

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

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

222 «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

Дисертація містить результати власних досліджень.

Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

А.В. Четайкіна

Науковий керівник
Склярів Євген Якович,
доктор медичних наук, професор

Львів - 2020

АНОТАЦІЯ

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

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.02 «Внутрішні хвороби» (222 – Медицина). – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2020.

Ерозивно-виразкові ураження гастродуоденальної зони у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень часто виявляють у пацієнтів з тривалим анамнезом хвороби. Існує все більше доказів того, що коморбідність впливає на результати ефективності лікування хворих та на показники загальної смертності.

Метою дослідження було 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.

Для досягнення поставленої мети використовували наступні методи дослідження: загальноклінічні (анамнез, клінічний перебіг, об'єктивне обстеження), біохімічні (визначення об'єму шлункового вмісту, загальної кислотності, концентрації пепсину та N-ацетилнейрамінових кислот в шлунковому вмісті), імуноферментний аналіз (визначення ендогенного простагландину E2 і туморнекротичного фактора альфа в сироватці крові, антигену *H. pylori* у випорожненнях, а також anti-*H. pylori* IgG), інструментальні (езофагогастродуоденоскопія, спірометрія, внутрішньошлункова рН-метрія).

Згідно дизайну дослідження, на I-му етапі проведене комплексне, динамічне, клінічне та лабораторно-інструментальне обстеження 121 хворого з ерозивно-виразковими ураженнями шлунка і цибулини дванадцятипалої кишки у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. До контрольної групи залучено 20 практично здорових осіб без ознак легеневого та гастродуоденального ураження, без тютюнокуріння в анамнезі.

На II-му етапі визначались особливості перебігу ерозивно-виразкових уражень шлунка і дванадцятипалої кишки у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень, зокрема, клінічні прояви перебігу коморбідного ураження, стан дихальної системи з врахуванням спірометричних показників, стадії хвороби, можливих ускладнень. З боку травної системи оцінювалася роль чинників агресії та захисту, *H. pylori*-інфекції, проводився аналіз розподілу ерозій та виразок за критеріями F.L. Lanza при проведенні езофагогастродуоденоскопії, вивчався стан кислотопродукувальної функції шлунка, вмісту пепсину та N-ацетилнейрамінових кислот.

На III-му етапі дослідження визначалась роль фактора некрозу пухлин α та простагландину E2 у виникненні ерозивно-виразкових дефектів слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки та зміни цих показників при застосуванні рабепразолу і комбінації рабепразолу з ребаміпідом у складі ерадикаційної терапії. Обстежено 53 хворих з гастродуоденальним ураженням у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. Групу порівняння склали 21 пацієнт, які шляхом сліпої вибірки були відібрані з першого етапу; у групу контролю увійшли 14 практично здорових осіб.

Аналіз результатів дослідження дозволив встановити, що ерозивно-виразкові ураження гастродуоденальної зони у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень найчастіше знаходили в осіб чоловічої статі (66,12 %) з середнім віком $52,29 \pm 0,97$ років, з тривалістю основної хвороби більше 20 років та стажем тютюнокуріння більше 20

пачко/років ($23,89 \pm 1,11$ пачко/років). У всіх пацієнтів встановлено діагноз хронічного обструктивного захворювання легень 2-3 стадії, дихальна недостатність II-III ступеня, що підтверджувалося наявністю задишки за шкалою mMRC – $1,76 \pm 0,08$ балів. Показники спірометрії у пацієнтів з даним коморбідним ураженням згідно критеріїв Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD) 2018, відповідали 2-3 стадії з середніми значеннями об'єму форсованого видиху за першу секунду $49,87 \pm 0,99$ % та життєвої ємності легень $58,27 \pm 1,13$ %. Виявлення негативних кореляцій між стажом куріння та об'ємом форсованого видиху за першу секунду ($r = -0,38$; $p < 0,01$) і життєвою ємністю легень ($r = -0,28$; $p < 0,01$) дало змогу підтвердити загальні уявлення щодо тютюнокуріння, як предиктора ризику хронічного обструктивного захворювання легень.

Враховуючи наявність ерозивно-виразкових уражень в обстежених пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень, оцінювався взаємозв'язок між показниками спірометрії та вмістом anti-H. pylori IgG. В цілому для всіх пацієнтів виявлені негативні кореляційні взаємозв'язки між anti-H. pylori IgG та об'ємом форсованого видиху за першу секунду ($r = -0,48$; $p < 0,01$) і життєвою ємністю легень ($r = -0,47$; $p < 0,01$).

