

## АНОТАЦІЯ

*Цьока С.А.* Особливості перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у хворих на дегенеративно-дистрофічні та запальні ураження хребта та її лікування. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я»). – Державний вищий навчальний заклад «Ужгородський національний університет», МОН України, Ужгород, 2023.

Дисертаційна робота присвячена вивченню особливостей перебігу геастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у хворих на дегенеративно-дистрофічні та запальні ураження хребта та її лікуванню.

Комплексне обстеження хворих проведено на клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет». Для досягнення поставленої мети в наукове дослідження включено 164 хворих на дегенеративно-дистрофічне (ДД) та запальне ураження (ЗУ) шийного та грудного відділів хребта та ерозивну форму гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ); ці хворі проходили лікування в Комунальному некомерційному підприємстві (КНП) «Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. Андрія Новака» Закарпатської обласної ради (ЗОР) за 2018-2023 рр. Обстежених хворих на ураження хребта розподілили на дві групи: в I групу ввійшло 84 хворих на ДД ураження (остеохондроз (ОХ), остеоартроз (ОА)) шийного та грудного відділів хребта та ГЕРХ; II групу склали 80 хворих із запальним ураженням (серонегативний псоріатичний спонділоартрит (СНСА) шийного та грудного відділів хребта) та ГЕРХ.

У хворих з ДД ураженням хребта (I група) часто визначались епізодичні (до  $61,70 \pm 5,23$  % –  $p < 0,01$ ) головні болі (з переважною локалізацією в потиличній ділянці) та цервіко-краніалгії, стискаючого та стріляючого характеру слабо вираженої та помірно вираженої інтенсивності (у  $48,52 \pm 4,77$

% –  $p < 0,01$  та у  $27,53 \pm 4,12$  % обстежених відповідно). У хворих II групи із псоріатичним СНСА частіше діагностовано торакалгії (у  $31,67 \pm 4,25$  % обстежених –  $p < 0,05$ ) та цервікалгії (у  $25,08 \pm 5,25$  % випадків –  $p < 0,05$ ) переважно тупого, постійного характеру (до  $41,05 \pm 4,82$  % ( $p < 0,05$ ) та  $66,12 \pm 6,77$  % ( $p < 0,01$ ) випадків відповідно). Біль у хворих II групи частіше був виражений та помірно виражений (у  $31,26 \pm 4,16$  % та у  $42,12 \pm 3,62$  % –  $p < 0,05$ ) відповідно). Жоден хворий з ураженням хребта ДД та запального генезу не приймав на постійній основі знеболюючі препарати з груп нестероїдних (НПЗП) чи стероїдних протизапальних препаратів. Хоча пацієнти короткотривало періодично приймали НПЗП чи міорелаксанти (переважно при виражених та різко виражених епізодах больового нападу).

Аналіз антропометричних даних указує на переважання кількості хворих зі збільшенням індексу маси тіла (ІМТ) серед пацієнтів з ОХ хребта, а саме – з ожирінням II та I ст. ( $31,15 \pm 4,22$  % ( $p < 0,01$ ) та  $23,07 \pm 3,56$  % ( $p < 0,05$ ) обстежених відповідно), а також із надмірною вагою тіла ( $17,56 \pm 4,12$  %), тоді як серед обстежених пацієнтів з СНСА частіше визначено осіб із надмірною вагою тіла ( $34,71 \pm 3,55$  % хворих –  $p < 0,05$ ). Лише серед хворих II групи визначено осіб із недостатньою вагою тіла ( $5,35 \pm 2,08$  % випадків).

Результати проведених обстежень указують на переважання позастравохідних проявів ГЕРХ у хворих з СНСА (у  $54,09 \pm 4,89$  % обстежених –  $p < 0,05$ ), тоді як серед хворих з ДД ураженням шийного чи грудного відділів хребта частіше ГЕРХ проявлялася з типовою стравохідною симптоматикою, а саме – печією, відрижкою кислим та дисфагією (у  $51,26 \pm 3,51$  % хворих –  $p < 0,05$ ). У хворих II групи позастравохідні прояви ГЕРХ частіше визначались під стоматологічною «маскою» (карієс зубів, пародонтоз, стоматит) у – у  $37,26 \pm 3,51$  % обстежених ( $p < 0,05$ ) та отоларингологічними змінами (першіння у горлі, охриплість голосу, хронічне покахування, клубок у горлі) у  $21,28 \pm 4,45$  % пацієнтів. Серед обстежених хворих I групи позастравохідні ознаки ГЕРХ частіше визначались у вигляді отоларингологічних проявів (у  $31,54 \pm 3,09$  % пацієнтів –  $p < 0,05$ ), а також стоматологічними масками – у

24,27±4,34 % обстежених хворих. Як указує аналіз отриманих даних, у хворих обох груп позастравохідні ознаки ГЕРХ частіше діагностовано в пацієнтів зі збільшенням ІМТ, а саме ожирінням I та II ст. в обстежених пацієнтів I групи (у 31,47±5,63 % та у 29,78±5,25 % обстежених –  $p < 0,05$ ) та з надмірною вагою тіла – серед хворих II групи (у 32,70±4,61 % випадків –  $p < 0,05$ ).

