

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»



Гастроентерологія

Gastroenterology

Збірник наукових статей

Заснований у 1969 році

Періодичність виходу: 4 рази на рік

№ 4(62), 2016

Включений в наукометричні та спеціалізовані бази даних CrossRef, Ulrichsweb Global Serials Directory, Directory of Research Journals Indexing (DRJI), WorldCat, ПІНЦ (Science Index), Google Scholar, НБУ ім. В.І. Вернадського, «Джерело», Academic Resource Index (Research Bible), «КіберЛенінка»



ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY

Збірник наукових статей

№ 4(62) • 2016

DOI 10.22141/2308-2097.4.62.2016

p-ISSN 2308-2097,

e-ISSN 2518-7880

Передплатний індекс: 86164

УДК 616.35/34



Засновник

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

Адреса редакції:

Україна, 49074, м. Дніпро,

пр. Газети «Правда», 96

Телефони: + 38 (056) 725-47-71, + 38 (056) 227-00-84

www.gastro.org.ua

www.mif-ua.com

<http://gastro.zaslavsky.com.ua>

Електронні адреси для звертань:

З питань публікації статей

gastro_luda@mail.ru

З питань передплати

info@mif-ua.com

Тел. +38 (044) 223-27-42

З питань розміщення реклами та інформації

про лікарські засоби

reclama@mif-ua.com

office@zaslavsky.kiev.ua

golubnichayan@gmail.com

Видання рекомендоване до друку та до поширення через мережу Інтернет вченою радою ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», протокол № 9 від 25.10.2016 р.

Зовнішні рецензенти:

проф. Решетілов Ю.І., проф. Чухрієнко Н.Д.

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук. Наказ МОН України від 21.12.2015 р. № 1328.

Російською, українською та англійською мовами

Збірник зареєстровано Державною реєстраційною службою України.

Свідоцтво КВ № 20330-10130ПР від 22.08.2013

Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 10,46.

Тираж 3 000 прим.

Видавець Заславський О.Ю.

Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107

Адреса реєстрації: пр. Ленінський, 25/126, м. Донецьк, 83102

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «РІДЖИ»

Вул. Старокірівська, 26а, м. Київ, 04116

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 3790 від 26.05.2010

Головний редактор — Степанов Ю.М.,

д.м.н., професор, директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», зав. кафедри гастроентерології та терапії ФПО Дніпропетровської державної медичної академії (Дніпро)

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Бабак О.Я., д.м.н., професор, зав. кафедри внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університету (Харків)

Діденко В.І., к.м.н., заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (Дніпро)

Мосійчук Л.М., д.м.н., зав. відділом захворювань шлунка та дванадцятипалої кишки, дієтології і лікувального харчування ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (Дніпро)

Nagorni A., professor of Internal Medicine, Mr. Php. University Clinical Center (Serbia)

Paradowski L., prof. dr. hab. n. med. (Wroclaw, Poland)

Ратчик В.М., д.м.н., заступник директора з лікувальної роботи — головний лікар, зав. відділом хірургії органів травлення ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (Дніпро)

Решетілов Ю.І., д.м.н., професор, зав. кафедри гастроентерології Запорізької медичної академії післядипломної освіти (Запоріжжя)

Свінцицький А.С., д.м.н., професор, зав. кафедри госпітальної терапії № 2 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (Київ)

Фадєєнко Г.Д., д.м.н., професор, директор ДУ «Інститут терапії ім. А.Т. Малої НАМН України» (Харків)

Харченко Н.В., чл.-кор. НАМН України, д.м.н., професор, зав. кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (Київ)

Хатьков І.Є., д.м.н., професор, директор Московського клінічного науково-практичного центру ЦНП гастроентерології (Москва, Росія)

Шевченко Б.Ф., д.м.н., професор, головний науковий співробітник відділу хірургії органів травлення ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (Дніпро)

Шипулін В.П., д.м.н., професор кафедри внутрішніх хвороб № 2 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (Київ), головний спеціаліст за фахом «гастроентерологія» МОЗ України, директор Національного музею медицини України (Київ)

ВІДПОВІДАЛЬНИЙ СЕКРЕТАР:

Гравіровська Н.Г., к.м.н., пров. наук. співроб. відділу науково-організаційної, методичної роботи та інформаційних технологій ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (Дніпро)

