

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

ЧЕТАЙКІНА АННА ВАЛЕРІЇВНА

УДК 616.33+616.342)-002.44-008.821.11/.839-003.93-085.242.2/.4

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ
ЕРОЗИВНО-ВИРАЗКОВИХ УРАЖЕНЬ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ
ЗОНИ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ
ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ**

14.01.02 – внутрішні хвороби

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Львів - 2020

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України.

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор **Склярів Євген Якович**, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, завідувач кафедри терапії № 1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології факультету післядипломної освіти

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Ганич Тарас Михайлович**, ДВНЗ «Ужгородський національний університет» МОН України, завідувач кафедри факультетської терапії

доктор медичних наук, професор **Федів Олександр Іванович**, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України, завідувач кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб

Захист відбудеться 27 квітня 2020 р. о 10.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.35.600.05 у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України за адресою: 79007, м. Львів, вул. Січових Стрільців, 6.

Автореферат розісланий «25» березня 2020 року

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради Д.35.600.05

доктор медичних наук, професор

Г.В. Світлик

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Ерозивно-виразкові ураження (ЕВУ) гастродуоденальної зони у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) часто виявляють у хворих з тривалим анамнезом хвороби (Rubinsztajn R. et al., 2019; Golpe R. et al., 2017). Існує все більше доказів того, що пацієнти з синтропічними коморбідними ураженнями хворіють частіше і сама коморбідність впливає на результати ефективності лікування хворих та на показники загальної смертності (Абрагамович О.О. та ін., 2015; Синяченко О. та ін., 2018; Divo M. et al., 2012; Chetty U. et al., 2017). Вважають, що в даному випадку необхідно застосовувати комплексний підхід до лікування ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони та супутніх хвороб (Smith M.C., Wrobel J.P., 2014).

Негативний перебіг захворювання з часом призводить до екстрапульмональних ускладнень ХОЗЛ, серед яких важливе значення мають серцево-судинні, ниркові, кістково-мязові, а також ураження травної системи (Feary J.R. et al., 2010; Cazzola M. et al., 2012; Cavailles A. et al., 2013).

Ерозивно-виразкові ураження гастродуоденальної зони є одним з позалегенових проявів ХОЗЛ, які діагностують у хворих з тривалим анамнезом хвороби (Бирг Н.А., 1991; Miller J. et al., 2013; Vanfleteren L.E. et al., 2013). Зважаючи на те, що шлунок та легені тісно взаємопов'язані анатомічно та функціонально, ЕВУ гастродуоденальної зони є частими позалегеновими вісцеральними ураженнями, поєднаними з ХОЗЛ, що ускладнює його перебіг (Христич Т.Н., 2006; Huang K.W. et al., 2017; Huang K.W., 2017).

Спостерігається зростання частоти виразок шлунка та дванадцятипалої кишки в міру обтяження ХОЗЛ, причому питома вага цих уражень зростає від 16,2 % у першій стадії ХОЗЛ до 56,2 % за тяжкого його перебігу (Grabicki M. et al., 2008; Christensen S. et al., 2008; Siva R. et al., 2013).

Традиційно ерозивно-виразкові зміни гастродуоденальної зони за наявності ХОЗЛ розглядалися як симптоматичні, але дотепер немає єдиної думки щодо особливостей клінічних проявів, переважної локалізації ерозій та виразок, факторів агресії та захисту і підходів до проведення патогенетичного лікування.

Серед патогенетичних механізмів, що призводять до появи ерозій та виразок за наявності ХОЗЛ, належать філогенетичні особливості розвитку дихальної і травної систем, що сприяє високій ймовірності одночасних уражень вказаних органів (Гребенев А.Л., 1995; Маев И.В. та ін., 2007).

Важливим чинником ризику виникнення коморбідного ураження є тютюнокуріння, завдяки здатності нікотину стимулювати базальну кислотопродукцію та секрецію пепсиногену, пригнічувати продукцію бікарбонатів та простагландинів, тим самим збільшуючи схильність слизової оболонки (СО) до утворення ерозій та виразок (Malfertheiner M.V. et al., 2011).

Враховуючи важливе значення тютюнокуріння у виникненні і наростанні тяжкості перебігу синтропічних коморбідних уражень легень і травного каналу, остаточно не вивченим залишається питання співвідношення між чинниками кислото-пептичної агресії та захисту СО гастродуоденальної зони за вказаних умов.

Останнім часом серед чинників виникнення ХОЗЛ неабияке значення надається ролі гелікобактерної інфекції. За даними 9 проспективних досліджень в Pubmed, Embase, Ovid, Google Scholar та CNKJ, простежується взаємозв'язок між *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)-інфекцією та виникненням ХОЗЛ, що необхідно враховувати при розгляді механізмів взаємообтяження вказаних хвороб (Wang L. et al., 2015).

У пацієнтів з ХОЗЛ та гастродуоденальним ураженням спостерігаються більш високі концентрації циркулюючих запальних маркерів, серед яких туморнекротичний фактор альфа (TNF- α) може відігравати провідну роль як у легеновому, так і в системному запаленні, але це питання вимагає уточнення (Sinden N.J., Stockley R.A., 2010).

Запальний процес за наявності ХОЗЛ не обмежується лише легеньми. Перш за все, при підвищених значеннях TNF- α , відбувається ефект пошкоджуючого впливу запального цитокіну на інші органи та системи, «overspill» (Bailey K.L. et al., 2012). З'ясовано, що підвищення вмісту TNF- α корелює з тяжчим перебігом ХОЗЛ та спричиняє виникнення системної коморбідності, асоційованої з ХОЗЛ (El-Shimy W.S. et al., 2014).

З іншого боку, недостатньо з'ясоване питання щодо взаємодії між прозапальним цитокіном TNF- α та захисним чинником - простагландином E2 (PGE2) при цьому коморбідному ураженні.

Дотепер немає єдиної думки щодо оптимального патогенетичного лікування за наявності вказаних синтропічних коморбідних уражень (Putch N. et al., 2013; Lahousse L. et al., 2016).

Згідно положень консенсусу Маастрихт-5 (2017), запропонована стандартна схема лікування *H. pylori*-асоційованої пептичної виразки, яка передбачає призначення інгібітора протонної помпи (ІПП) та двох антибіотиків (Malfertheiner P. et al., 2017). Однак у нормативних документах з ведення пацієнтів з наявністю *H. pylori*-інфекції (Маастрихт-5) відсутні рекомендації щодо лікування ЕВУ у поєднанні з ХОЗЛ. Враховуючи наявність вказаних синтропічних коморбідних уражень, остаточно не з'ясований вплив ІПП на вміст TNF- α та PGE2.

Оскільки значна частина пацієнтів з тривалим перебігом ХОЗЛ змушена приймати інгаляційні або пероральні кортикостероїди, які несприятливо впливають на шлунок та дванадцятипалу кишку (ДПК), що сприяє виникненню ЕВУ гастродуоденальної зони, залишається актуальним питання щодо включення до традиційних схем лікування препаратів з гастроцитопротекторною дією (Huang K.W. et al., 2017).

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького на тему «Особливості метаболічних та функціонально-структурних порушень серцево-судинної системи та органів травлення у хворих на цукровий діабет» (номер державної реєстрації 0111U000131). Здобувач є співвиконавцем цієї теми.

Мета дослідження: підвищення ефективності діагностики та оптимізація лікування ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони у пацієнтів з

хронічним обструктивним захворюванням легень на підставі вивчення клінічно-патогенетичних особливостей перебігу коморбідних уражень та застосування в складі комплексного лікування рабепразолу і ребаміпіду.

Завдання дослідження:

1. Вивчити особливості клінічного перебігу ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони у пацієнтів з ХОЗЛ з урахуванням чинників ризику, показників функцій зовнішнього дихання та результатів езофагогастродуоденоскопії (ЕГДС).
2. Дослідити стан кислотно-пептичної та деяких показників захисної функцій шлунка за умов ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони та наявності ХОЗЛ.
3. З'ясувати роль прозапальних цитокінів, зокрема туморнекротичного фактора альфа та простагландину E2, у виникненні ерозивно-виразкових уражень шлунка і дванадцятипалої кишки за наявності ХОЗЛ.
4. Дослідити вплив рабепразолу на ефективність загоєння ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони у пацієнтів з ХОЗЛ.
5. Вивчити ефективність застосування рабепразолу та ребаміпіду у пацієнтів з ерозивно-виразковими дефектами шлунка і дванадцятипалої кишки за наявності ХОЗЛ.

Об'єкт дослідження: ерозивно-виразкові ураження гастродуоденальної зони у пацієнтів з ХОЗЛ.