При ендоскопічному дослідженні у всіх обстежених хворих на ОХ чи ОА та СНСА шийного та грудного відділів хребта підтверджено діагноз ГЕРХ. При чому ступінь ерозивних змін при фіб्रोезофагогастродуоденоскопії (ФЕГДС) частіше відповідав ступеню важкості ураження слизової оболонки (СО) стравоходу LA–B та LA–C. В обстежених хворих I групи зі стравохідними проявами ГЕРХ при ФЕГДС частіше діагностовано LA–B (у 47,26±3,47 % обстежених –  $p < 0,05$ ), тоді як у хворих II групи – частіше встановлено LA–C (у 34,23±5,51 % випадків). Така ж тенденція простежується при аналізі вираженості ураження СО стравоходу в пацієнтів з позастравохідними ознаками ГЕРХ, а саме – ураження СО стравоходу LA–B ступеня важкості у хворих з ОХ чи ОА хребта (у 42,35±5,36 % випадків –  $p < 0,05$ ) та важкість ураження стравоходу, що відповідає LA–C у 52,54±5,26 % обстежених з СНСА ( $p < 0,01$ ).

Характерною особливістю ендоскопічних змін при ФЕГДС в обстежених хворих з ДД ураженням хребта є високий відсоток діагностування патологічних дуоденогастральних рефлюксів (ДГР) – у 29,53±4,77 % обстежених ( $p < 0,01$ ), тоді як у хворих з СНСА часто діагностовано кандидозний езофагіт (у 24,72±3,44 % обстежених –  $p < 0,05$ ). При чому як ДГР, так і кандидозний езофагіт (КЕ) частіше встановлено при позастравохідних клінічних ознаках ГЕРХ у хворих з ДД та запальним ураженням шийного та грудного відділів хребта відповідно.

Результати добового рН-моніторингу стравоходу вказують на особливості зміни кислотності у хворих на ГЕРХ при ДД та запальних ураженнях хребта. При чому у хворих на СНСА шийного та грудного відділів хребта час з  $pH < 4$  частіше визначається при вертикальному положенні тіла

пацієнтів ( $39,2 \pm 0,7$  % –  $p < 0,05$ ), тоді як у хворих з ОА чи ОХ – в горизонтальному положенні тіла ( $38,8 \pm 0,5$  %). Кількість гастроєзофагеального рефлюксу (ГЕР) більше 5 хв, а також найбільш тривалого рефлюксу частіше діагностовано у хворих з позастравохідними клінічними ознаками ГЕРХ обох груп. Максимальний показник DeMeester визначено в пацієнтів з СНСА також при позастравохідній формі рефлюксної хвороби.

Оцінено рівень таких гастроінтестинальних гормонів (ГІГ), як гастрин (ГН), холецистокінін (ХЦК), соматостатин (ССТ) у сироватці крові у хворих з ДД та запальне ураження шийного та грудного відділів хребта та ГЕРХ. Встановлено достовірне підвищення показника ГН, а також ХЦК у сироватці крові в обох групах обстежуваних пацієнтів. При цьому у хворих І групи як при стравохідних, так і позастравохідних проявах ГЕРХ виявлено достовірне збільшення рівня ГН та ХЦК у сироватці крові, тоді як серед хворих ІІ групи така тенденція діагностована лише в пацієнтів із типовим стравохідним клінічним перебігом ГЕРХ. Натомість у пацієнтів з СНСА при позастравохідних клінічних ознаках ГЕРХ виявлено значне зменшення показника ГН у сироватці крові (до  $48,61 \pm 1,30$  пг/мл, при нормі  $73,52 \pm 2,14$  пг/мл у контрольній групі –  $p < 0,05$ ), що виникало на фоні статистично достовірного збільшення показника ХЦК у сироватці крові (до  $2,26 \pm 0,15$  нг/мл при нормі  $0,92 \pm 0,14$  нг/мл у контрольній групі –  $p < 0,01$ ). При цьому у хворих з СНСА ІІ групи з позастравохідними проявами ГЕРХ найбільш виражені зміни встановлено саме при стоматологічних атипових проявах рефлюксної хвороби. Встановлено залежність між зміною показників ГН та ХЦК у сироватці крові та вираженістю ураження СО стравоходу, а також вираженістю ДГР та КЕ в обстежених пацієнтів з ОХ та СНСА шийного та грудного відділів хребта.

Проведений аналіз указує на збільшення рівня соматостатину (ССТ) у сироватці крові в обстежених хворих обох груп з ГЕРХ. При цьому максимальні показники ССТ у сироватці крові встановлено в пацієнтів ІІ групи з атиповими клінічними формами ГЕРХ (його збільшення до  $0,792 \pm 0,023$

пг/мл, при нормі –  $0,471 \pm 0,028$  пг/мл у контрольній групі –  $p < 0,01$ ). На фоні збільшення показника ССТ у сироватці крові в обстежуваних пацієнтів встановлено зменшення рівня 25(OH)D та рівня кальцію у сироватці крові також із максимальними змінами у пацієнтів II групи з позастравохідними клінічними формами GERX.