Отже, проведені дослідження свідчать про те, що на виникнення цієї коморбідності можуть впливати такі чинники ризику як тютюнокуріння та гелікобактерійна інфекція.

Ерозивно-виразкові ураження гастродуоденальної зони у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень клінічно характеризувались малосимптомним перебігом (73,5 %), незначно вираженим больовим (26,4 %) та диспепсичним синдромами.

Ендоскопічно в шлунку і цибулині дванадцятипалої кишки знаходили різноманітні дефекти слизової оболонки. В цілому, за критеріями F.L. Lanza, найчастіше визначався 2-й ступінь (23,2 %) ерозивного ураження слизової оболонки шлунка чи дванадцятипалої

кишки, а також виявляли виразкові дефекти 5-го ступеня (43,8 %) ураження.

Важливим розділом цього дослідження було визначення чинників агресії та захисту у шлунковому вмісті в пацієнтів з ерозивно-виразковими дефектами гастродуоденальної зони у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. Основну увагу приділяли визначенню *H. pylori*-інфекції, внутрішньошлунковій рН-метрії, показникам загальної кислотності, вмісту пепсину та маркера мукоїдної секреції N-ацетилнейрамінових кислот в шлунковому вмісті.

Результати дослідження показали достовірне збільшення anti-*H. pylori* IgG у пацієнтів з ерозивно-виразковими ураженнями у порівнянні з контролем ($p < 0,01$).

За результатами рН-метрії встановлено достовірне зниження внутрішньошлункового рН як в групі пацієнтів з наявністю ерозій, так і більш виражені зміни у групі осіб з виразковими дефектами та хронічним обструктивним захворюванням легень ($p < 0,05$).

Аналіз показників кислотопродукувальної функції шлунка показав достовірне підвищення загальної кислотності ($p < 0,01$) і концентрації пепсину у порівнянні з контролем ($p < 0,01$). Разом з тим, встановлено вірогідне підвищення загальної кислотності ($p < 0,05$) та концентрації пепсину ($p < 0,01$) при порівнянні цих показників у пацієнтів з ерозивними ураженнями слизової оболонки та за наявності виразок.

У хворих з виразковими дефектами спостерігалось достовірне зниження вмісту N-ацетилнейрамінових кислот шлункового соку у порівнянні з особами, у яких знаходили ерозії ($p < 0,01$).

Вміст фактора некрозу пухлин α та простагландину E2 визначали у відповідності із поставленими завданнями у практично здорових осіб, у пацієнтів з ерозивно-виразковими ураженнями гастродуоденальної зони та хронічним обструктивним захворюванням легень, які лікувалися з приводу легеневої патології, а також у хворих з таким самим коморбідним ураженням, яким до базового лікування хронічного обструктивного

захворювання легень додавали антигелікобактерну терапію з рабепразолом або рабепразолом з ребаміпідом.

Встановлено, що у пацієнтів з ерозивно-виразковими ураженнями гастродуоденальної зони та хронічним обструктивним захворюванням легень концентрація фактора некрозу пухлин α виявилася достовірно вищою ($106,16 \pm 6,64$ пг/мл) у порівнянні з практично здоровими особами ($15,75 \pm 2,74$ пг/мл; $p < 0,01$).

Призначення рабепразолу у складі антигелікобактерійного лікування впродовж десяти днів пацієнтам з ерозивно-виразковим ураженням гастродуоденальної зони у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень на тлі базисного лікування хронічного обструктивного захворювання легень призвело до достовірного зменшення концентрації фактора некрозу пухлин α до $34,48 \pm 8,99$ пг/мл ($p < 0,01$). Аналогічні зміни у зниженні вмісту фактора некрозу пухлин α до $38,25 \pm 7,78$ пг/мл спостерігалися після лікування рабепразолом з ребаміпідом ($p < 0,01$).

Встановлено достовірне зниження концентрації простагландину E2 у пацієнтів з гастродуоденальним ураженням у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень у порівнянні з контролем.

Виявлено, що у практично здорових осіб вміст простагландину E2 був достовірно вищим і становив $1135,95 \pm 70,51$ пг/мл, ніж у пацієнтів з ерозивно-виразковими ураженнями гастродуоденальної зони та хронічним обструктивним захворюванням легень – $832,38 \pm 29,60$ пг/мл ($p < 0,01$).