Предмет дослідження: клінічно-анамнестичні дані, чинники ризику виникнення ерозивно-виразкових уражень шлунка та ДПК за наявності ХОЗЛ, особливості клінічного перебігу, функціональні показники зовнішнього дихання, вміст TNF- α , PGE2, anti-H. pylori IgG у сироватці крові, показники кислотно-пептичної та слизової секреції, гастроцитопротекторна ефективність лікування із застосуванням рабепразолу та поєднанням рабепразолу з ребаміпідом.

Методи дослідження. У роботі використані клінічні (анамнез, клінічний перебіг, об'єктивне обстеження), біохімічні (визначення об'єму шлункового вмісту, загальної кислотності, концентрацій пепсину та N-ацетилнейрамінових кислот (NANA) в шлунковому вмісті), імуноферментні (визначення ендogenous простагландину E2 і туморнекротичного фактора альфа, anti-H. pylori IgG в сироватці крові, антигену H. pylori у випорожненнях), інструментальні (езофагогастродуоденоскопія, спірометрія, внутрішньошлункова рН-метрія).

Наукова новизна одержаних результатів. На підставі проведених досліджень з'ясовані клінічно-патогенетичні особливості перебігу ерозивно-виразкових уражень шлунка та ДПК у поєднанні з ХОЗЛ. Поглиблене вивчення клінічних проявів коморбідного ураження, найбільш значимих етіологічних чинників – куріння та H. pylori-інфекції, стану кислотопродукувальної та захисної функцій шлунка і ендogenous чинників агресії та захисту – туморнекротичного фактора-альфа і простагландину E2 дозволило уточнити механізми поєднаних порушень і встановити зв'язки між окремими їхніми показниками.

Виявлений обернений кореляційний зв'язок між H. pylori-інфекцією та показниками спірометрії – об'ємом форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) та

життєвою ємністю легень (ЖЄЛ), що свідчить про шкідливий вплив гелікобактерійної інфекції як тригера загострення та погіршення перебігу ХОЗЛ.

Вперше встановлено несприятливий вплив зростання кислотно-пептичного фактора за умов ХОЗЛ на протипагу чинникам захисту, що призводить до достовірного підвищення кислотності, збільшенням вмісту пепсину та TNF- α за наявності погіршення показників захисту (PGE2, NANA).

Доведено діагностичну цінність визначення TNF- α і PGE2 у хворих з поєднанням ХОЗЛ та ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони.

Встановлений обернений зв'язок між TNF- α і ОФВ₁, TNF- α та ЖЄЛ, що свідчить про патогенетичний вплив цього цитокіну у виникненні та наростанні тяжкості перебігу ХОЗЛ.

Доведено, що включення рабепразолу та ребаміпіду до лікувального комплексу ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони (за наявності базового лікування ХОЗЛ) має позитивний клінічний ефект, що підтверджується результатами контрольної ЕГДС, а також змінами показників TNF- α і PGE2.

Практичне значення одержаних результатів. Запропоновані нові критерії діагностики ерозивно-виразкових уражень у пацієнтів з ХОЗЛ, які полягають у комплексній оцінці чинників ризику, клінічних проявів, результатів спірометрії, ЕГДС, чинників кислотопептичної агресії та захисту і визначенні вмісту TNF- α та PGE2.

Розроблено та апробовано нову схему лікування ЕВУ гастродуоденальної зони у поєднанні з ХОЗЛ із включенням ребаміпіду до стандартного ерадикаційного лікування, що є більш ефективним та безпечним при тривалому застосуванні. Доведено, що включення ребаміпіду до стандартної схеми лікування дозволяє підвищити ефективність лікування шляхом корекції вмісту TNF- α і PGE2.

Отримані результати дисертаційного дослідження впроваджено в практику терапевтичного відділення КНП «Львівська 1-а міська клінічна лікарня імені Князя Лева», терапевтичного відділення ДП «Санаторій Моршинський», терапевтичного відділення КНП «Моршинська міська лікарня», ТзОВ «Агенція Трускавецькурорт».

Матеріали дисертації використовуються у навчальному процесі кафедр Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького: сімейної медицини факультету післядипломної освіти, внутрішньої медицини № 2, терапії № 1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології факультету післядипломної освіти.

Розроблені, запатентовані та впроваджені спосіб лікування гастропатій у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень (Патент № 104733 від 10.02.2016 р.), спосіб лікування виразкової хвороби із застосуванням гастроцитопротекторів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (Патент України № 103803 від 25.12.2015 р.). Запропоновані способи лікування даного коморбідного ураження передбачають застосування ребаміпіду у складі антигелікобактерійної терапії для лікування гастропатій та виразкової хвороби у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною науковою працею автора. Здобувач самостійно провела огляд літератури з досліджуваної теми, здійснила відбір тематичних хворих, провела анкетування, визначила чинники

ризик, розподілила хворих на групи, провела клінічне обстеження і спостереження. Здобувачем особисто проаналізовано результати клінічних, біохімічних, імуноферментних, функціональних, методів досліджень, оцінено ефективність різних схем лікування, проведено статистичне опрацювання, узагальнення та аналіз отриманих результатів. Дисертантом самостійно написано усі публікації, усі розділи дисертації та забезпечено впровадження результатів у навчальний процес і лікувальну практику. Здобувачем не були використані результати та ідеї співавторів публікацій, конфлікти інтересів відсутні.

Апробація результатів дослідження. Основні наукові положення дисертаційної роботи викладені на Львівському медичному форумі «Проблемні питання педіатричної допомоги в практиці сімейного лікаря в умовах реформування охорони здоров'я» (Львів, 2015), «Профілактика, лікування та реабілітація в практиці сімейного лікаря» (Львів, 2015), VIII Львівсько-Люблінській конференції експериментальної та клінічної біохімії (Люблін, 2017), міжнародному симпозіумі «Medicine update 2017 SMART LION» (Львів, 2017).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 12 наукових праць, з них 5 статей у фахових виданнях України, 2 статті у закордонних періодичних виданнях, що входять до міжнародної наукометричної бази Scopus, 3 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій; отримано два патенти на корисну модель.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена українською мовою, складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, двох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Основний текст містить 113 сторінок комп'ютерного друку. Дисертація ілюстрована 14 таблицями та 28 рисунками. Показник літератури налічує 249 джерел (70 кирилицею і 179 латиницею).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Клінічна характеристика хворих та методи дослідження. Дисертаційна праця виконана на кафедрі терапії № 1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького і ґрунтується на результатах власного клінічного спостереження за 121 хворим на ХОЗЛ у поєднанні з ерозивно-виразковими ураженнями гастродуоденальної зони, які поступали до терапевтичних відділень санаторію «Моршинський», 5-ої міської клінічної лікарні м. Львова та КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги» м. Львова. Клінічне обстеження хворих здійснювалося згідно діючих нормативних документів та протоколів обстеження та лікування. При виконанні роботи дотримано основних вимог біоетики щодо проведення наукових медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження, підписано добровільну інформовану згоду пацієнта.

Діагноз ХОЗЛ встановлювали відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Хронічне

обструктивне захворювання легень» (Наказ МОЗ України № 555 від 27.06.2013), а також згідно з рекомендаціями Американського респіраторного товариства та Європейського респіраторного товариства (ATS/ERS).

Діагноз пептичної виразки встановлювали відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки у дорослих» (Наказ МОЗ України № 613 від 03.09.2014) та рекомендацій Маастрихт-5.

Критеріями включення до дослідження були: наявність ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони у поєднанні з ХОЗЛ, інформована письмова згода пацієнта на включення до дослідження, пацієнти у віці від 30 до 72 років.

У дослідження не включали: пацієнтів з бронхіальною астмою; нестабільною стенокардією; осіб, які перенесли інфаркт міокарда чи гостре порушення мозкового кровообігу менше 6 місяців тому; пацієнтів з важкими порушеннями ритму та провідності; з туберкульозом в анамнезі.

Серед 121 обстежених пацієнтів було 41 жінка (33,88 %) та 80 чоловіків (66,12 %). Середній вік пацієнтів склав $52,29 \pm 0,97$ років.

Усі дослідження проводилися з урахуванням міжнародних та вітчизняних директивних документів з дотриманням основних положень клінічної практики, Гельсінської декларації, в яких затверджені етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000). Також враховувалися рекомендації Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину та наказ МОЗ України за № 639 від 01.10.2015 «Про внесення змін до Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань».