Отримані дані вказують на збільшення показника греліну в сироватці крові обстежуваних хворих з ДД та запальним ураженням хребта та GERX. Максимальні значення рівня греліну в сироватці крові виявлено в пацієнтів II групи зі стоматологічною формою GERX (його збільшення до  $378,90 \pm 3,32$  нг/мл –  $p < 0,01$ ), а також в обстежуваних пацієнтів I групи з отоларингологічними проявами GERX (збільшення його показника до  $360,07 \pm 3,15$  нг/мл –  $p < 0,01$ ). Встановлено залежність між зміною показника ІМТ та рівнем греліну в обстежуваних нами пацієнтів з ДД та запальними ураженнями шийного та грудного відділів хребта та GERX.

Аналіз отриманих показників указує на вегетативну дисфункцію (ВД) за результатами анкетування (опитувальник Вейна О.М.) та розрахунку вегетативного індексу Кердо (ВІК) з переважанням впливу парасимпатичної іннервації вегетативної нервової системи (ВНС) в обстежуваних нами пацієнтів. Водночас встановлено залежність між вираженістю ВД та зміною показників ГПГ у сироватці крові, а також ураженням СО стравоходу у хворих з ОХ та СНСА та GERX.

Хворих обох груп поділено на підгрупи залежно від методу лікування GERX, а саме: 1.1 підгрупі ( $n=40$ ) та 2.1 підгрупі ( $n=40$ ) обстежуваних пацієнтів призначено базисну терапію (БТ) протягом 1 місяця (інгібітор протонної помпи (ІПП) по 40 мг 2 рази та ітоприду гідрохлорид по 50 мг 3 рази на добу до прийому їжі); хворим 1.2 підгрупі ( $n=44$ ) та 2.2 підгрупі ( $n=40$ ) додатково до БТ призначено препарат урсодезоксихолієвої кислоти (УДХК) по 250 мг 1 раз/добу перед сном у комбінації з комплексом альгілату й гіалуронової кислоти по 1 пакетик після прийому УДХК протягом 1 місяця. Додатково хворим 1.2 та 2.2 підгруп призначено препарат магнію та піридоксину по 2

таблетки 2 рази на добу під час їжі та препарат холекальциферолу (4000 МО) 1 раз на день протягом 1 місяця.

Проведена комплексна терапія позитивно вплинула на динаміку клінічних проявів ГЕРХ в обстежуваних пацієнтів з ДД та ЗУ хребта з більш вираженими змінами у 1.2 та 2.2 підгрупах пацієнтів. Це появлялося зменшенням або повним зникненням ознак як стравохідної так і позастравохідної форм ГЕРХ. Встановлена позитивна динаміка також і при проведенні ФЕГДС в обстежуваних нами пацієнтів із максимально вираженим позитивним ефектом у хворих 1.2 та 2.2 підгруп пацієнтів, а саме – на  $21,01 \pm 4,00$  % ( $p < 0,01$ ) та на  $11,10 \pm 1,25$  % ( $p < 0,05$ ) вираженості ураження СО стравоходу LA-B у пацієнтів зі стравохідними ознаками ГЕРХ та на  $18,80 \pm 1,31$  % ( $p < 0,05$ ) у хворих 1.2 підгрупи із позастравохідними проявами ГЕРХ. Призначення препарату УДХК сприяло повному зникненню після курсу лікування ознак ДГР при ФЕГДС у хворих з ДД та ЗУ шийного та грудного відділів хребта та ГЕРХ.

Проведена комплексна терапія також виявилась ефективною щодо динаміки ГП у сироватці крові з максимально вираженими позитивними змінами в 1.2 та 2.2 підгрупах пацієнтів. При цьому на фоні зменшення показника ССТ у сироватці крові при повторному визначенні встановлено збільшення рівня вітаміну D<sub>3</sub> та кальцію у сироватці крові. Слід зазначити, що на динаміку рівня греліну в сироватці крові впливає зміна показника ІМТ на фоні модифікації способу життя переважно в пацієнтів II групи з ОХ шийного та грудного відділів хребта та ГЕРХ. Зменшення ІМТ, що відповідає надмірній вазі тіла, корелює зі зменшенням концентрації греліну в сироватці крові у хворих 1.1 підгрупи ( $r = 0,82$ ;  $p < 0,01$ ) та у хворих 1.2 підгрупи ( $r = 0,86$ ;  $p < 0,01$ ).

Повторна оцінка параметрів ВД вказує на достовірне зменшення показників шкали оцінки вегетативного статусу за Вейн О.М. після проведеного лікування у хворих 1.2 та 2.2 підгруп, що додатково отримували препарат магнію в комбінації з вітаміном В<sub>6</sub>.

Отже, у хворих з ДД та ЗУ ураження шийного та грудного відділів хребта ГЕРХ проявляється частіше атиповою клінічною симптоматикою. У формуванні ГЕРХ важлива роль надається зміні рівнів ГІГ у сироватці крові, а також показника ІМТ. Отримані дані вказують на ефективність комплексної терапії на фоні БЛ з використанням препарату УДХК, комплексу альгінату та гіалуронової кислоти, препарату магнію та піридоксину, холікальциферолу (4000 МО) щодо динаміки клінічних проявів ГЕРХ, показників ВД та рівня ГІГ у хворих з ОХ, ОА та СНСА шийного та грудного відділів ГЕРХ.

