліпід-вмісних сполук в асцитичній рідині у хворих з цирозом печінки в різні стадії захворювання. Отримані дані свідчать про порушення білкового гомеостазу, підвищення в крові вмісту атерогенних ліпопротеїдів та обумовлені цими змінами порушення структури мембран гепатоцитів у хворих з цирозом печінки на всіх стадіях

Ключові слова: цироз печінки, асцитична рідина, плазма крові, патогенетично обґрунтована терапія

1. Вступ

Лікування хворих на цироз печінки (ЦП) та його ускладнення залишається однією з найскладніших проблем хірургії, зокрема, хірургічної гепатології та біліарної хірургії. За даними ВООЗ, частота ЦП в країнах світу становить 20–40 хворих на 100 тис. населення [1] та продовжує неухильно зростати [2–4]. За результатами автопсії, вона коливається від 1 до 11 % [5, 6]. Невтішні високі показники захворюваності на ЦП, що обумовлені зростанням захворюваності на гострий вірусний гепатит, особливо за рахунок вірусних гепатитів типів В, С та D, внаслідок чого відзначається хронізація запально-деструктивного процесу в паренхімі печінки [7, 8] з формуванням ЦП та інших ускладнень [8, 9]. Розповсюдженість захворювання у чоловіків віком понад 40 років в 2 рази перевищує такий показник загалом у популяції [10]. Серед причин смерті ЦП стабільно займає 8 місце в світі [11], а серед осіб працездатного віку в економічно розвинутих країнах захворювання входить до числа шести провідних причин смерті [1]. Отже, проблема ЦП є ще не вирішеною, вона залишається актуальною, та на її вирішення мають бути спрямовані значні зусилля фахівців практичного кола, експериментально-дослідних установ та закладів організації охорони здоров'я.

2. Обґрунтування дослідження

Розвитку запально-деструктивних уражень печінки з формуванням ЦП сприяють несприятлива екологічна обстановка, контакт з гепатотропними от-

рутами, вживання алкоголю. Відомо, що хронізація патологічного процесу в печінці протягом першого року відбувається у 15–22,7 % хворих на вірусні гепатити В і С [12]. Зі збільшенням терміну захворювання на вірусний гепатит В – приблизно протягом 3–5 років – хронізація процесу відзначається у 40,9 % хворих, а також у 74,4 % хворих із вірусним гепатитом С. Показано, що приблизно в 20–30 % таких хворих розвивається ЦП, а близько у 20 % захворювання трансформується на рак [2, 13]. Таким чином, економічні витрати держави та соціальні збитки, зважаючи на працездатний вік переважної більшості хворих на ЦП, зростають щорічно, а медична актуальність зазначеної вище проблеми робить її однією з найважливіших в галузі абдомінальної хірургії.

Стабільно високий рівень алкоголізму, зростання наркоманії, посилені економічними труднощами, сприяють зростанню захворюваності печінки, а також загалом органів гастро-дуодено-гепатобіліарної системи, оскільки саме вона є провідною в підтриманні та регуляції гомеостазу. Тяжкий перебіг ЦП, несприятливий прогноз і – в більшості випадків – невдалість терапії, яка запроваджується, робить актуальними намагання фахівців підвищити ефективність лікування вказаного контингенту хворих. Цілком очевидно, що для таких пацієнтів повинні бути використані спеціальні хірургічні технології, а також вжитий індивідуальний підхід, на підставі якого слід розробити індивідуальну тактику лікування. Одним із можливих заходів їх комплексного лікування є повторне використання асцитичної рідини (АР),