Пацієнти були залучені у дослідження рандомізованим способом. Усім хворим було роз'яснено мету й завдання дисертаційного дослідження, основні та додаткові методи обстеження і лікування. Після отримання вичерпних відповідей на питання і ознайомлення із текстом інформованої згоди, перед початком досліджень усі пацієнти давали письмову згоду на проведення досліджень згідно форми, що затверджена комісією з питань біомедичної етики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Відповідно до мети та завдання дослідження на етапі скринінгу (І етап) було обстежено 121 пацієнта з ЕВУ слизової оболонки шлунка й цибулини ДПК у поєднанні з ХОЗЛ (рис. 1). Групу контролю склали 20 практично здорових осіб без ознак легеневого та гастродуоденального ураження, без куріння в анамнезі. Серед критеріїв оцінювання ХОЗЛ визначали клінічний перебіг, тривалість хвороби, етіологічні чинники, показники зовнішнього дихання – ОФВ₁ та ЖЄЛ, стадію згідно класифікації GOLD (2018), кількість викурених цигарок (пачко/років), вік пацієнтів, стать, а також проводили клінічно-ендоскопічні обстеження на предмет виявлення ознак порушення цілісності слизової оболонки шлунка і ДПК, внутрішньошлункову рН-метрію, визначення anti-H. pylori IgG.



Рисунок 1 – Дизайн дослідження

У 2 етап дослідження увійшло 68 пацієнтів, з яких спочатку було створено дві групи хворих: в I групу увійшли хворі з ХОЗЛ та наявністю ерозій в шлунку і цибуліні ДПК (n=34), у II групу – пацієнти з ХОЗЛ та виразковими дефектами гастродуоденальної зони (n=34). Усім пацієнтам, окрім зазначених вище обстежень, додатково проводили біохімічне дослідження шлункового вмісту, отриманого під час ЕГДС шляхом аспірації: визначали кислотність, вміст пепсину, N-ацетилнейрамінових кислот у шлунковому вмісті та нерозчинному слизу.

На наступному етапі дослідження визначали вміст PGE2 і TNF-α в сироватці крові 53 пацієнтів з ХОЗЛ та ЕВУ шлунка і ДПК, яким до базового лікування основної хвороби призначали антигелікобактерійне лікування відповідно до уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки у дорослих» (Наказ МОЗ України № 613 від 03.09.2014) та рекомендацій Маастрихт-5 (амоксацилін 1000,0 мг 2 рази на день + кларитроміцин 500,0 мг 2 рази на день + інгібітор протонної помпи). Серед них 26 хворих (група А) приймали рабепразол (по 20,0 мг двічі на добу) у складі антигелікобактерійної терапії (АГТ), 27 (група В) – АГТ з рабепразолом (по 20,0 мг двічі на добу) та ребаміпідом (по 100,0 мг тричі на добу). Групу порівняння склав 21 пацієнт з ХОЗЛ та ЕВУ гастродуоденальної зони, яким застосовували базове стандартне лікування. У групу контролю увійшло 14

практично здорових осіб. Проводилась порівняльна оцінка впливу рабепразолу і комбінації рабепразолу з ребаміпідом у складі АГТ на процеси загоєння ерозивно-виразкових дефектів у гастродуоденальній зоні у пацієнтів з ХОЗЛ з використанням показників PGE2 і TNF- α .

Для вирішення поставлених завдань у хворих з ЕВУ гастродуоденальної зони та ХОЗЛ використовували клінічно-анамнестичний метод оцінки скарг, даних анамнезу, фізикального обстеження, визначення чинників ризику та оцінки перебігу, фаз загострень та ремісії.

Перелік обов'язкових лабораторних досліджень включав: загальні клінічні аналізи крові та сечі, біохімічні тести з визначенням показників функціонального стану печінки (активність аланінамінотрансферази та аспартамінотрансферази; вміст білірубину, креатиніну та сечовини у крові; компоненти ліпідного спектру крові; коагулограма), для чого використовували уніфіковані методики, рекомендовані МОЗ України.

Інструментальні методи дослідження включали: рентгенографію органів грудної клітки; ультразвукове дослідження органів черевної порожнини; електрокардіографію; комп'ютерну спірометрію; езофагогастродуоденоскопію; внутрішньошлункову рН-метрію.

Кислотність шлункового соку визначали шляхом вимірювання в мілілітрах кількості 0,1 н розчину NaOH, витраченого на нейтралізацію 100 мл шлункового соку в присутності індикаторів: фенолфталеїну і 2,4-диметиламіноазобензолу (Мыш В.Г., 1986).

Для оцінки ферментовидільної функції шлунка використовувався колориметричний спосіб визначення пепсину за Н.В. Тином, який ґрунтується на здатності поліпептидів білка давати біуретову реакцію в лужному середовищі (Тин Н.В., 1976).

Н-ацетилнейрамінові кислоти визначали резорциновим методом за П.Н. Шараєвим у шлунковому секреті та нерозчинному слизі. Для розділення слизу на розчинну та нерозчинну фракції шлунковий вміст відстоювали при температурі +4°C впродовж доби. Розрахунок проводили за калібрувальною кривою, побудованою з використанням стандартних концентрацій NANA (Sigma-Aldrich Chemie) та виражали в мг на 1 мл.

Для діагностики гастродуоденальної патології при поступленні в стаціонар та після десяти днів лікування проводили ЕГДС апаратом Pentax EG-34 JA (Японія).

Під час проведення ендоскопії проводили візуальну оцінку картини СО гастродуоденальної зони. Звертали увагу на наявність гіперемії, набряку, ерозивно-виразкових дефектів, рубцевої деформації цибулини ДПК, тонус кардіального сфінктеру і воротаря, наявність гастроезофагеального та дуоденогастрального рефлюксів.

- З метою ендоскопічної оцінки ЕВУ використовували критерії F.L. Lanza score:
- 1 ступінь характеризується ураженням СО з виявленням до 2 ерозій в одному відділі шлунка (анtrum, тіло, субкардіальний відділ);
 - 2 ступінь - наявність від 3 до 10 ерозій в одному відділі;
 - 3 ступінь – більше 10 ерозій в одному відділі;
 - 4 ступінь – наявність більше 10 ерозій у двох відділах гастродуоденальної

зони;

5 ступінь – виявлення виразки шлунка або ДПК.

Для верифікації діагнозу ХОЗЛ проводили загальноклінічне обстеження, рентгенологічне дослідження грудної клітки, використовували модифіковану шкалу для оцінки вираженості задишки та визначали ступінь тяжкості бронхообструктивних порушень. Для оцінки толерантності до фізичного навантаження використовували тест із 6-хвилинною ходьбою згідно стандартного протоколу.

Для об'єктивної оцінки важкості стану хворих використовували тест для оцінки ХОЗЛ (COPD Assessment Test). Ступінь тяжкості задишки оцінювали за модифікованою шкалою задишки mMRC.

Для визначення тяжкості, контролю прогресування захворювання легенів; визначення характеру – рестриктивний чи обструктивний; контролю ефективності лікування – використовували метод комп'ютерної спірометрії. Спірографічне обстеження хворих проводилося з пробою на зворотність бронхіальної обструкції. Використовувався цифровий спірометр Heaco SP10 (Англія). Оцінювали наступні показники: ФЖЄЛ (FVC) – форсовану життєву ємність легенів; ОФВ₁ – об'єм форсованого видиху за першу секунду; ОФВ₁/ЖЄЛ – індекс Тіффно; ПШВ (PEF) – пікову швидкість видиху; МОШ₂₅ – максимальну об'ємну швидкість повітря на рівні видиху 25 % ФЖЄЛ; МОШ₅₀ – максимальну об'ємну швидкість повітря на рівні видиху 50 % ФЖЄЛ; МОШ₇₅ – максимальну об'ємну швидкість повітря на рівні видиху 75 % ФЖЄЛ. Отримували результати у вигляді табличних даних і графіків.

Оцінка стажу куріння проводилася за показником пачко/років.

Для діагностики *H. pylori*-інфекції використовували метод однокрокового імунохроматографічного виявлення антитіл *H. pylori* у випорожненнях (CITO TEST *H. Pylori* Ag фірми CerTest Biotec. S.L.).

Anti-*H. pylori* IgG визначали методом хемолюмінісцентного імуноаналізу (ELISA Kit). Для дослідження використовували венозну кров пацієнтів.

Вміст ендогенного PGE2 та TNF- α у сироватці крові визначали імуноферментним методом (PGE2 Immunoassay виробництва R&D Systems, USA; RayBio Human TNF-alpha ELISA Kit, RayBiotech, Inc USA) з побудовою контрольних калібрувальних графіків та порівнянням отриманих величин.

Статистичну обробку отриманих результатів виконували на персональному комп'ютері за допомогою програмного забезпечення – табличного процесора «Microsoft Excel» та пакета прикладних програм «Statistica» v. 10.0 StatSoft Inc., USA. Оцінку вірогідності розходження середніх величин проводили з використанням парного t-критерію Стьюдента. Оцінювали середнє значення (M) та стандартну помилку середнього (m). При дослідженні взаємозв'язку нормально розподілених кількісних ознак для оцінки їх спрямованості та сили використовували кореляційний аналіз Пірсона (r). Різницю між показниками вважали статистично достовірними при $p < 0,05$. Цифрові результати представлені у вигляді таблиць і рисунків. Побудова графіків здійснювалась в програмі «Statistica» та «Microsoft Excel».