*Наукова новизна отриманих результатів.* Уточнено наукові знання щодо особливостей клінічного перебігу ГЕРХ у хворих на дегенеративно-дистрофічні та запальні ураження хребта. Встановлено інформативність проведення ФЕГДС у хворих з дегенеративно-дистрофічними та запальними ураженнями хребта для визначення клінічного перебігу ГЕРХ у цих пацієнтів. Уперше встановлений взаємозв'язок між зміною рівня показника ХЦК у сироватці крові та вираженістю ДГР у хворих на ГЕРХ переважно при СНСА шийного та грудного відділів хребта. Вперше хворим з ГЕРХ при дегенеративно-дистрофічних та запальних ураженнях хребта встановлено зміни рівня греліну в сироватці залежно від порушення ІМТ. Вперше визначено взаємозв'язок між динамікою показника ГН, ХЦК та ССТ залежно від клінічної форми ГЕРХ у хворих з дегенеративно-дистрофічним та запальним ураженням хребта. Вперше встановлено взаємозв'язок між зміною рівня ССТ та показниками кальцію та 25-гідроксівітаміну D у сироватці крові хворих з ГЕРХ при дегенеративно-дистрофічних та запальних ураженнях хребта. Вперше встановлено взаємозв'язок між зміною рівня ГІГ та вираженістю ВД у хворих з ГЕРХ при дегенеративно-дистрофічних та запальних ураженнях хребта. Обґрунтована доцільність призначення препарату УДХК та комплексу альгінату і гіалуронової кислоти для лікування ДГР та профілактики прогресування уражень СО стравоходу у хворих на ГЕРХ при дегенеративно-дистрофічних та запальних ураженнях хребта. Запропоновано комплексний підхід до лікування хворих із ГЕРХ при

дегенеративно-дистрофічних та запальних ураженнях хребта залежно від клінічної форми, особливостей ендоскопічних порушень, рівня вітаміну D<sub>3</sub>, вегетативної дисфункції в цих пацієнтів.

*Практичне значення одержаних результатів.* Встановлена необхідність проведення ФЕГДС для виявлення особливостей ураження стравоходу у хворих з дегенеративно-дистрофічним та запальним ураженням хребта при GERX. Доведено доцільність визначення показника ХЦК у сироватці крові для прогнозування ДГР у хворих на GERX переважно при СНСА. Обґрунтована інформативність визначення рівня ССТ у сироватці крові для прогнозування порушень кальцієвого обміну у хворих на GERX при дегенеративно-дистрофічних та запальних ураженнях хребта. Встановлено ефективність корекції показника ІМТ для нормалізації рівня греліну у сироватці крові у хворих з GERX при дегенеративно-дистрофічних та запальних ураженнях хребта. Доведена доцільність визначення показників вегетативного статусу при GERX у хворих з дегенеративно-дистрофічним та запальним ураженням хребта для своєчасної їх корекції. Обґрунтовано ефективність комплексної терапії з використанням УДХК, комплексу альгінату та гіалуронової кислоти в поєднанні з препаратом магнію та піридоксину і холікальциферолу на фоні базисного лікування, модифікації способу життя у хворих на GERX при дегенеративно-дистрофічних та запальних ураженнях хребта для зменшення вираженості клінічної симптоматики ураження стравоходу, нормалізації показників кальцієвого обміну та вегетативного статусу в цих пацієнтів.

*Ключові слова:* дегенеративно-дистрофічні (остеохондроз, остеоартроз) та запальні ураження (серонегативний спондилоартрит) хребта; гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба; індекс маси тіла; гастроінтестинальні гормони (гастрин, холецистокінін, соматостатин); грелін; вегетативна дисфункція; лікування (інгібітори протонної помпи, антирефлюксна терапія, урсодезоксихолієва кислота, вітамінний комплекс).



## ANNOTATION

*Tsoka S.A.* Features of the Course of Gastroesophageal Reflux Disease in Patients with Degenerative-Dystrophic and Inflammatory Lesions of the Spine and Its Treatment. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the Philosophy Doctor degree in the study in specialty 222 «Medicine» (22 – «Health Care»). – State University “Uzhhorod National University”, Ministry of Education and Science of Ukraine, Uzhhorod, 2023.

The dissertation is devoted to the study of the features of the course of gastroesophageal reflux disease in patients with degenerative-dystrophic and inflammatory spinal lesions and its treatment.