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки при попередній письмовій згоді редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

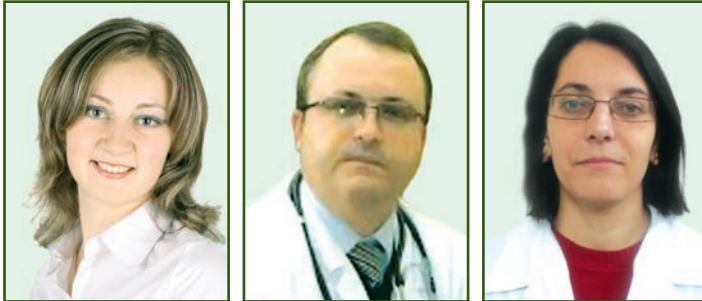
© ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», 2016

© Заславський О.Ю., 2016



УДК 616.329/.33-008.6:616.379-008.64]:616.15

DOI: 10.22141/2308-2097.4.62.2016.81084



КОХАНЮК Ю.В., ФЕДІВ О.І., ГОНЧАРУК Л.М.
ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТЕІНАЗО-ІНГІБІТОРНОЇ СИСТЕМИ ТА ФІБРИНОЛІТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПЛАЗМИ КРОВІ У ХВОРИХ НА ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНУ РЕФЛЮКСНУ ХВОРОБУ В ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2

Резюме. Мета дослідження: вивчити особливості протеїназо-інгібіторної системи та фібринолітичної активності плазми крові у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ) у поєднанні з цукровим діабетом (ЦД) типу 2. **Матеріали й методи.** У дослідженні брали участь 112 хворих на ГЕРХ віком від 33 до 76 років, які в подальшому розподілялись на групи залежно від форми ГЕРХ. Стан протеїназо-інгібіторної системи крові визначали за методом К.Н. Веремеєнко зі співавт. Стан ферментативного та неферментативного фібринолізу в плазмі крові вивчали за методиками Н. Тица. **Результати дослідження.** Під час дослідження протеїназо-інгібіторної системи крові виявлено, що у хворих на ерозивну форму ГЕРХ (ЕГЕРХ) за наявності чи відсутності ЦД типу 2 відбувається вірогідне підвищення інтенсивності лізису дрібнодисперсних, крупнодисперсних білків та колагену порівняно з практично здоровими особами (ПЗО) та хворими на неерозивну форму ГЕРХ (НГЕРХ) ($p < 0,05$). Зміни концентрації α_2 -макроглобуліну (α_2 -МГ) при ГЕРХ були різнонаправленими: зменшення концентрації α_2 -МГ при ГЕРХ на тлі ЦД типу 2 і, навпаки, збільшення рівня α_2 -МГ у пацієнтів із ГЕРХ без супровідної патології порівняно з ПЗО. Оцінюючи фібринолітичну активність плазми крові, встановили, що у хворих на ЕГЕРХ, у тому числі поєднану із ЦД типу 2, відзначалося вірогідне зростання фібринолітичної активності плазми крові порівняно з ПЗО ($p < 0,05$), а в пацієнтів з НГЕРХ та ЦД типу 2 спостерігалась лише тенденція до зростання даних показників ($p > 0,05$). **Новизна.** Уперше на підставі вивчення змін протеолітичної й фібринолітичної активності крові та інгібітора протеолізу встановлено нові патогенетичні механізми розвитку та прогресування ГЕРХ у пацієнтів із ЦД типу 2. **Практичне значення дослідження.** На підставі отриманих даних запропоновано проводити хворим на ГЕРХ, поєднану із ЦД типу 2, повне клінічно-лабораторне обстеження з дослідженням показників протеїназо-інгібіторної та фібринолітичної систем крові для прогнозування розвитку ерозивних уражень стравоходу. **Висновок.** У хворих на ГЕРХ, поєднану з ЦД типу 2, спостерігається незбалансоване зростання інтенсивності протеолізу за умови зниження експресії його інгібіторів, підвищення фібринолітичної активності плазми крові.

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, цукровий діабет типу 2, протеоліз, фібриноліз.