Результати дослідження та їх обговорення. На етапі скринінгу при об'єктивному огляді хворих виявляли бочкоподібну форму грудної клітки,

горизонтальну скерованість ребер, випинаючий вперед живіт. При перкусії – коробковий перкуторний звук, опущення нижніх границь легень, зменшення екскурсії легень, при аускультатії – ослаблення дихальних шумів, наявність сухих хрипів під час спокійного дихання.

У більшості пацієнтів з коморбідним ураженням скарги з боку травного каналу були недостатньо виражені. Лише під час детального збору анамнезу у хворих виявляли скарги на печію, відрижку та біль в епігастральній ділянці. Серед пацієнтів з наявністю ерозій в шлунку або цибулині ДПК больовий синдром реєстрували лише у 26,4 % пацієнтів, причому біль відчувався вранці через дві години після сніданку. Малосимптомний перебіг ерозій мали 73,5 % хворих. Основними проявами гастропатій у пацієнтів з ХОЗЛ в залежності від розміру ерозивно-виразкових дефектів були: відрижка повітрям та кислим, печія, біль в епігастрії ниючого характеру.

Важливим чинником ризику та прогресування ХОЗЛ у обстежених пацієнтів було тютюнокуріння (більше 20 пачко/років).

На цьому тлі спостерігалось достовірне зниження показників ОФВ_1 та ЖЄЛ у хворих з коморбідним ураженням у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,01$), що об'єктивно вкладалося в критерії 2 та 3 стадій ХОЗЛ. Виявлені обернені кореляції між стажом куріння та ОФВ_1 ($r = -0,38$; $p < 0,01$) і ЖЄЛ ($r = -0,28$; $p < 0,01$) підтверджують загальні уявлення щодо основного чинника ризику ХОЗЛ та впливу тривалості куріння.

На II етапі визначались особливості перебігу ерозивних та виразкових уражень шлунка і дванадцятипалої кишки у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень.

Показник ОФВ_1 для пацієнтів з ерозивним ураженням гастродуоденальної зони у поєднанні з ХОЗЛ (I група) складав $47,50 \pm 1,55$ %, для пацієнтів з виразковим ураженням (II група) – $48,95 \pm 1,89$ % ($p > 0,05$); ЖЄЛ для хворих I групи становив $52,67 \pm 1,84$ %, а для II – $54,59 \pm 2,03$ % ($p > 0,05$).

При проведенні ЕГДС у шлунку і ДПК знаходили різноманітні ерозивно-виразкові ураження слизової оболонки. Серед пацієнтів I групи у 14 осіб (41,2 %) спостерігалось ізольоване ураження шлунка, у 11 (32,4 %) – ураження цибулини ДПК, у 9 (26,5 %) хворих – комбіноване ерозивне ураження шлунка і ДПК.

Серед хворих II групи ізольоване виразкове ураження шлунка знаходили у 9 пацієнтів (26,5 %), ДПК – у 20 (58,8 %), комбіноване виразкове ураження шлунка і ДПК – у 5 (14,7 %).

За критеріями Ланца, 1 ступінь ураження СО зустрічався у 32,4 %, 2 ступінь – у 35,3 %, 3 ступінь – у 14,7 %, ерозії у двох відділах гастродуоденальної зони (4 ступінь) виявляли в 17,6 % випадків. В другій групі пацієнтів з ХОЗЛ 5-му ступеню ураження відповідали майже всі виразки.

Таким чином, у хворих з ерозивно-виразковими ураженнями гастродуоденальної зони та ХОЗЛ перебіг характеризувався малосимптомним перебігом, стертою клінічною картиною, загальною слабкістю, обумовленою переважно розвитком дихальної недостатності на фоні II-III ступеня тяжкості бронхообструктивних порушень.

Встановлено достовірне зменшення показників зовнішнього дихання за умови зростання ступеня обсіменіння *H. pylori*-інфекції.

Для усіх пацієнтів були притаманні обернені кореляційні зв'язки між anti-*H. pylori* IgG та ОФВ₁ ($r = -0,48$; $p < 0,01$) (рис. 2), anti-*H. pylori* IgG і ЖЄЛ ($r = -0,47$; $p < 0,01$) (рис. 3), ОФВ₁/ЖЄЛ ($r = -0,23$; $p > 0,05$). Разом з тим, на цьому фоні встановлено слабкий позитивний зв'язок між anti-*H. pylori* IgG та стажом куріння ($r = 0,26$; $p > 0,05$), який не був достовірним.

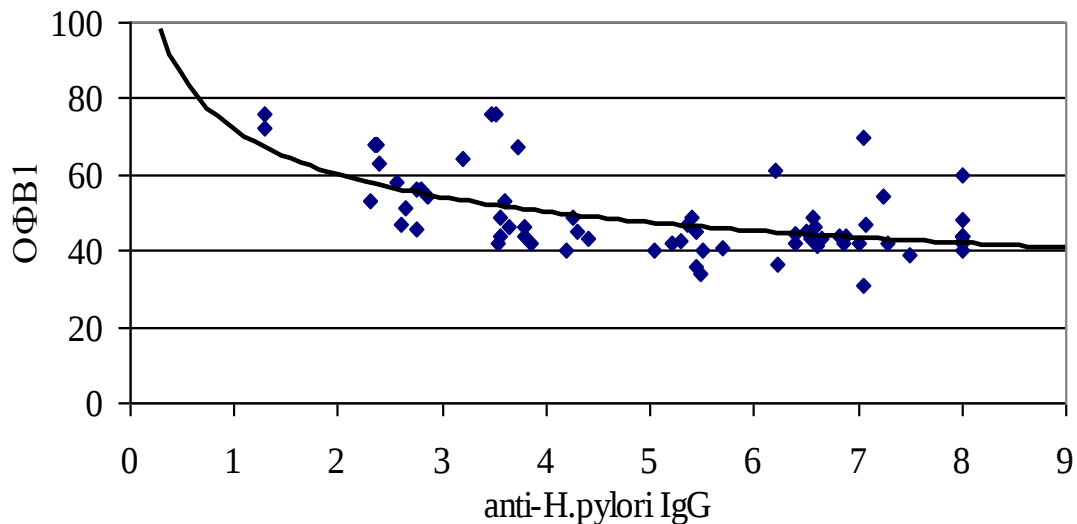


Рисунок 2 – Кореляція між anti-*H. pylori* IgG і ОФВ₁
($r = -0,48$; $p < 0,01$)

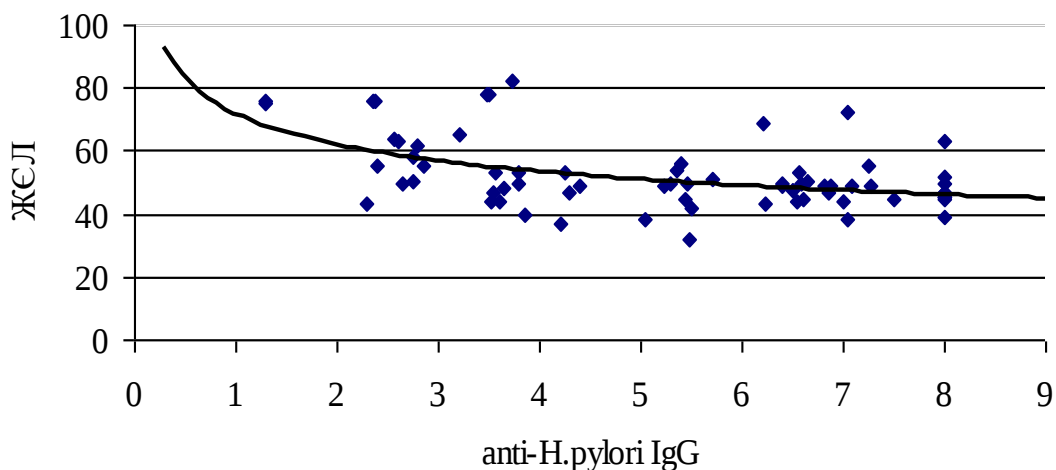


Рисунок 3 – Кореляція між anti-*H. pylori* IgG і ЖЄЛ
($r = -0,47$; $p < 0,01$)

Результати дослідження показали достовірне збільшення anti-*H. pylori* IgG в обох групах пацієнтів ($4,86 \pm 0,38$ Од/мл для I групи, $5,51 \pm 0,29$ Од/мл для II групи) у порівнянні з контролем ($0,53 \pm 0,05$ Од/мл).

Порівняння між групами вмісту anti-*H. pylori* IgG свідчило про достовірне зростання антигенної відповіді до гелікобактеру у пацієнтів з виразковими дефектами.