Застосування рабепразолу у складі антигелікобактерійного лікування впродовж десяти днів хворим з ерозивно-виразковим ураженням гастродуоденальної зони у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень на тлі базисного лікування хронічного обструктивного захворювання легень призвело до зникнення клінічної симптоматики, загоєння ерозивно-виразкових дефектів і достовірного зростання концентрації простагландину E2 до $1329,50 \pm 97,94$ пг/мл ($p < 0,01$) та покращення перебігу цього коморбідного ураження.

Включення ребаміпіду з рабепразолом до вищезазначеного лікування ерозивно-виразкових дефектів шлунка і дванадцятипалої кишки у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень також сприяло загоєнню ерозивно-виразкових дефектів, покращенню клінічного перебігу і достовірному збільшенню вмісту простагландину E2 до $1380,11 \pm 74,22$ пг/мл ($p < 0,01$).

Отже, у виникненні ерозивно-виразкових дефектів гастродуоденальної зони у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень відіграють різноманітні чинники. Наявність основного захворювання – хронічного обструктивного захворювання легень – привертає найбільшу увагу практикуючих лікарів у зв'язку з незначною симптоматикою з боку травного каналу. Виникненню ерозій чи виразок може сприяти стаж куріння, наявність H. pylori-інфекції, посилення агресивних властивостей кислотно-пептичних чинників та послаблення захисту слизової оболонки за наявності ерозій та виразок. Призначення рабепразолу або комбінації рабепразолу з ребаміпідом дає можливість нівелювати чинники агресії та стимулювати чинники захисту слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки.

Наукова новизна дослідження полягає в тому, що доповнено відомості про особливості перебігу ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень на підставі отриманих нових наукових даних щодо найбільш значущих чинників ризику даного коморбідного ураження, чинників агресії та захисту шлунка і дванадцятипалої кишки, а також взаємодії фактора некрозу пухлин α та простагландину E2, що дозволило уточнити механізми цих порушень і встановити взаємозв'язки між окремими показниками.

Пріоритетними є результати встановлення негативних корелятивних взаємозв'язків між показниками об'єму форсованого видиху за першу секунду та anti-H. pylori IgG ($r = -0,48$; $p < 0,01$), життєвою ємністю легень і anti-H. pylori IgG ($r = -0,47$; $p < 0,01$), що може свідчити про вплив

гелікобактерійної інфекції у наростанні тяжкості хронічного обструктивного захворювання легень за наявності коморбідного ураження.

Встановлено зростання кислото-пептичного фактора у порівнянні з чинниками захисту та достовірне підвищення показників загальної кислотності ($p < 0,01$), вмісту пепсину ($p < 0,01$) та фактора некрозу пухлин α ($p < 0,01$) з одночасним зниженням показників захисту – простагландину E2 ($p < 0,05$), N-ацетилнейрамінових кислот ($p < 0,05$) за наявності ерозивно-виразкових дефектів в шлунку і дванадцятипалій кишці у порівнянні з контролем у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень.

Доведено діагностичну значимість визначення фактора некрозу пухлин α та простагландину E2 у пацієнтів з коморбідним перебігом ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони та хронічним обструктивним захворюванням легень, що дає можливість оцінити вміст прозапальних та захисних цитокінів для подальшої корекції лікування.

Виявлені негативні кореляційні зв'язки між об'ємом форсованого видиху за першу секунду ($r = -0,57$; $p < 0,01$) та життєвою ємністю легень ($r = -0,48$; $p < 0,05$) і фактором некрозу пухлин α , що може свідчити про важливе значення цього прозапального цитокіну у виникненні та перебігу хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні з гастродуоденальними ураженнями.

Доведено, що застосування рабепразолу та ребаміпіду у складі ерадикаційної терапії ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень при проведенні базової терапії основного захворювання має позитивний лікувальний ефект, що підтверджується зменшенням клінічних проявів гастродуоденального ураження, загоєнням ерозивно-виразкових дефектів згідно з результатами контрольної езофагогастродуоденоскопії та змінами показників фактора некрозу пухлин α та простагландину E2.