Адреса для листування з авторами:
Коханюк Ю.В.
Кафедра внутрішньої медицини, ВДНЗ України
«Буковинський державний медичний університет»
Театральна пл., 2, м. Чернівці, 58002, Україна
E-mail: ursaki08@mail.ru

© Коханюк Ю.В., Федів О.І., Гончарук Л.М., 2016
© «Гастроентерологія», 2016
© Заславський О.Ю., 2016

Актуальність проблеми

Протеолітичні ферменти та їх інгібітори беруть участь у підтриманні гомеостазу організму, згортанні крові, обміні речовин, запаленні та травленні. Активна протеолізу розглядається як реакція організму на пошкодження й призводить до порушення резистентності слизової оболонки травного каналу. А стан протеолізу залежить від специфічних білків-інгібіторів, які інактивують протеолітичні ферменти [1–3, 7, 8, 18].

Водночас протеоліз лежить в основі таких життєво важливих фізіологічних процесів, як згортання крові, фібриноліз, регуляція кров'яного тиску тощо. Ураження епітеліальних та ендотеліальних клітин слизової оболонки травного каналу внаслідок зростання протеолітичної активності плазми крові супроводжується активацією коагуляційної та тромбоцитарної ланок гомеостазу, що призводить до порушення реологічних властивостей крові [1, 4–6, 17].

Отже, пошук невідомих раніше механізмів розвитку та прогресування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) у хворих на цукровий діабет (ЦД) типу 2 є актуальним.

Мета дослідження — вивчити особливості протеїназо-інгібіторної системи та фібринолітичної активності плазми крові у хворих на ГЕРХ у поєднанні із ЦД типу 2.

Матеріал і методи

Задля реалізації поставленої мети нами було обстежено 112 хворих на ГЕРХ віком від 33 до 76 років (47 чоловіків і 65 жінок).

У результаті скринінгу хворі були рандомізовані на такі клінічні групи: основну групу становили 85 хворих на ГЕРХ, поєднану з ЦД типу 2, яка, у свою чергу, поділялася на першу групу (29 пацієнтів) — ерозивна ГЕРХ (ЕГЕРХ) та другу групу (56 обстежених) — неерозивна ГЕРХ (НГЕРХ); у групу порівняння увійшло 27 пацієнтів з ГЕРХ, у яких при детальному обстеженні ЦД типу 2 виявлено не було і які також були поділені на третю (10 хворих) — ЕГЕРХ та четверту групу (17 осіб) — НГЕРХ. Контрольну групу становили 20 практично здорових добровольців (ПЗО) (п'ята група).

ГЕРХ верифікували згідно з Лос-Анджелеською класифікацією (1994), керуючись рекомендаціями Генвальського (1997) та Монреальського (2005) консенсусів та «Уніфікованим клінічним протоколом надання первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги хворим на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу», затвердженим наказом МОЗ України за № 943 від 31.10.2013 р. [10, 11, 14, 19].

Діагноз ЦД встановлювали згідно з «Протоколом надання медичної допомоги хворим на неускладнений цукровий діабет», затвердженим Наказом МОЗ України за № 356 від 22.05.2009 р. При збиранні анамнезу уточнювали початок захворювання, з чим саме хворий пов'язував виникнення захворювання, спадковість, лікування, що проводилось раніше. Дослідження показників глікемії здійснювали натще й через 2 години після їжі. Для пацієнтів із ЦД типу 2 були характерні

підвищення глюкози в крові натще понад 6,1 ммоль/л та постпрандіальна гікемія понад 8,1 ммоль/л. Стійкість компенсації ЦД оцінювали за вмістом глікозильованого гемоглобіну.

Усі досліджувані згідно з вимогами протоколів лікування хворих на ЦД та ГЕРХ, основних положень GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2013 рр.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. та № 616 від 03.08.2012 р. та за позитивним висновком комісії з біоетики ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» були ознайомлені з діагнозом, альтернативними методами діагностики, наслідками, можливими побічними явищами та ускладненнями методів діагностики, що пропонуються, після чого було отримано їх письмову згоду на проведення дослідження.

Стан протеїназо-інгібіторної системи крові визначали за методом К.Н. Веремеєнко із співавт. за лізисом азоальбуміну (ЛАА) (розпад низькомолекулярних білків), азоказеїну (ЛАК) (деградація високомолекулярних білків) та азоколу (ЛК) (лізис колагену) та вмістом α_2 -макроглобуліну («Даниш Ltd.», Львів). Стан ферментативного та неферментативного фібринолізу в плазмі крові вивчали за допомогою набору реактивів фірми «Даниш Ltd.» (Львів) за методиками Н. Тица.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням параметричних методів варіаційної статистики.