При проведенні внутрішньошлункової рН-метрії у пацієнтів з ерозивними дефектами рівень рН шлункового вмісту був достовірно нижчим ($1,72 \pm 0,07$) у порівнянні з даними групи хворих з наявністю виразкових дефектів ($1,56 \pm 0,05$) ($p < 0,05$).

Аналогічні зміни відбувалися при порівнянні вмісту загальної кислотності та пепсину у групах з ерозивними та виразковими дефектами. Середні значення загальної кислотності та пепсину були достовірно вищі у пацієнтів з ерозіями та виразками, ніж в контролі. Разом з тим, слід звернути увагу на значне зростання концентрації пепсину вище 1,0 мг/мл у хворих з ерозіями (17,64 %) та при виразкових дефектах (37,7 %). На цьому фоні у пацієнтів з виразковими дефектами спостерігалось достовірне зменшення NANA ($0,60 \pm 0,02$ мг/мл) у порівнянні з особами, у яких знаходили ерозії ($0,69 \pm 0,03$ мг/мл) ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таблиця 1 – Стан чинників агресії та захисту в шлунковому вмісті у пацієнтів з ЕВУ гастродуоденальної зони у поєднанні з ХОЗЛ

Групи Показники	Контроль	I група (ерозії)	II група (виразки)	p
рН	$1,91 \pm 0,10$	$1,72 \pm 0,07$	$1,56 \pm 0,05$	$p1-K < 0,05$ $p2-K < 0,01$ $p1-2 < 0,05$
Загальна кислотність, (ммоль/л)	$36,10 \pm 2,72$	$51,55 \pm 3,48$	$61,30 \pm 3,59$	$p1-K < 0,01$ $p2-K < 0,01$ $p1-2 < 0,05$
Пепсин, (мг/мл)	$0,38 \pm 0,04$	$0,53 \pm 0,06$	$0,76 \pm 0,06$	$p1-K < 0,05$ $p2-K < 0,01$ $p1-2 < 0,01$
NANA шлункового вмісту, (мг/мл)	$0,63 \pm 0,02$	$0,69 \pm 0,03$	$0,60 \pm 0,02$	$p1-2 < 0,05$
NANA нерозчинного слизу, (мг/мл)	$1,49 \pm 0,05$	$1,47 \pm 0,07$	$1,35 \pm 0,04$	$p2-K < 0,05$

Таким чином, відповідну роль у виникненні ерозивно-виразкових дефектів гастродуоденальної зони у поєднанні з ХОЗЛ відіграють різноманітні чинники. Розвитку ерозій чи виразок сприяє стаж куріння, наявність Н. рулогі-інфекції, посилення агресивних властивостей кислотно-пептичного фактора та послаблення захисту слизової оболонки за появи ерозій та виразок.

На третьому етапі дослідження визначали роль TNF- α і PGE2 у розвитку ерозивно-виразкових дефектів слизової оболонки шлунка і ДПК через зміни цих показників при призначенні АГТ з рабепразолом або з комбінацією рабепразолу і ребаміпіду.

Встановлено, що у пацієнтів з ХОЗЛ після стандартного базового лікування рівень TNF- α виявився достовірно вищим у порівнянні з практично здоровими особами. Вміст TNF- α у здорових осіб коливався від 2,45 до 32,4 пг/мл, склавши в середньому $15,75 \pm 2,74$ пг/мл (група контролю). В той же час у хворих з ХОЗЛ коливання TNF- α складали від 33,2 до 147 пг/мл, у середньому $106,16 \pm 6,64$ пг/мл (група А) (рис. 4). Враховуючи ті обставини, що більшість пацієнтів з гастродуоденальним ураженням у поєднанні ХОЗЛ були курцями, вищі величини TNF- α можуть бути пояснені чинником куріння, на що вказують інші автори (Montuschi P., 2003; Tanni E.S., 2010).

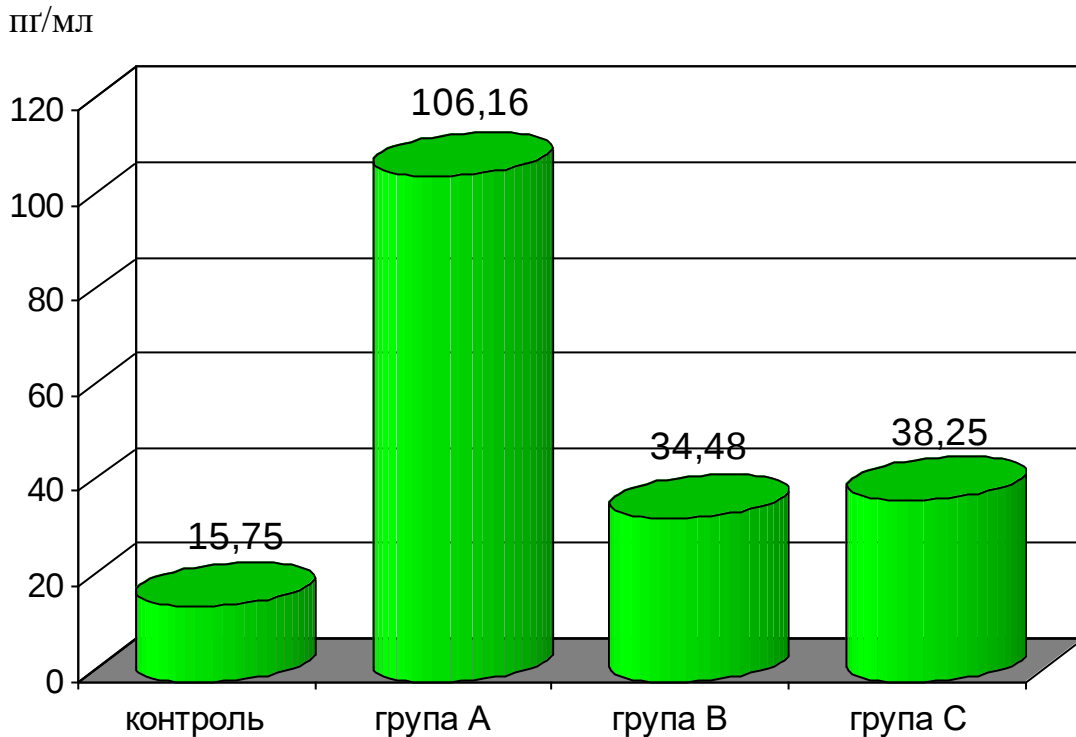


Рисунок 4 – Показники TNF- α у пацієнтів з ЕВУ гастродуоденальної зони та ХОЗЛ (група А), на фоні базової терапії ХОЗЛ та при прийомі АГТ з рабепразолом (група В), АГТ з рабепразолом та ребаміпідом (група С) і у практично здорових осіб (контроль). Примітка: * $p < 0,01$ у порівнянні з групою А

На тлі лікування основного захворювання та АГТ із включенням рабепразолу вміст TNF- α достовірно знизився від $106,16 \pm 6,64$ пг/мл до $34,48 \pm 8,98$ пг/мл (група В). Разом з тим, у 15,4 % випадках концентрація TNF- α залишалася високою. При застосуванні комбінації рабепразолу з ребаміпідом у складі АГТ впродовж 10 днів на тлі базисної терапії ХОЗЛ також спостерігалось суттєво нижче значення вмісту TNF- α – $38,25 \pm 7,78$ пг/мл ($p < 0,01$) (група С).

При розгляді кореляційних зв'язків, окрім класичної кореляції між ОФВ₁ та ЖЄЛ, встановлено негативний взаємозв'язок між ОФВ₁ та TNF- α ($r = -0,56$; $p < 0,01$) у пацієнтів з ХОЗЛ в поєднанні з гастродуоденальним ураженням.

В цілому призначення рабепразолу чи комбінації рабепразолу з ребаміпідом в поєднанні з базовою терапією ХОЗЛ сприяло зникненню клінічних ознак з боку

гастроудоденальної зони завдяки епітелізації виразкових та ерозивних дефектів в шлунку та цибуліні ДПК.

Серед чинників захисту слизової оболонки гастроудоденальної зони провідну роль відіграє PGE2. У відповідності з поставленими завданнями та дизайном дослідження, порівнювали вміст PGE2 у практично здорових осіб (група контролю), пацієнтів з ХОЗЛ у поєднанні з ЕВУ гастроудоденальної зони, які отримували лише стандартну терапію ХОЗЛ (група А) та двома варіантами терапії – АГТ з рабепразолом (група В) чи комбінацією рабепразолу з ребаміпідом (група С) (рис. 5).