Практичне значення отриманих результатів полягає в тому, що запропоновані додаткові критерії діагностики ерозивно-виразкових уражень у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень, які

полягають у комплексній оцінці чинників ризику, клінічних проявів, значень чинників кислото-пептичної агресії та захисту, визначенні вмісту фактора некрозу пухлин α та простагландину E2, показників спірометрії, езофагогастроуденоскопії для відповідної корекції лікування.

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.

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 scientific degree of Candidate of Medical Sciences (Doctor of Philosophy) in speciality 14.01.02 «Internal Diseases» (222 – Medicine). – 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 measurment the TNF- α and PGE2 level for appropriate correction of the therapy.

The aim of the study was to increase the effectiveness of diagnosis and treatment of gastroduodenal erosive ulcerative lesions in combination with COPD taking to the account clinical and pathogenetic characteristics of this combined pathology duration and its therapy by rabeprazole and rebamipid.

To achieve this goal, the following methods of investigation were used: general clinical (anamnesis, clinical course, objective examination), instrumental (fibrogastroduodenoscopy, spirometry, externally gastric pH-metry), biochemical (determination of gastric content, total acidity, pepsin concentration and N-acetylneuraminic acids in the gastric contents), immunoassay (determination of endogenous prostaglandin E2 and tumor necrosis factor alpha in serum, H.pylori antigen in feces, as well as H. pylori IgG).

Complex, dynamic, clinical and laboratory-instrumental examination of 121 patients with erosive-ulcer lesions in combination with COPD has been performed. The control group involves 20 almost healthy individuals.

According to the design of the study, in the first stage, the features of the course of erosive and ulcerative lesions in stomach and duodenum for patients with COPD were determined, in particular, clinical manifestations of the combined pathology duration, the respiratory system status, including spirometric parameters, the stage of the disease and possible complications.

Regarding the digestive system, the role of aggression and protection factors, H.pylori infection, FGDS results, erosions and ulcers analysis according to the Lanz criteria, the stomach acid-producing function, the level of pepsin and N-acetylneuramine acids were studied. At this stage, 68 patients were examined.

At the second stage of the study, the role of TNF- α and PGE2 in the development of erosive-ulcerative defects in the mucous membrane of the stomach and duodenum, and changes of these parameters, when administering PPI rabeprazole and the combination of rabeprazole and rebamipid, were determined. 74 patients with COPD in combination with gastroduodenal pathology and 14 almost healthy persons were examined.

The analysis of the study results made it possible to demonstrate that the gastroduodenal erosive-ulcerative lesions in patients with COPD were mostly

found in males (66,12 %) with an average age of $52,29 \pm 0,97$ years, with a duration of major disease more than 20 years and smoking more than 20 bucks/years ($23,89 \pm 1,11$ bucks/years). All patients had a diagnosis of COPD 2-3 stages, respiratory failure II-III degree, which was confirmed by dyspnea on the scale of mMRC – $1,76 \pm 0,08$. Spirometry parameters in patients with this comorbidity according to the GOLD-2018 criteria corresponded to 2-3 stages of the disease with mean values of FEV₁ $49,87 \pm 0,99$ % and FVC $58,27 \pm 1,13$ %. Detection of negative correlations between the experience of smoking and FEV₁ ($r = -0,38$; $p < 0,01$) and FVC ($r = -0,28$; $p < 0,01$) allowed to confirm the general point to smoking as a risk factor for COPD.

Taking into account the presence of erosive and ulcerative lesions in patients with COPD, the relationship between spirometry data and H.pylori IgG levels was evaluated. In general, for all patients, negative correlation relationship was detected between anti-H.pylori IgG and FEV₁ ($r = -0,48$; $p < 0,01$) and FVC ($r = -0,47$; $p < 0,01$).

Consequently, study demonstrated that such risk factors as smoking and Helicobacter infection may influence on this comorbidity emergence.

Erosive-ulcerous lesions of the gastroduodenal zone for patients with COPD were clinically characterized by low-asymptomatic course (73,5 %), weak intensity pain syndrome (45,3 %), discomfort in the epigastrium, dyspepsia syndrome.

During the FGDS, a variety of defects was found in the mucous membrane of the stomach and the bulbous part of duodenum. Obviously, according to the Lanz criteria, 2 degrees (23,2 %) of erosive lesion in the stomach or duodenal ulcer were determined mostly, and the ulcer defects of the 5th degree (43,8 %) in the examined patients with this combined pathology were determined.