Результати дослідження та їх обговорення

З метою виявлення етіологічних чинників ГЕРХ у хворих на ЦД типу 2 проаналізовано основні причини, які можуть призводити до зростання частоти спонтанного розслаблення нижнього стравохідного сфінктера (НСС), зростання кислотності шлункового вмісту і, як наслідок, виникнення гастроєзофагеального рефлюксу (табл. 1): обтяжену спадковість, порушення режиму харчування, переїдання, надлишкову масу тіла, куріння, зловживання алкоголем, схильність до психоемоційних стресів. Спадковість враховували за наявності захворювання в батька та/або матері, куріння — у випадку регулярного куріння хоча б однієї цигарки на добу, надлишкову масу тіла оцінювали за індексом Кетле як відношення маси тіла до зросту в квадраті (нормальне його значення в межах 19–25 кг/м²). Під задовільним режимом харчування мали на увазі 3–4-разове харчування, збалансоване за кількістю білків, жирів, вуглеводів і мікроелементів. Певні труднощі викликає аналіз зловживання алкоголем, схильності до психоемоційних стресів унаслідок суб'єктивного підходу пацієнтів. Зловживання алкоголем враховували при прийомі алкогольних напоїв не менше від 3 разів на тиждень. Схильність до стресів — цілком суб'єктивний фактор, на який хворі звертали увагу, на нашу думку, насамперед при зниженні якості життя.

Отже, основними можливими причинами GERX у пацієнтів із ЦД типу 2 є: часті стреси, переїдання, надлишкова маса тіла, прийом блокаторів Ca²⁺-каналів та куріння. У 24,38 % випадків в основній групі нам не вдалося встановити етіологічні чинники GERX, які б свідчили, що власне ЦД є причиною GERX, оскільки при ЦД розвиваються дисметаболічні нейротрофічні зміни з розвитком «автоваготомії», і, отже, це може бути причиною розслаблення НСС [9, 12, 13, 19].

При аналізі показників протеїназо-інгібіторної системи крові (табл. 2) у хворих на ЕГЕРХ та ЦД типу 2 встановлено суттєве підвищення інтенсивності лізису дрібнодисперсних білків — у 2,1 раза (p < 0,05), крупнодисперсних білків та колагену — в 1,8 раза (p < 0,05) порівняно з ПЗО. Водночас у хворих на НGERX та ЦД типу 2 було встановлено збільшення лізису азоальбу-

міну в 1,4 раза (p < 0,05), лізису азоказеїну — у 1,4 раза (p < 0,05) та лізису азоколу — у 1,4 раза (p < 0,05) порівняно з контрольною групою з наявністю вірогідної міжгрупової різниці (p < 0,05).

При цьому в пацієнтів групи 3 відбувається збільшення лізису азоальбуміну в 1,8 раза (p < 0,05), лізису азоказеїну — в 1,7 раза (p < 0,05) та лізису азоколу — в 1,6 раза (p < 0,05), а у хворих групи 4 — у 1,3 раза (p > 0,05), 1,2 раза (p > 0,05) та 1,2 раза (p > 0,05) відповідно порівняно з 5 групою обстежених та з наявністю вірогідної різниці між групами 1 і 4, 2 і 3 та 3 і 4 (p < 0,05). Відомо, що зростання протеолітичної активності плазми крові може призвести до прогресуючої деструкції епітелію слизової оболонки травного каналу, прискорення апоптозу та розвитку десквамації, атрофічних змін, метаплазії тощо [6, 15, 20].