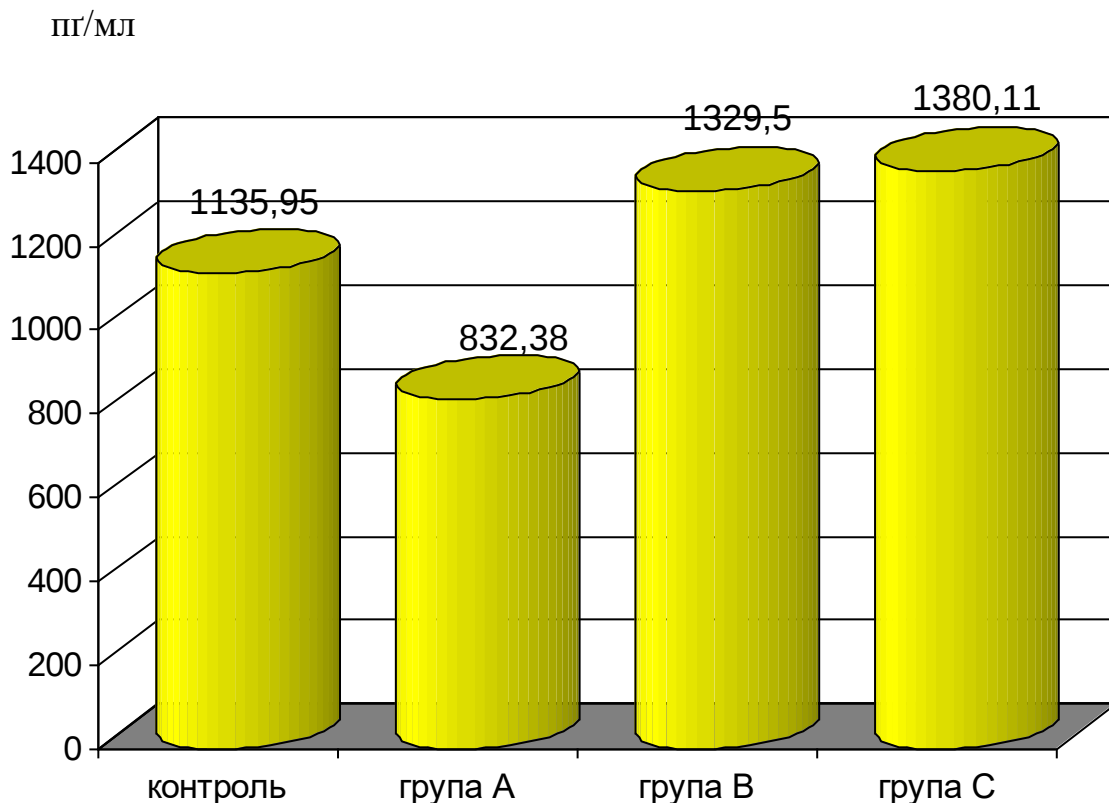


Рисунок 5 – Показники PGE2 у пацієнтів з ЕВУ гастроудоденальної зони та ХОЗЛ (група А), на фоні базової терапії ХОЗЛ та при прийомі АГТ з рабепразолом (група В), АГТ з рабепразолом та ребаміпідом (група С) і у практично здорових осіб (контроль). Примітка: * $p < 0,01$ у порівнянні з групою А

Встановлено, що вміст PGE2 у пацієнтів з гастроудоденальним ураженням у поєднанні з ХОЗЛ був нижчим ($832,38 \pm 29,60$ пг/мл) в порівнянні з величинами цього ейкозаноїду у практично здорових осіб ($1135,95 \pm 70,51$ пг/мл) ($p < 0,05$). Застосування рабепразолу у складі АГТ на тлі базової терапії призводило до загоєння ерозивно-виразкових дефектів та до вірогідно більшого значення PGE2 ($1329,50 \pm 97,94$ пг/мл) ($p < 0,01$). Аналогічні зміни вмісту PGE2 відбувалися при застосуванні ІПП з ребаміпідом, вміст PGE2 становив $1380,11 \pm 74,22$ пг/мл ($p < 0,01$).

Проведений аналіз вмісту PGE2 в залежності від показників TNF- α та anti-IL-10 у пацієнтів з ерозивно-виразковим ураженням гастроудоденальної зони та ХОЗЛ після АГТ з рабепразолом засвідчив, що максимальні значення PGE2 (більше

2000 пг/мл) спостерігаються при поєднанні низьких значень TNF- α (менше 50 пг/мл) та anti-H. pylori Ig G (менше 3,0 Од/мл) (рис. 6).

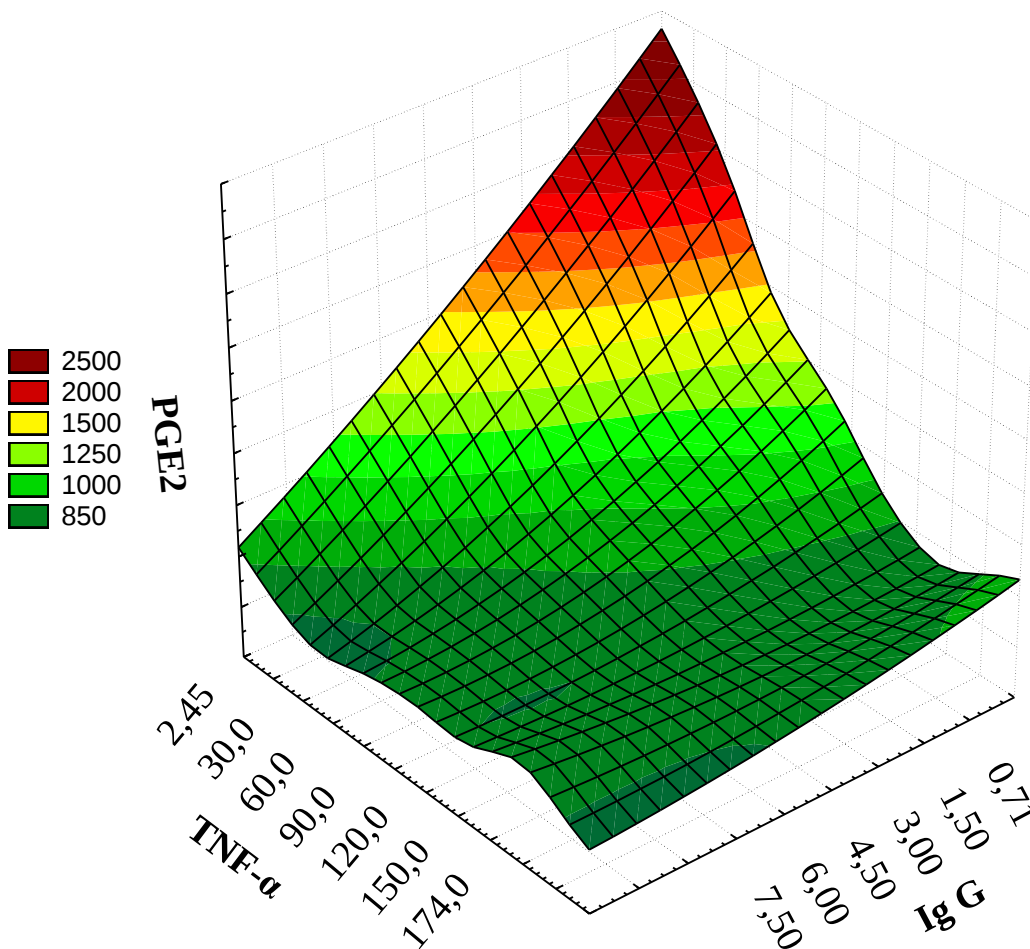


Рисунок 6 – Взаємозв'язок поміж показниками PGE2, TNF- α та anti-H. pylori IgG у пацієнтів з ЕВУ гастродуоденальної зони у поєднанні з ХОЗЛ після АГТ з рабепразолом

Таким чином, результати проведеного дослідження показали, що за даними анамнезу та клінічного перебігу у хворих з ХОЗЛ при ендоскопічному обстеженні часто виявляють ерозивно-виразкові ураження шлунка та цибулини ДПК. За гендерною ознакою переважала чоловіча стать, стаж куріння більше 10 років, наявність в анамнезі гастродуоденальних уражень.

Серед чинників ризику встановлено переважання факторів агресії (зростання кислотності на фоні зменшення рН шлункового вмісту, збільшення вмісту пепсину без зростання рівня фактора захисту NANA – N-ацетилнейрамінових кислот).

За результатами дослідження встановлено негативний взаємозв'язок між стажем куріння і ОФВ₁ та ЖСЛ. Також підтверджено негативний взаємозв'язок між anti-H. pylori IgG та ОФВ₁ і ЖСЛ. Отже, H. pylori може відігравати патогенетичну роль в прогресуванні ХОЗЛ, що співпадає з даними інших дослідників. Доведено, що перебіг такого коморбідного ураження супроводжується зростанням показників TNF- α та за наявності ерозивно-виразкових уражень шлунка та ДПК – зменшенням вмісту PGE2 в сироватці крові. Встановлено негативний кореляційний взаємозв'язок

між TNF- α та ОФВ₁ і ЖЄЛ. Призначення ПП рабепразолу у складі АГТ чи комбінації рабепразолу з ребаміпідом на тлі базової терапії основного захворювання призводило до вірогідного зменшення TNF- α та до зростання вмісту PGE₂.