An important part of this study was to measure the aggression and protection factors in the gastric content of patients with COPD in combination with gastroduodenal erosive-ulcer defects. The main attention was paid to the definition of H.pylori infection, intragastric pH-metry, determination of total

acidity, pepsin content and marker of mucoid secretion of N-acetylneuramic acids in the gastric contents.

The results of the study showed a significant increase in anti-H. pylori IgG in patients with erosive-ulcerative lesions compared to control group ($p<0,01$).

According to the results of pH-monitoring, a decreasing of intragastric pH was observed in the group of patients with erosions ($p<0,05$) in comparison with control group, and more significant changes in the group of COPD and ulcerative defects ($p<0,01$).

During the analysis of acid-producing function of the stomach the significant increase of total acidity ($p<0,01$) and pepsin content compared to control ($p<0,01$) was checked. However, a significant rising of total acidity ($p<0,05$) and pepsin content ($p<0,01$) was established while comparing these markers in patients with erosive lesions of the mucous membrane and in patients with ulcers. Moreover, in patients with ulcerative defects, there was a significant decrease in NANA range, in contrast of those who had erosions ($p<0,01$).

TNF- α and PGE2 levels were determined in accordance with the tasks in almost healthy subjects, in patients with COPD and erosive-ulcerative lesions of the gastroduodenal area who have been treated from pulmonary pathology, as well as in patients with this comorbidity, which have got additionally to the COPD treatment the rabeprazole or rabeprazole with rebamipide combination.

It was studied that for patients with COPD, TNF- α levels were significantly higher ($106,16\pm6,64$ pg/ml) in comparing with almost healthy subjects ($15,75\pm2,74$ 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 $34,48\pm8,99$ pg/ml ($p<0,01$). Similar changes in the reduction of TNF- α levels to $38,25\pm7,78$ pg/ml were observed in the appointment of rabeprazole with rebamipide ($p<0,01$).

A significant decrease in PGE2 levels for patients with COPD and gastroduodenal pathology was checked in comparing to the control group.

It was found that in almost healthy subjects PGE2 content was significantly higher and was $1135,95 \pm 70,51$ pg/ml than in patients with COPD and gastroduodenal pathology – $832,38 \pm 29,60$ pg/ml ($p < 0,01$).

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 presence of the underlying disease - COPD - attracts the greatest attention of practitioners due to insignificant symptoms from the digestive canal. 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: erosive and ulcerative lesions, chronic obstructive pulmonary disease, H.pylori infection, smoking, tumor necrotic factor alpha, endogenous prostaglandin E2, rabeprazole, rebamipid, forced exhalation volume, lung capacity.

Список публікацій здобувача за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Четайкіна АВ, Склярова ОЄ. Вплив куріння на ефективність загоєння пептичної виразки. *Wiadomości Lekarskie* 2014;67(2):273-275.
2. 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.
3. Скляров ЄЯ, Четайкіна 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.
4. Четайкіна АВ, Скляров ЄЯ. Н. руйогі-інфекція у пацієнтів з ХОЗЛ у поєднанні з гастропатіями. *Вісник наукових досліджень*. 2018;2:11-13.
5. Chetaikina AV, Sklyarova NY, 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.
6. Четайкіна АВ, Дутка РЯ, Скляров 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.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

7. Склярова ОЄ, Мбаркі М, Четайкіна 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.

8. Склярів ЄЯ, Четайкіна 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.

9. 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). CB/P/5 Тези.

Наукові праці, які додатково відображають
наукові результати дисертації

10. Мбаркі М, Склярів 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.

11. Склярів ЄЯ, Вергун АР, Четайкіна АВ, винахідники; ЛНМУ, патентовласник. Спосіб лікування гастропатій у пацієнтів з хронічним обструктивним запаленням легень. Патент України № 104733. 2016 лют. 10.