Таблиця 1 — Характеристика факторів ризику цукрового діабету та гастроезофагеальної рефлюксної хвороби в обстежених хворих, n (%)

Фактори ризику		Основна група (n = 85)		Група порівняння (n = 27)	
		Група 1 (n = 29)	Група 2 (n = 56)	Група 3 (n = 10)	Група 4 (n = 17)
Обтяжена спадковість	за ЦД	5 (17,24)	16 (28,57)	–	–
	за GERX	6 (20,69)	8 (14,29)	5 (50)	2 (11,76)
Куріння		10 (34,48)	12 (21,43)	3 (30)	3 (17,66)
Порушення режиму харчування		6 (20,69)	8 (14,29)	3 (30)	5 (29,41)
Переїдання		11 (40,74)	19 (33,93)	7 (70)	10 (58,82)
Надлишкова маса тіла		15 (51,72)	16 (28,57)	1 (10)	1 (5,88)
Зловживання алкоголем		3 (10,34)	5 (8,93)	3 (30)	1 (5,88)
Часті стреси		21 (72,41)	41 (73,21)	4 (40)	3 (17,66)
Прийом блокаторів Ca ²⁺ -каналів		14 (48,28)	24 (42,86)	3 (30)	3 (17,66)
Інші причини		5 (17,24)	4 (7,14)	–	–

Таблиця 2 — Протеолітична та фібринолітична активність плазми крові, вміст α₂-макроглобуліну в сироватці крові у хворих на гастроезофагеальну рефлюксну хворобу з ізольованим перебігом та із супровідним цукровим діабетом типу 2 (M ± m)

Показники	Групи обстежених				
	ЕGERX + ЦД типу 2 (група 1), n = 29	НGERX + ЦД типу 2 (група 2), n = 56	ЕGERX (група 3), n = 10	НGERX (група 4), n = 17	ПЗО (група 5), n = 20
Лізис азоальбуміну, E ₄₄₀ /мл/год	2,45 ± 0,15*	1,71 ± 0,06*,**	2,09 ± 0,11*,***	1,55 ± 0,12**,#	1,19 ± 0,16
Лізис азоказеїну, E ₄₄₀ /мл/год	3,02 ± 0,19*	2,29 ± 0,12*,**	2,92 ± 0,18*,***	2,03 ± 0,18**,#	1,68 ± 0,13
Лізис азоколу, E ₄₄₀ /мл/год	1,41 ± 0,11*	1,07 ± 0,06*,**	1,26 ± 0,10*	0,94 ± 0,09**,#	0,78 ± 0,06
α ₂ -МГ, мкмоль/л	0,45 ± 0,02*	0,55 ± 0,02**	1,00 ± 0,10*,**,***	0,83 ± 0,07*,**,***	0,60 ± 0,03
СФА, E ₄₄₀ /мл/год	1,74 ± 0,06*	1,54 ± 0,04*,**	1,65 ± 0,05*	1,48 ± 0,05**,#	1,30 ± 0,08
НФА, E ₄₄₀ /мл/год	0,70 ± 0,04*	0,61 ± 0,03**	0,68 ± 0,03*	0,58 ± 0,03**,#	0,53 ± 0,04
ФФА, E ₄₄₀ /мл/год	1,04 ± 0,04*	0,93 ± 0,04*	0,97 ± 0,05*	0,90 ± 0,05**	0,77 ± 0,06

Примітки: * — різниця вірогідна щодо показників у ПЗО (p < 0,05); ** — різниця вірогідна порівняно з показником у хворих на ЦД типу 2 з ЕГЕРХ (p < 0,05); *** — різниця вірогідна порівняно з показником у хворих на ЦД типу 2 із НGERX (p < 0,05); # — різниця вірогідна порівняно з показником у хворих на ЕГЕРХ з ізольованим перебігом (p < 0,05).

Зміни концентрації α_2 -МГ при ГЕРХ були різнонаправленими (табл. 2). Так, було виявлено зменшення концентрації α_2 -МГ при ГЕРХ та ЦД типу 2, а саме в обстежених з ЕГЕРХ — на 25,0 % ($p < 0,05$), у пацієнтів з НГЕРХ спостерігалась лише тенденція до зниження зазначеного показника на 8,3 % порівняно з контрольною групою, з вірогідною відмінністю між собою ($p < 0,05$). У групах 3 та 4, навпаки, рівень α_2 -МГ збільшувався порівняно з ПЗО на 66,7 % ($p < 0,05$) та на 38,3 % ($p < 0,05$), із вірогідною відмінністю з групами 1 та 3, 1 та 4, 2 та 3, 2 та 4 ($p < 0,05$).