Отже, при виборі лікувальної тактики за наявності подібних синтропічних уражень необхідно враховувати загальні, спільні для коморбідних станів взаємозв'язки, важливим представником яких виступає TNF- α , та індивідуальні особливості PGE₂, який є чинником захисту слизової оболонки гастродуоденальної зони.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне узагальнення і нове вирішення наукового завдання - з'ясування особливостей перебігу ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень та обґрунтування підходів до лікування. Встановлено, що серед чинників ризику виникнення гастродуоденальних уражень у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень поряд з впливом курінням важливе місце займає *H. pylori*-інфекція, а серед ендогенних чинників мають значення високий вміст прозапального цитокіну – туморнекротичного фактора α та низький вміст чинника захисту – простагландину E₂.

1. Ерозивно-виразкові ураження гастродуоденальної зони у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень найчастіше виникають в осіб чоловічої статі (66,12 %) середнього віку ($52,29 \pm 0,97$ років) після тривалого куріння ($23,89 \pm 1,11$ пачко/років) і характеризуються малосимптомним перебігом (73,5 %), слабо вираженим больовим синдромом (26,4 %). Спільні патогенетичні механізми коморбідного ураження підтверджені оберненими кореляційними зв'язками між anti-*H. pylori* IgG та об'ємом форсованого видиху за першу секунду ($r = -0,48$; $p < 0,01$) і життєвою ємністю легень ($r = -0,47$; $p < 0,01$), а також між туморнекротичним фактором α та об'ємом форсованого видиху за першу секунду ($r = -0,56$; $p < 0,01$) і життєвою ємністю легень ($r = -0,48$; $p < 0,05$).

2. Показники загальної кислотності, вмісту пепсину, anti-*H. pylori* IgG за наявності ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень були достовірно вищі в порівнянні з контролем за достовірного зниження N-ацетилнейрамінових кислот.

3. Ерозивно-виразкові ураження гастродуоденальної зони у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень перебігали за наявності достовірно вищих значень туморнекротичного фактора α ($106,16 \pm 6,64$ пг/мл; $p < 0,01$) та низьких концентрацій простагландину E₂ ($832,38 \pm 29,60$ пг/мл; $p < 0,05$).

4. Призначення рабепразолу у складі антигелікобактерійного лікування ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень на фоні базисного лікування легеневих уражень призводило до достовірного зменшення вмісту туморнекротичного фактора α ($p < 0,01$) та збільшення концентрації простагландину E₂ ($p < 0,01$), що в цілому відобразилося загоєнням ерозій та виразок шлунка та дванадцятипалої кишки. Включення до схеми лікування ерозивно-виразкових уражень ребаміпіду підвищувало вміст простагландину E₂ ($1380,11 \pm 74,22$ пг/мл; $p < 0,05$) порівняно зі

стандартним призначенням рабепразолу в складі ерадикаційного лікування, що в цілому призводило до зменшення клінічних та ендоскопічних ознак хвороби.

5. Призначення рабепразолу або рабепразолу з ребаміпідом у складі антигелікобактерійного лікування дозволяє зменшити вплив прозапальних чинників та сприяє загоєнню ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для лікування пацієнтів з ерозивно-виразковими ураженнями гастродуоденальної зони у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень рекомендовано врахувати не лише результати езофагогастроскопії, а й наявність *H. pylori*-інфекції та стан кислото-пептичної і мукоїдної секреції для подальшої корекції лікувальної тактики.

2. В схеми антигелікобактерійного лікування ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень доцільно призначати рабепразол та ребаміпід згідно настанов Маастрихт-5.

3. З метою пришвидшення епітелізації ерозивно-виразкових дефектів гастродуоденальної зони доцільно включати в стандартні схеми лікування ребаміпід по 100,0 мг тричі на добу впродовж 10 днів.

4. Хворих на хронічне обструктивне захворювання легень слід прицільно обстежувати з метою виявлення *H. pylori*-інфекції та стану гастродуоденальної зони.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Четайкіна АВ, Склярова ОЄ. Вплив куріння на ефективність загоєння пептичної виразки. *Wiadomości Lekarskie* 2014;67(2):273-275. *(Дисертанту належить розробка ідеї та плану дослідження, концепція роботи, ключова роль у зборі даних, статистична обробка результатів, формулювання висновків, підготовка статті до друку).*

2. Мбаркі М, Скляров ЄЯ, Склярова ОЄ, Четайкіна АВ. Рівень лейкотрієну В4 та простагландину Е2 при ерозивно-виразкових ураженнях, пов'язаних і не пов'язаних з уживанням нестероїдних протизапальних препаратів. *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія*. 2015;3:55-60. *(Дисертанту належить розробка ідеї та плану дослідження, концепція роботи, ключова роль у зборі даних, статистична обробка результатів, формулювання висновків, підготовка статті до друку).*

3. Демидова АЛ, Склярова ОЄ, Четайкіна АВ. Ефективність ребаміпіду в комплексному лікуванні хворих на пептичну виразку шлунка і дванадцятипалої кишки. *Львівський клінічний вісник*. 2017;1:38-42. *(Дисертанту належить розробка ідеї та плану дослідження, концепція роботи, ключова роль у зборі даних, статистична обробка результатів, формулювання висновків, підготовка статті до друку).*

4. Склярів ЄЯ, Четаїкіна АВ. Клініко-патогенетичні особливості перебігу ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони у пацієнтів із хронічними обструктивними захворюваннями легень. Буковинський медичний вісник. 2017;21(81):146-148. *(Дисертанту належить розробка ідеї та плану дослідження, концепція роботи, ключова роль у зборі даних, статистична обробка результатів, формулювання висновків, підготовка статті до друку).*

5. Четаїкіна АВ, Склярів ЄЯ. Н. рylori-інфекція у пацієнтів з ХОЗЛ у поєднанні з гастропатіями. Вісник наукових досліджень. 2018;2:11-13. *(Дисертанту належить розробка ідеї та плану дослідження, концепція роботи, ключова роль у зборі даних, статистична обробка результатів, формулювання висновків, підготовка статті до друку).*

6. Chetaikina AV, Sklyarova HY, Shalko IV, Dutka RY. Clinical aspects of gastropathy development in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Wiadomosci Lekarskie. 2018;71(3 pt 2):625-627. *(Дисертанту належить розробка ідеї та плану дослідження, концепція роботи, ключова роль у зборі даних, статистична обробка результатів, формулювання висновків, підготовка статті до друку).*

7. Четаїкіна АВ, Дутка РЯ, Склярів ЄЯ. Рівні TNF- α у хворих з хронічним обструктивним захворюванням легень у поєднанні з гастропатіями після лікування даної коморбідної патології. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2019;1:160-165. *(Дисертанту належить розробка ідеї та плану дослідження, концепція роботи, ключова роль у зборі даних, статистична обробка результатів, формулювання висновків, підготовка статті до друку).*

8. Склярів ЄЯ, Вергун ОМ, Четаїкіна АВ, Вергун АР, винахідники; ЛНМУ, патентовласник. Спосіб лікування виразкової хвороби із застосуванням гастроцитопротекторів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. Патент України № 103803. 2015 gru. 25. *(Дисертанту належить розробка ідеї патенту, концепція дослідження, ключова роль у зборі даних, статистична обробка результатів, оформлення патенту).*

9. Склярів ЄЯ, Вергун АР, Четаїкіна АВ, винахідники; ЛНМУ, патентовласник. Спосіб лікування гастропатій у пацієнтів з хронічним обструктивним запаленням легень. Патент України № 104733. 2016 лют. 10. *(Дисертанту належить розробка ідеї патенту, концепція дослідження, ключова роль у зборі даних, статистична обробка результатів, оформлення патенту).*

10. Склярів ОЄ, Мбаркі М, Четаїкіна АВ. Профілактика гастроентерологічних ускладнень у практиці сімейного лікаря. Матеріали науково-практичної конференції «Проблемні питання педіатричної допомоги в практиці сімейного лікаря в умовах реформування охорони здоров'я. Профілактика, лікування та реабілітація в практиці сімейного лікаря» (Львів, 21-23 квітня 2015 р). 54-55 Тези. *(Дисертанту належить розробка ідеї та плану дослідження, концепція роботи, ключова роль у зборі даних, статистична обробка результатів, формулювання висновків, підготовка тез до друку).*

11. Склярів ЄЯ, Четаїкіна АВ. Серопозитивність *Helicobacter pylori* у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень. Матеріали 1-го міжнародного симпозіуму «Medicine update 2017 SMART LION» (Львів, 5-6 жовтня 2017 р). 22-23 Тези. *(Дисертанту належить розробка ідеї та плану дослідження,*

концепція роботи, ключова роль у зборі даних, статистична обробка результатів, формулювання висновків, підготовка тез до друку).