12. Склярів ЄЯ, Вергун ОМ, Четайкіна АВ, Вергун АР, винахідники; ЛНМУ, патентовласник. Спосіб лікування виразкової хвороби із застосуванням гастроцитопротекторів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. Патент України № 103803. 2015 гру. 25.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	19
ВСТУП.....	21
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЕТІОЛОГІЮ, ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКУ І КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ЕРОЗИВНО-ВИРАЗКОВИХ УРАЖЕНЬ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ.....	29
1.1 Етіологія та патогенез ерозивно-виразкових уражень шлунка та дванадцятипалої кишки.....	29
1.2 Чинники ризику виникнення коморбідних уражень органів травної і дихальної систем.....	39
1.3 Коморбідний перебіг ерозивно-виразкових уражень шлунка та дванадцятипалої кишки у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень.....	49
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	57
2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих.....	57
2.2 Дизайн дослідження.....	59
2.3 Методи дослідження.....	60
2.3.1 Клінічні методи дослідження.....	60
2.3.2 Дослідження секреторної функції шлунка.....	61
2.3.3 Діагностика ерозивно-виразкових уражень гастроудоденальної зони.....	64
2.3.4 Діагностика ХОЗЛ.....	64
2.3.5 Імунологічні методи дослідження.....	66
2.3.6 Статистичні методи дослідження.....	72
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ЕРОЗИВНО-ВИРАЗКОВИХ УРАЖЕНЬ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ У ПОЄДНАННІ З ХОЗЛ.....	74
3.1 Клінічна характеристика хворих з ерозивно-виразковими ураженнями гастроудоденальної зони у поєднанні з ХОЗЛ.....	74

3.2 Роль чинників агресії та захисту в розвитку ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони у хворих з ХОЗЛ.....	85
3.3 Н. рylori-інфекція у пацієнтів з ерозивно-виразковими ураженнями гастродуоденальної зони у поєднанні з ХОЗЛ.....	93
РОЗДІЛ 4. ВМІСТ TNF- α та PGE2 ЗА НАЯВНОСТІ ЕРОЗИВНО-ВИРАЗКОВИХ УРАЖЕНЬ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ У ПАЦІЄНТІВ З ХОЗЛ.....	99
4.1 Вміст TNF- α за наявності ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони у пацієнтів з ХОЗЛ після АГТ з рабепразолом або рабепразолом з ребаміпідом.....	103
4.2 Вміст PGE2 за наявності ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони у пацієнтів з ХОЗЛ після АГТ з рабепразолом або рабепразолом з ребаміпідом.....	110
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	119
ВИСНОВКИ.....	131
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	133
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	134
ДОДАТКИ.....	160

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГТ	– антигелікобактерійна терапія
БА	– бронхіальна астма
ВХ	– виразкова хвороба
ГЕРХ	– гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба
ДГР	– дуоденогастральний рефлюкс
ДПК	– дванадцятипала кишка
ЕВД	– ерозивно-виразковий дефект
ЕВУ	– ерозивно-виразкові ураження
ЕГДС	– езофогогастродуоденоскопія
ЕФР	– епідермальний фактор росту
ЖЄЛ	– життєва ємність легень
ІПП	– інгібітори протонної помпи
МОШ ₂₅	– максимальна об'ємна швидкість повітря на рівні видиху
25 % форсованої життєвої ємності легень	
МОШ ₅₀	– максимальна об'ємна швидкість повітря на рівні видиху
50 % форсованої життєвої ємності легень	
МОШ ₇₅	– максимальна об'ємна швидкість повітря на рівні видиху
75 % форсованої життєвої ємності легень	
НАДФН ⁺	– нікотинамідаденіндинуклеотид-фосфат
НПЗП	– нестероїдні протизапальні препарати
ОФВ ₁	– об'єм форсованого видиху за першу секунду
ПВ	– пептична виразка
СО	– слизова оболонка
ЦОГ-1	– циклооксигеназа-1
ЦОГ-2	– циклооксигеназа-2
ЕГДС	– езофагогастродуоденоскопія
ФЖЄЛ	– форсована життєва ємність легень
ХОЗЛ	– хронічне обструктивне захворювання легень
цАМФ	– циклічний аденозинмонофосфат
ШИК-реакція	– реакція на полісахариди