Дані літератури свідчать, що зі збільшенням тривалості захворювання на ЦД (понад 5 років) активність інгібіторів протеолізу поступово зменшується, що свідчить про зниження компенсаторних можливостей організму й розглядається як несприятлива реакція. А збільшення активності α_2 -МГ відображає гострофазову реакцію організму у відповідь на активацію протеолізу й має захисний характер. Це підтверджують результати наших досліджень, тому що середня тривалість захворювання на ЦД у обстежених осіб перевищувала 5 років [1, 6, 17, 20].

Результати дослідження фібринолітичної активності плазми крові (табл. 2) показали, що у хворих з НГЕРХ та ЦД типу 2 сумарна фібринолітична активність (СФА) зростала порівняно з ПЗО на 18,5 % ($p < 0,05$), однак у обстежених із ЕГЕРХ та ЦД типу 2 вона набула максимальної інтенсивності й перевищила контроль на 33,9 % ($p < 0,05$), що на 13,0 % ($p < 0,05$) вище, ніж у хворих із НГЕРХ.

У пацієнтів з ГЕРХ за відсутності ЦД типу 2 також відмічали зростання СФА; так, в осіб 3 групи СФА підвищилась на 26,9 % ($p < 0,05$), а у хворих 4 групи спостерігалась лише тенденція до зростання даного показника на 13,9 % ($p > 0,05$) порівняно з контрольною групою, із вірогідною відмінністю між собою ($p < 0,05$). Неферментативна фібринолітична активність (НФА) у пацієнтів з НГЕРХ та ЦД типу 2 вірогідно не відрізнялась від показника контрольної ($p > 0,05$), на той час як у хворих з ЕГЕРХ та ЦД типу 2 НФА перевищувала нормативні показники на 32,1 % ($p < 0,05$). У хворих на ЕГЕРХ за відсутності ЦД типу 2 НФА зросла на 28,3 % ($p < 0,05$), а в осіб із НГЕРХ — на 9,4 % ($p > 0,05$) порівняно із здоровими із наявністю вірогідної міжгрупової різниці.

Надмірна активація фібринолітичної системи, ймовірно, відбувається за рахунок ферментативного фібринолізу. Ферментативна фібринолітична активність (ФФА) збільшувалась на 20,8 % ($p < 0,05$) в осіб із НГЕРХ та ЦД типу 2 та на 35,1 % ($p < 0,05$) у хворих з ЕГЕРХ на тлі ЦД типу 2, що вірогідно відрізняється від показників у ПЗО. У хворих 3 групи ФФА зростала на 26,0 % ($p < 0,05$), а в осіб 4 групи ФФА була більшою на 16,9 % ($p > 0,05$) порівняно з контрольною групою з відсутністю вірогідної міжгрупової різниці ($p > 0,05$).

Підвищення фібринолізу за рахунок ферментативної фібринолітичної активності плазми крові може бути зумовлене вивільненням в кровеносне русло активаторів фібринолізу, а саме тканинного активатора плазміногену, що призводить до мікроциркуляторних розладів [7, 16, 18].

Висновок

Отже, у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу, поєднану із цукровим діабетом типу 2, спостерігається незбалансоване зростання інтенсивності протеолізу за умов зниження експресії його інгібіторів, підвищення фібринолітичної активності плазми крові (в основному за рахунок ферментативного компоненту), що погіршуються з тяжкістю ураження слизової оболонки стравоходу.