12. Sklyarov YY, Chetaikina AV. Clinical aspects of gastropathy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. 8th Lviv-Lublin conference of experimental and clinical biochemistry (Lublin, 18-20 september 2017). СВ/Р/5 Тези. *(Дисертанту належить розробка ідеї та плану дослідження, концепція роботи, ключова роль у зборі даних, статистична обробка результатів, формулювання висновків, підготовка тез до друку).*

АНОТАЦІЯ

Четайкіна А.В. Клініко-патогенетичні особливості перебігу ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 - внутрішні хвороби. – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2020.

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукового завдання щодо з'ясування особливостей перебігу ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень та обґрунтовані підходи до лікування. Встановлено, що серед факторів ризику виникнення гастродуоденальної патології у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень поряд з впливом куріння важливе місце займає *H. pylori*-інфекція, а серед ендогенних чинників мають значення високий вміст прозапального цитокіну - туморнекротичного фактора- α та низький вміст фактора захисту – простагландину E2.

Доведений позитивний вплив застосування рабепразолу та ребаміпіду у складі антигелікобактерної терапії ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони у поєднанні з хронічним ерозивним захворюванням легень шляхом зменшення дії прозапальних факторів та ефективнішого загоєння ерозивно-виразкових уражень шлунка і дванадцятипалої кишки.

Ключові слова: ерозивно-виразкові ураження, хронічне обструктивне захворювання легень, *H. pylori*-інфекція, куріння, фактор некрозу пухлин альфа, ендогенний простагландин E2, рабепразол, ребаміпід, об'єм форсованого видиху, життєва ємність легень.

АННОТАЦИЯ

Четайкина А.В. Клинико-патогенетические особенности течения эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – внутренние болезни. – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого МЗ Украины, Львов, 2020.

В диссертации приведено теоретическое обобщение и новое решение научного задания по выяснению особенностей течения эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны в сочетании с хроническим обструктивным

заболеванием легких и обоснованы подходы к лечению. Установлено, что среди факторов риска возникновения гастродуоденальной патологии в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких наряду с влиянием курения важное место занимает *H. pylori*-инфекция, а среди эндогенных факторов имеют значение высокое содержание провоспалительного цитокина туморнекротического фактора- α и низкое содержание фактора защиты - простагландина E2.

Доказано положительное влияние применения рабепразола и ребамипида в составе антигеликобактерной терапии эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких, путем уменьшения действия провоспалительных факторов и эффективного заживления эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки.

Ключевые слова: эрозивно-язвенные поражения, хроническое обструктивное заболевание легких, *H. pylori*-инфекция, курение, фактор некроза опухоли альфа, эндогенный простагландин E2, рабепразол, ребамипид, объем форсированного выдоха, жизненная емкость легких.

ANNOTATION

Chetajkina A.V. Clinical and pathogenetic features of the gastroduodenal erosive-ulcerous lesions for patients with chronic obstructive pulmonary disease. – Qualification scientific work on the rights of manuscripts.

Dissertation for the candidate degree in medical science (doctor of philosophy) in speciality 14.01.02 – Internal Diseases. – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2020.

The dissertation is dedicated to optimization of diagnostics and prognosis of the gastroduodenal erosive-ulcerous lesions course for patients with chronic obstructive pulmonary disease with the aim of choosing the optimal treatment tactics for this comorbidity pathology.

The scientific innovation is in the fact of adding the information about the features of the gastroduodenal erosive and ulcerous lesions course for patients with chronic obstructive pulmonary disease by newly received evidence about the most significant risk factors of this comorbidity, aggression and protection of the stomach and duodenum, as well as the interaction of tumor necrosis factor and prostaglandin E2, what promotes the possibility to clarify the mechanisms of these violations and establishes the relationships between their individual indicators.

Priority is given to the demonstration of negative correlations between FEV₁ ($r = -0,48$; $p < 0,01$) and FVC ($r = -0,47$; $p < 0,01$) and anti-*H. pylori* Ig G, what may indicate the effect of *Helicobacter* infection on the progression of COPD in the comorbidity pathology presence.

The progressive growth of the acid-peptic factor in comparison with the protection factors and the significant increase of total acidity ($p < 0,01$), the pepsin range ($p < 0,01$) and TNF- α ($p < 0,01$) with PGE2 ($p < 0,05$), NANA ($p < 0,05$) decreasing for patients with erosive-ulcer defects in the stomach and duodenum in comparing with control group in patients with COPD has been shown.

The diagnostic significance of the TNF- α and PGE2 determination in patients with COPD in combination with erosive-ulcerative lesions of the gastroduodenal zone was

distinguished, which makes the opportunity to estimate the levels of proinflammatory and protective cytokines for further treatment correction.

Negative correlations were discovered between FEV1 ($r = -0,57$; $p < 0,01$) and FVC ($r = -0,48$; $p < 0,05$) and TNF- α , which may indicate the importance of this proinflammatory cytokine in the onset and progression of COPD in combination with gastroduodenal lesions.

It has been investigated that the inclusion of rabeprazole and rebamipide for the treatment of gastroduodenal erosive-ulcerative lesions for patients with COPD in combination with basic therapy of the main disease has a positive clinical effect, which is confirmed by a decreasing of gastroduodenal pathology clinical manifestation, erosive-ulcer defects healing according the FGDS result and changes in TNF- α and PGE2 range.

The practical value of the results are based on the recommendation of additional criteria for the erosive-ulcerative lesions diagnostics for patients with COPD, consisting of the comprehensive assessment of risk factors, clinical manifestations, spirometry data, FGDS, factors of acid-peptic aggression and protection and measurement the TNF- α and PGE2 level for appropriate correction of the therapy.

It was studied that for patients with COPD, TNF- α levels were significantly higher ($106,16 \pm 6,64$ pg/ml) in comparing with almost healthy subjects ($15,75 \pm 2,74$ pg/ml) ($p < 0,01$).

The appointment of rabeprazole as part of anti-helicobacter therapy for ten days in patients with this comorbidity on the background of COPD baseline therapy has led to a significant decrease in TNF- α to $34,48 \pm 8,99$ pg/ml ($p < 0,01$). Similar changes in the reduction of TNF- α levels to $38,25 \pm 7,78$ pg/ml were observed in the appointment of rabeprazole with rebamipide ($p < 0,01$).

The including of rabeprazole as the part of anti-helicobacter therapy for ten days in patients with this comorbidity on the background of basic therapy of COPD has led to the disappearance of clinical symptoms, healing erosive-ulcer defects, a significant increase in PGE2 to $1329,50 \pm 97,94$ pg/ml ($p < 0,01$) and improvement of the course of this comorbid pathology.

The inclusion of rebamipide with rabeprazole to the above-mentioned treatment of erosive-ulcerative defects in the stomach and duodenum in COPD patients also led to the healing of erosive-ulcer defects, enhanced the clinical course of disease and caused a significant increase in PGE2 to $1380,11 \pm 74,22$ pg/ml ($p < 0,01$).

Consequently, in the occurrence of gastroduodenal erosive-ulcer defects in combination with COPD, a variety of factors play essential role. The development of erosions or ulcers may contribute to the history of smoking, the presence of H.pylori infection, the aggressive properties of the acid-peptic factor and the weakening of the mucous membrane protection in the occurrence of erosions and ulcers. The appointment of rabeprazole or the combination of rabeprazole and rebamipid provides an opportunity to neutralize the aggression factors and to stimulate the protecting ones to the mucous membrane of the stomach and duodenum.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, erosive and ulcerative lesions, H.pylori infection, smoking, tumor necrotic factor alpha, endogenous prostaglandin E2, rabeprazole, rebamipid, forced exhalation volume, lung capacity.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АГТ	- антигелікобактерійна терапія
ДПК	- дванадцятипала кишка
ЕВУ	- ерозивно-виразкові ураження
ЕГДС	- езофагогастродуоденоскопія
ЖЄЛ	- життєва ємність легень
ІПП	- інгібітор протонної помпи
ОФВ ₁	- об'єм форсованого видиху за першу секунду
ОФВ ₁ /ЖЄЛ	- індекс Тіффно
СО	- слизова оболонка
ХОЗЛ	- хронічне обструктивне захворювання легень
<i>H. pylori</i>	- <i>Helicobacter pylori</i>
NANA	- N-ацетилнейрамінові кислоти
PGE ₂	- простагландин E ₂
TNF- α	- туморнекротичний фактор альфа