A comprehensive examination of patients was carried out at the clinical base of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases of the Medical Faculty of Uzhhorod National University. To achieve the goal, 164 patients with degenerative-dystrophic (DD) and inflammatory lesions (IL) of the cervical and thoracic spine and erosive form of gastroesophageal reflux disease (GERD) were included in the research; these patients were treated at the Municipal Non-Profit Enterprise “Transcarpathian Regional Clinical Hospital named after Andrii Novak” of the Transcarpathian Regional Council in the period of 2018-2023. The examined patients with spinal lesions were divided into two groups: the first group included 84 patients with DD lesions (osteochondrosis (OC), osteoarthritis (OA)) of the cervical and thoracic spine and GERD; group II included 80 patients with inflammatory lesions (seronegative psoriatic spondyloarthritis (PsA) of the cervical and thoracic spine) and GERD.

Patients with DD lesions of the spine (group I) often had episodic (up to  $61.70 \pm 5.23$  % –  $p < 0.01$ ) squeezing and shooting headaches predominantly localized in the occipital region, and cervico-cranial pain of mild and moderate intensity (in  $48.52 \pm 4.77$  % –  $p < 0.01$  and in  $27.53 \pm 4.12$  % of the examined, respectively). Patients of group II with seronegative PsA were more often diagnosed with thoracalgia (in  $31.67 \pm 4.25$  % of the examined patients –  $p < 0.05$ ) and cervicalgia (in  $25.08 \pm 5.25$  %

of cases –  $p < 0.05$ ) of mostly dull, permanent character (up to  $41.05 \pm 4.82\%$  ( $p < 0.05$ ) and  $66.12 \pm 6.77\%$  ( $p < 0.01$ ) of cases, respectively –  $p < 0.01$ ). Patients of group II more often had severe and moderately severe pain ( $31.26 \pm 4.16\%$  and  $42.12 \pm 3.62\%$  –  $p < 0.05$ , respectively). None of the patients with DD and spinal inflammatory lesions (spinal IL) was taking non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) or steroidal anti-inflammatory drugs on a permanent basis. However, the patients periodically took NSAIDs or muscle relaxants for a short period of time, mainly during severe and acute pain attacks.

The analysis of anthropometric data indicates a predominance of patients with an increase in body mass index (BMI) among patients with OC of the spine, particularly, with class II and I obesity ( $31.15 \pm 4.22\%$  ( $p < 0.01$ ) and  $23.07 \pm 3.56\%$  ( $p < 0.05$ ) of the examined patients, respectively), as well as overweight patients ( $17.56 \pm 4.12\%$ ). Overweight individuals prevail among the examined patients with seronegative PsA ( $34.71 \pm 3.55\%$  of patients –  $p < 0.05$ ). Underweight individuals were identified only among patients of group II ( $5.35 \pm 2.08\%$  of cases).

The results of the conducted examinations indicate the predominance of extraesophageal manifestations of GERD in patients with seronegative PsA (in  $54.09 \pm 4.89\%$  of the examined –  $p < 0.05$ ), while among patients with DD with lesions to the cervical or thoracic spine, GERD was more often manifested with typical esophageal symptoms, such as heartburn, acid belching and dysphagia (in  $51.26 \pm 3.51\%$  of patients –  $p < 0.05$ ). In patients of group II, extraesophageal manifestations of GERD were more often observed under a dental “mask” (dental caries, periodontal disease, stomatitis) in  $37.26 \pm 3.51\%$  of the examined patients ( $p < 0.05$ ) and otolaryngological changes (throat tickle, hoarseness of the voice, chronic cough, lump in the throat) in  $21.28 \pm 4.45\%$  of patients. Among the examined patients of group I, extraesophageal signs of GERD were more often observed in the form of otolaryngological manifestations (in  $31.54 \pm 3.09\%$  of patients –  $p < 0.05$ ), as well as dental masks (in  $24.27 \pm 4.34\%$  of the examined patients). According to the analysis of the obtained data of both groups, extraesophageal signs of GERD were more often diagnosed in patients with an increase in BMI, namely class I and II

obesity in the examined patients of group I (in  $31.47 \pm 5.63$  % and in  $29.78 \pm 5.25$  of cases –  $p < 0.05$ ), and overweight patients of group II (in  $32.70 \pm 4.61$  % of cases –  $p < 0.05$ ).

During the endoscopic examination, the diagnosis of GERD was confirmed in all examined patients with OC or OA and seronegative PsA of the cervical and thoracic spine. Moreover, the degree of erosive changes during esophagogastroduodenoscopy (EGD) more often corresponded to grades LA-B and LA-C of mucosal lesion. In the examined patients of group I with esophageal manifestations of GERD grade LA-B was more often diagnosed ( $47.26 \pm 3.47$  % of patients –  $p < 0.05$ ), while in patients of group II, grade LA-C was more often established (in  $34.23 \pm 5.51$  % of cases). The same trend can be observed when analyzing the severity of lesions of the esophagus in patients with extraesophageal signs of GERD, namely, grade LA-B in patients with OC or OA of the spine (in  $42.35 \pm 5.36$  % of cases –  $p < 0.05$ ) and lesions of the esophagus corresponding to grade LA-C in  $52.54 \pm 5.26$  % of patients with seronegative PsA ( $p < 0.01$ ).