Список літератури

1. Акбашева О.Е. Показатели протеолиза и фенотипы α_1 -протеиназного ингибитора при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / О.Е. Акбашева, Т.А. Загрова, В.Ю. Серебров // Вопросы биол., мед. и фармацевт. химии. — 2007. — № 2. — С. 41-44.
2. Аметов А.С. Окислительный стресс при сахарном диабете 2-го типа и пути его коррекции / А.С. Аметов, О.Л. Соловьева // Проблемы эндокринолог. — 2011. — № 6. — С. 52-56.
3. Бабак О.Я. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от понимания механизмов развития заболевания к уменьшению клинических симптомов / О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова // Сучасна гастроентерол. — 2012. — № 3. — С. 32-38.
4. Безшейко В.Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: модификация образа жизни и фармакотерапия с позиций доказательной медицины / В.Г. Безшейко // Укр. мед. часопис. — 2013. — № 3. — С. 81-85.
5. Бичков М.А. Цінність неінвазивних методів діагностики гастроэзофагеальной рефлюксной хвороби / М.А. Бичков, Ю.А. Бичков, С.В. Бичкова // Укр. мед. часопис — 2013. — № 5(97). — С. 124-126.
6. Коротько Г.Ф. Протеолиз в регуляции функций системы пищеварения / Г.Ф. Коротько // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2013. — № 10. — С. 23-27.
7. Лембрик І.С. Зміни системи перекисного окислення ліпідів у дітей з хронічним гастродуоденітом, асоційованим з *Helicobacter pylori* / І.С. Лембрик, О.В. Тимошук, О.О. Цицора // Архів клін. мед. — 2009. — № 1. — С. 66-69.
8. Оксидантный стресс у больных с сахарным диабетом 2-го типа, сочетанным с обострением хронического пиелонефрита / Ю.А. Манищенкова, Л.В. Шкала, Т.И. Дудич [и др.] // Международный эндокринолог. журн. — 2013. — № 3. — С. 19-22.
9. Особливості морфологічного стану слизової оболонки стравоходу у хворих на гастроэзофагеальну рефлюксну хворобу / Г.Д. Фадєєнко, В.Ю. Гальчінська, І.Е. Кушнір [та ін.] // Сучасна гастроентерол. — 2012. — № 5. — С. 13-19.
10. Острогляд А.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная хвороба / А.В. Острогляд, А.С. Свінцицький, В.І. Вдовиченко. — Львів, 2011. — 199 с.
11. Палій І.Г. Кислотозалежні захворювання у хворих на метаболічний синдром: не вирішені проблеми і сучасні можливості лікування / І.Г. Палій, С.В. Заїка, О.С. Примак // Сучасна гастроентерол. — 2014. — № 1. — С. 83-92.
12. Палій І.Г. Клінічні маски гастроэзофагеальной рефлюксной хвороби / І.Г. Палій // Сучасна гастроентерол. — 2011. — № 5. — С. 69-76.
13. Acid Pocket: a target for treatment in reflux disease? / P.J. Kahrilas, K. McColl, M. Fox [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2013. — Vol. 10. — P. 132-136.

14. Development of consensus guidelines for the histologic recognition of microscopic esophagitis in patients with gastroesophageal reflux disease: the Eshisto project / R. Fiocca, L. Mastracci, R. Riddell [et al.] // *Hum. Pathol.* — 2010. — Vol. 41. — P. 223-231.

15. Donnellan C. Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease / C. Donnellan, C. Preston, P. Moayyedi // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2010. — № 2. — CD003245.

16. Gastroesophageal reflux disease guideline. University of Michigan Health System / J.J. Heidelbaugh, R. van Harrison, M.A. McQuillan, T.T. Nostrant. — 2012. Access mode: Електронний ресурс. — Режим доступу: <http://www.med.umich.edu/Info/fhp/practiceguides/gerd/gerd.12.pdf>.

17. Herbella F.A. Critical analysis of esophageal multichannel intraluminal impedance monitoring 20 years later / F.A. Herbella // *ISRN Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 12. — P. 903240.

18. Kawabata A. Gastrointestinal roles for proteinase-activated receptors in health and disease. Review / A. Kawabata, M. Matsunami, F. Sekiguchi // *Br. J. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 153. — P. 230-240.

19. Sifrim D. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors / D. Sifrim, F. Zerbib // *Gut.* — 2012. — Vol. 61(9). — P. 1340-1354.

20. Update on the pathophysiology and management of gastroesophageal reflux disease: the role of prokinetic therapy / G.N. Tytgat, J. Janssens, J. Reynolds [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2010. — № 8. — P. 603-611.

Отримано 15.08.16 ■

Коханюк Ю.В., Федив А.И., Гончарук Л.М.

ВГУЗУ «Буковинський державний медичний університет», г. Чернівці, Україна

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТЕИНАЗО-ИНГИБИТОРНОЙ СИСТЕМЫ И ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПЛАЗМЫ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

Цель исследования: изучить особенности протеиназо-ингибиторной системы и фибринолитической активности плазмы крови у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) в сочетании с сахарным диабетом (СД) типа 2. **Материалы и методы.** В исследовании участвовало 112 больных ГЭРБ в возрасте от 33 до 76 лет, которые в дальнейшем распределялись на группы в зависимости от формы ГЭРБ. Состояние протеиназо-ингибиторной системы крови определяли по методу К.Н. Веремеенко с соавт. Состояние ферментативного и неферментативного фибринолиза в плазме крови изучали по методикам Н. Тица. **Результаты исследования.** Во время исследования протеиназо-ингибиторной системы крови обнаружено, что у больных эрозивной формой ГЭРБ (ЭГЭРБ) при наличии или отсутствии СД типа 2 происходит достоверное повышение интенсивности лизиса мелкодисперсных, крупнодисперсных белков и коллагена по сравнению с практически здоровыми лицами (ПЗЛ) и больными неэрозивной формой (НГЭРБ) ($p < 0,05$). Изменения концентрации α_2 -макроглобулина (α_2 -МГ) при ГЭРБ были разнонаправленными: уменьшение концентрации α_2 -МГ при ГЭРБ на фоне СД типа 2 и, наоборот, увеличение уровня α_2 -МГ у пациентов с ГЭРБ без сопутствующей патоло-

гии по сравнению с ПЗЛ. Оценивая фибринолитическую активность плазмы крови, установили, что у больных ЭГЭРБ, в том числе сочетанной с СД типа 2, отмечалось достоверное возрастание фибринолитической активности плазмы крови по сравнению с ПЗЛ ($p < 0,05$), а у пациентов с НГЭРБ и СД типа 2 наблюдалась лишь тенденция к росту данных показателей ($p > 0,05$). **Новизна.** Впервые на основании изучения изменений протеолитической и фибринолитической активности крови и ингибитора протеолиза установлены новые патогенетические механизмы развития и прогрессирования ГЭРБ у пациентов с СД типа 2. **Практическое значение исследования.** На основании полученных данных предложено проводить больным ГЭРБ в сочетании с СД типа 2 полное клинико-лабораторное обследование с исследованием показателей протеиназо-ингибиторной и фибринолитической систем крови для прогнозирования развития эрозивных поражений пищевода. **Вывод.** У больных ГЭРБ в сочетании с СД типа 2 наблюдается несбалансированный рост интенсивности протеолиза в условиях снижения экспрессии его ингибиторов, повышение фибринолитической активности плазмы крови.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, сахарный диабет типа 2, протеолиз, фибринолиз.

Kohanyuk Yu.V., Fediv O.I., Goncharuk L.M.

HSEIU «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine

ASSESSMENT OF PROTEINASE-INHIBITORY SYSTEM AND PLASMA FIBRINOLYTIC ACTIVITY IN PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AND DIABETES MELLITUS TYPE 2

Summary. Aim: investigation of proteinase-inhibitory system and plasma fibrinolytic activity in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) combined with diabetes mellitus (DM) type 2. **Methods.** The study involved 112 patients with GERD aged 33 to 76 years, who subsequently were divided into groups depending on the form of GERD. The state of proteinase-inhibitory blood system was evaluated by K.N. Veremeyenko et al.. The state of enzymatic and non-enzymatic fibrinolysis in plasma was evaluated by N. Titsa method. **Results.** We found that patients with erosive form of GERD independent on DM type 2 more likely have higher level of low molecular and macromolecular proteins lysis as well as collagen lysis compared to the healthy person and patients with non-erosive form of GERD ($p < 0.05$). The changes in the concentration of α_2 -MG in GERD were multidirectional: reduced concentration of α_2 -MG in GERD combined with DM type 2, and vice versa, increased level of

α_2 -MG in patients with GERD without comorbid pathology compared with the healthy person. Assessment of plasma fibrinolytic activity found that patients with erosive form of GERD combined with DM type 2 had significantly increased fibrinolytic activity compared to the healthy person ($p < 0.05$), and in patients with nonerosive form of GERD and DM type 2 just had trend to increase in these indicators ($p > 0.05$). **Novelty.** First studying changes of proteolytic and fibrinolytic activity of blood and inhibitor of proteolysis allowed reveal new mechanisms of pathogenesis and progression of GERD in patients with DM type 2. **Conclusion.** Thus, in patients with GERD combined with DM type 2 met unbalanced growth of the intensity of proteolysis under the conditions of reduced expression of its inhibitor, increased plasma fibrinolytic activity.

Key words: gastroesophageal reflux disease; diabetes mellitus type 2; proteolysis; fibrinolysis.