A characteristic feature of endoscopic changes during EGD in examined patients with spinal lesions is a high percentage of diagnosis of pathological duodenogastric reflux (DGR) –  $29.53 \pm 4.77$  % of examined patients ( $p < 0.01$ ), while candida esophagitis was often diagnosed in patients with seronegative PsA (in  $24.72 \pm 3.44$  % of the examined patients –  $p < 0.05$ ). Moreover, both DGR and candida esophagitis (CE) were more often diagnosed with extraesophageal clinical signs of GERD in patients with DD and inflammatory lesions of the cervical and thoracic spine, respectively.

The results of daily pH monitoring of the esophagus indicate the peculiarities of acidity changes in GERD patients with DD and inflammatory lesions of the spine. Moreover, in patients with seronegative PsA of the cervical and thoracic spine, time with  $\text{pH} < 4$  is more often determined in the vertical position of the body ( $39.2 \pm 0.7$  % -  $p < 0.05$ ), while in patients with OC or OA – in the horizontal position of the body ( $38.8 \pm 0.5$  %). The duration of gastroesophageal reflux GER for more than 5 minutes, as well as the most prolonged reflux, were more often diagnosed in patients with

extraesophageal clinical signs of GERD in both groups. The maximum DeMeester score was also determined in patients with seronegative PsA in the extraesophageal form of reflux disease.

The level of such gastrointestinal hormones (GIHs) as gastrin (GN), cholecystokinin (CCK), somatostatin (SST) in the blood serum of patients with DD and inflammatory lesions of the cervical and thoracic spine and GERD was evaluated. A significant increase in the GN and CCK levels in blood serum was established in both groups of the examined patients. At the same time, in group I patients with both esophageal and extraesophageal manifestations of GERD, a significant increase in the level of GN and CCK in blood serum was found, while among group II patients, such a trend was diagnosed only in patients with a typical esophageal clinical course of GERD. On the other hand, in patients with seronegative PsA with extraesophageal clinical signs of GERD, a significant decrease in the level of GN in blood serum was found (to  $48.61 \pm 1.30$  pg/ml, compared to the norm of  $73.52 \pm 2.14$  pg/ml in the control group –  $p < 0.05$ ), which appeared against the background of a statistically significant increase in the CCK level in blood serum (up to  $2.26 \pm 0.15$  ng/mg against the norm of  $0.92 \pm 0.14$  ng/ml in the control group –  $p < 0.01$ ). At the same time, in patients with seronegative PsA of group II with extraesophageal manifestations of GERD, the most pronounced changes were found specifically in dental atypical manifestations of reflux disease. The relationship between the change in GN and CCK levels in blood serum and the severity of the lesion of the esophagus, as well as the severity of DGR and CE in examined patients with OC and seronegative PsA of the cervical and thoracic spine was established.

The conducted analysis indicates an increase in the level of somatostatin (SST) in blood serum in the examined patients of both groups with GERD. At the same time, the maximum indicators of SST in blood serum were established in patients of group II with atypical clinical forms of GERD (increase to  $0.792 \pm 0.023$  pg/ml, at the norm –  $0.471 \pm 0.028$  pg/ml in the control group –  $p < 0.01$ ). Against the background of an increase in the SST level in the blood serum in the examined

patients, a decrease in the level of 25(OH)D and calcium in the blood serum was established, with the maximum changes in patients of group II with extraesophageal clinical forms of GERD.

The obtained data indicate an increase in the level of ghrelin in the blood serum of the examined patients with DD and inflammatory lesions of the spine and GERD. The maximum values of the level of ghrelin in blood serum were found in patients of group II with the dental form of GERD (increase to  $378.90 \pm 3.32$  ng/ml –  $p < 0.01$ ), as well as in the examined patients of group I with otolaryngological manifestations of GERD (increase to  $360.07 \pm 3.15$  ng/ml –  $p < 0.01$ ). The relationship between the change in BMI and the level of ghrelin in the examined patients with DD and inflammatory lesions of the cervical and thoracic spine and GERD was established.

The analysis of the obtained data indicates autonomic dysfunction (AD) according to the results of the questionnaire (Wayne's questionnaire) and the calculation of the *KérdőAutonomic Index* (KAI) with the predominance of the influence of parasympathetic innervation of the autonomic nervous system (ANS) in the examined patients. At the same time, the relationship between the severity of AD and the change in serum GIHs indicators, as well as the damage to the esophagus in patients with OC and seronegative PsA and GERD was established.

Patients of both groups were divided into subgroups depending on the method of GERD treatment, namely: 1.1 subgroup (n=40) and 2.1 subgroup (n=40) of the examined patients were prescribed basic therapy (BT) for 1 month (proton pump inhibitor (PPI) 40 mg 2 times and itopride hydrochloride 50 mg 3 times a day before meals); patients of subgroup 1.2 (n=44) and subgroup 2.2 (n=40) were prescribed itopride hydrochloride ursodeoxycholic acid (UDCA) 250 mg 1 time/day before bedtime in addition to BT in combination with alginate and hyaluronic acid complex 1 sachet after taking UDCA for 1 month. In addition, patients of subgroups 1.2 and 2.2 were prescribed magnesium and pyridoxine 2 tablets each 2 times a day during meals and cholecalciferol (4000 IU) once a day for 1 month.

The prescribed complex therapy had a positive effect on the dynamics of clinical manifestations of GERD in the examined patients with DD and IL of the spine with more pronounced changes in the 1.2 and 2.2 subgroups of patients. It was manifested by a decrease or complete disappearance of signs of both esophageal and extraesophageal forms of GERD. A positive trend was also established during EGD, with the most pronounced positive effect in patients of the 1.2 and 2.2 subgroups, namely, by  $21.01 \pm 4.00$  % ( $p < 0.01$ ) and by  $11.10 \pm 1.25$  % ( $p < 0.05$ ) of the severity of the mucous lesion of the LA -B in patients with esophageal signs of GERD and by  $18,80 \pm 1,31$  % ( $p < 0.05$ ) in 1.2 patients  $\pi$ щep extraesophageal signs of GERD. The prescription of UDCA contributed to the complete disappearance of symptoms of DGR in EGD in patients with DD and ZU of the cervical and thoracic spine and GERD after the course of treatment.

The conducted complex therapy also proved efficient in terms of the dynamics of GIHs in blood serum, with the most pronounced positive changes in subgroups 1.2 and 2.2 of the patients. At the same time, against the background of a decrease in the SST index in the blood serum, an increase in the level of vitamin D<sub>3</sub> and calcium in the blood serum was established during repeated examination. It should be noted that the dynamics of the ghrelin level in the blood serum is influenced by the change in the BMI against the background of lifestyle modification, mainly in patients of group II with OC of the cervical and thoracic spine and GERD. A decrease in BMI, which corresponds to overweight, correlates with a decrease in the concentration of ghrelin in blood serum in patients of subgroup 1.1 ( $r = 0.82$ ;  $p < 0.01$ ) and in patients of subgroup 1.2 ( $r = 0.86$ ;  $p < 0, 01$ ).

Re-evaluation of the parameters of AD indicates a significant decrease in the indicators of the autonomic status assessment scale according to Wayne O.M. after treatment in patients of subgroups 1.2 and 2.2 who additionally received magnesium in combination with vitamin B<sub>6</sub>.

Therefore, in patients with DD and IL, GERD lesions of the cervical and thoracic spine are more often manifested by atypical clinical symptoms. In the formation of GERD, an important role is given to changes in the levels of GIHs in

blood serum, as well as BMI. The obtained data indicate the efficiency of complex therapy on the background of BT with the use of UDCA, alginate and hyaluronic acid complex, magnesium and pyridoxine, cholecalciferol (4000 IU) in terms of the dynamics of clinical manifestations of GERD, blood pressure indicators and the level of GIHs in patients with OC, OA and seronegative PsA cervical and thoracic region of GERD.

*Scientific novelty of the obtained results.* The scientific knowledge regarding the peculiarities of the clinical course of GERD in patients with degenerative-dystrophic and inflammatory lesions of the spine has been clarified. The informativeness of EGD in patients with degenerative-dystrophic and inflammatory lesions of the spine to determine the clinical course of GERD in these patients was established. For the first time, the relationship between the change in CCK level in the blood serum and the severity of DGR in patients with GERD, mainly with seronegative PsA of the cervical and thoracic spine, was established. For the first time, changes in serum ghrelin levels were determined in patients with GERD with degenerative-dystrophic and inflammatory lesions of the spine depending on the BMI violation were established. For the first time, the relationship between the dynamics of GN, CCK and SST indicators depending on the clinical form of GERD in patients with degenerative-dystrophic and inflammatory lesions of the spine was determined. For the first time, the relationship between the change in the level of SST and the indicators of calcium and 25-hydroxyvitamin D in the blood serum of patients with GERD with degenerative-dystrophic and inflammatory lesions of the spine was established. For the first time, the relationship between the change in the level of GIHs and the severity of AD in patients with GERD with degenerative-dystrophic and inflammatory lesions of the spine was established. Reasonable expediency of prescribing UDCA and alginate and hyaluronic acid complex for the treatment of DGR and prevention of progression of lesions of the esophagus in GERD patients with degenerative-dystrophic and inflammatory lesions of the spine was substantiated. A comprehensive approach to the treatment of GERD patients with degenerative-dystrophic and inflammatory lesions of the spine is proposed,

depending on the clinical form, features of endoscopic disorders, the level of vitamin D3, and autonomic dysfunctions of these patients.

*Practical significance of the obtained results.* The necessity of carrying out FEGDS to identify the features of esophageal lesions in patients with degenerative-dystrophic and inflammatory lesions of the spine in GERD has been established. The expediency of determining the CCK index in blood serum for predicting DGR in patients with GERD, mainly with seronegative PsA, has been proven. The informative value of determining the level of SST in blood serum for predicting calcium metabolism disorders in GERD patients with degenerative-dystrophic and inflammatory lesions of the spine. The effectiveness of BMI correction for normalizing the level of ghrelin in blood serum in GERD patients with degenerative-dystrophic and inflammatory lesions of the spine has been established. The feasibility of determining indicators of autonomic status in GERD in patients with degenerative-dystrophic and inflammatory lesions of the spine for their timely correction has been proven. The efficiency of complex therapy using UDCA, a complex of alginate and hyaluronic acid in combination with the preparation of magnesium and pyridoxine and cholecalciferol against the background of basic treatment, modification of lifestyle in GERD patients with degenerative-dystrophic and inflammatory lesions of the spine to reduce the severity of clinical symptoms of esophageal lesions has been substantiated and normalization of indicators of calcium metabolism and vegetative status in these patients.

*Keywords:* degenerative-dystrophic (osteochondrosis, osteoarthritis) and inflammatory lesions (seronegative spondyloarthritis) of the spine; gastroesophageal reflux disease; body mass index; gastrointestinal hormones (gastrin, cholecystokinin, somatostatin); ghrelin; autonomic dysfunction; treatment (proton pump inhibitors, antireflux therapy, ursodeoxycholic acid, vitamin complex).



## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:

Наукові праці в яких відображено основні наукові результати дисертації:

1. Sirchak YeS, Tsioka SA, Chobej AS, Bedey NV, Borisova IS. Changes in serum ghrelin and its relationship with of body mass index in patients with gastroesophageal reflux disease and spondyloarthritis. *Wiadomosci Lekarskie*. 2022; Tom LXXV, ISSUE 4, Part 2: 2560-2565.

2. Szircsak YeS, Tsoka SA, Filak YaF. Changes in serum somatostatin level and its association with calcium metabolism indicators in patients with gastroesophageal reflux disease and spinal injuries of degenerative-dystrophic and inflammatory genesis. *Гастроентерологія*; 2022; 1 (5): 8-13.

3. Цьока СА, Філак ЯФ, Сірчак ЄС. Особливості перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та вегетативна дисфункція у хворих на ураження хребта дегенеративно-дистрофічного та запального генезу. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*. 2021; 4 (48): 175-180.

4. Сірчак ЄС, Цьока СА, Філак ЯФ, Чобей АС, Архій ЕЙ. Ефективність використання комплексу альгінату і гіалуронової кислоти в складі комплексної терапії у хворих на ураження хребта дегенеративно-дистрофічного та запального генезу. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*. 2022; 1 (49): 140-147.

5. Цьока СА, Сірчак ЄС. Добовий рН-моніторинг стравоходу у пацієнтів із гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою та спондилоартритом хребта. *Проблеми клінічної педіатрії*. 2022; 3 (57): 56-61.

6. Сірчак ЄС, Цьока СА. Ефективність урсодезоксихолевої кислоти у поєднанні з антигелікобактерною терапією у хворих із гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою та спондилоартритом хребта. *Проблеми клінічної педіатрії*. 2023; 2 (60): 6-12.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Сірчак ЄС, Цьока СА, Філак ЯФ, Архій ЕЙ, Фабрі ЗЙ, Вайс ВВ. Комплексний підхід лікування вегетативної дисфункції у хворих на ураження хребта дегенеративно-дистрофічного та запального генезу. Сучасні аспекти збереження здоров'я людини: збірник праць XV Міжнародної міждисциплінарної наук.-практ. конф./ За ред. проф.Т.М. Ганича. – Ужгород: ДВНЗ «УжНУ», 2022: 281-285.

2. Сірчак ЄС, Цьока СА, Сірчак СС, Коваль ВЮ. Рівень гастрину та холецистокініну у сироватці крові хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу та спондилоартрит хребта. Гастроентерологія. 2022; 2 (56): 131.

Тези науково-практичної конференції з міжнародною участю «Х наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології» (16-17 червня 2022 року, м.Дніпро).

3. Цьока С.А., Філак Я.Ф., Сірчак Є.С., Бедей Н.В. Зміна рівня соматостатину у сироватці крові та його зв'язок з показниками кальцієвого обміну у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу та ураження хребта дегенеративно-дистрофічного та запального генезу. 76-та підсумкова конференція професорсько-викладацького складу медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет» (23 лютого 2022, м. Ужгород).

4. Цьока С.А., Сірчак Є.С., Чендей В.І. Зміни рівня соматостатину у сироватці крові та його зв'язок з показниками кальцієвого обміну у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу та остеоартроз. 77-ма підсумкова конференція професорсько-викладацького складу медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет» (23 лютого 2023, м. Ужгород).

5. Цьока С.А. Особливості клінічного перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у хворих з остеоартрозом хребта. Міжнародна науково-практична конференція «Міждисциплінарний підхід до діагностики та

лікування захворювань внутрішніх органів та коморбідних станів у практиці лікаря першого контакту під час війни» (26-27 квітня 2023, м. Ужгород).

6. Цьока С.А. Особливості ГЕРХ у хворих на остеоартроз хребта та їх корекція. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики, лікування, раціональної фармакотерапії, профілактики та реабілітації в практиці сімейного лікаря» (22-23 червня 2023, м. Тернопіль).

7. Цьока С.А. Можливості лікування ГЕРХ у хворих на дегенеративнодистрофічні ураження хребта. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Медикаментозні і немедикаментозні можливості ведення пацієнтів у загальнолікарській практиці» (26-27 жовтня 2023, м. Тернопіль).