Anti-H.pylori IgG – антитіла класу IgG до *Helicobacter pylori*

CO₂ – оксид вуглецю

COPD – Chronic obstructive pulmonary disease

CRP – С-реактивний протеїн

FEV₁ – об'єм форсованого видиху

FVC – життєва ємність легень

FGDS - фіброгастродуоденоскопія

GOLD – Global Initiative for the Chronic Obstructive Lung Disease

H⁺/K⁺АТФаза – воднево-калієва аденозинтрифосфатаза

HCl – хлористоводнева кислота

H. pylori – *Helicobacter pylori*

IL – інтерлейкін

LTB₄ – лейкотрієн B₄

MALT – Mucosa-Associated Lymphoid Tissue

NANA – N-ацетилнейрамінові кислоти

NSB – неспецифічне сполучення

PGE₂ – простагландин E₂

SOCS1 – супресор цитокінової сигналізації

Th-1 – Т-хелпери 1

TNF- α – фактор некрозу пухлин α

ВСТУП

Актуальність теми

Ерозивно-виразкові ураження (ЕВУ) гастродуоденальної зони у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) часто знаходять у хворих з тривалим анамнезом хвороби [1, 2]. 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 [3, 4, 5]. Вважають, що в даному випадку необхідно застосовувати комплексний підхід до лікування ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони та супутніх хвороб [6].

Негативний перебіг хвороби з часом призводить до екстрапульмональних ускладнень ХОЗЛ, серед яких важливе значення мають серцево-судинні, ниркові, кістково-мязові та хвороби травної системи [7, 8, 9].

Ерозивно-виразкові ураження гастродуоденальної зони є одним з позалегеневих проявів ХОЗЛ, які діагностують у хворих з тривалим анамнезом хвороби [10, 11, 12]. Зважаючи на те, що шлунок та легені тісно взаємопов'язані анатомічно та функціонально, наявність ЕВУ гастродуоденальної зони є частим видом позалегеневої вісцеральної патології у поєднанні з ХОЗЛ, що ускладнює його перебіг [13, 14, 15].

Відмічається зростання частоти виразок шлунка та дванадцятипалої кишки в міру обтяження ХОЗЛ, причому питома частка цих уражень зростає від 16,2 % у першій стадії ХОЗЛ до 56,2 % за тяжкого його перебігу [16, 17, 18].

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

Серед патогенетичних механізмів, що сприяють появі ерозій та виразок за наявності ХОЗЛ, вказують на філогенетичні особливості розвитку дихальної і травної систем, що створює умови для високої частоти одночасних уражень цих органів [19, 20, 21, 22].

Серед чинників ризику важливу роль у виникненні коморбідного ураження відіграє 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 [23].

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 гелікобактерійної інфекції. За результатами 9 проспективних досліджень в Pubmed, Embase, Ovid, Google Scholar та CNKJ, простежується взаємозв'язок між *Helicobacter (H.) pylori*-інфекцією та виникненням ХОЗЛ, що необхідно враховувати при розгляді механізмів взаємообтяження цих хвороб [24].

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 легеневому, так і в системному запаленні, але це питання вимагає уточнення [25].

Запальний процес за наявності ХОЗЛ не обмежується лише легеньми. Перш за все, при високих значеннях вмісту TNF- α відбувається ефект розпилення запального цитокіну «overspill» на інші органи та системи [26]. Підвищення вмісту TNF- α корелює з тяжкістю перебігу ХОЗЛ та спричиняє виникнення системної коморбідності, асоційованої з ХОЗЛ [27].

З іншого боку, недостатньо з'ясоване питання взаємодії прозапального цитокіну TNF- α із захисним чинником простагландином E2 (PGE2) при цьому коморбідному ураженні.

Дотепер також немає єдиної думки щодо оптимального патогенетичного лікування за наявності вказаних синтропічних коморбідних уражень [25, 28, 29].

Згідно положень Маастрихт-5 (2017), запропонована стандартна схема лікування Н. pylori-асоційованої пептичної виразки, яка передбачає призначення інгібітора протонної помпи (ІПП) та двох антибіотиків [30]. Однак у нормативних документах з ведення пацієнтів з наявністю Н. pylori-інфекції (Маастрихт-5) відсутні рекомендації щодо лікування хворих з ерозивно-виразковими ураженнями 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 анамнезом ХОЗЛ змушена приймати інгаляційні або пероральні кортикостероїди, які поступово розчиняють покривно-епітеліальний слиз шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК), що сприяє виникненню ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони, залишається актуальним питання щодо включення до традиційних схем лікування препаратів з гастроцитопротекторною дією [14].

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 в 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, концентрації пепсину та N-ацетилнейрамінових кислот (NANA) в шлунковому вмісті), імуноферментні (визначення ендогенного 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 ендогенних 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 протизапальні чинники захисту, що призводить до достовірного підвищення кислотності, збільшення 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 ЕБУ 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.

Впровадження в практику результатів дослідження. 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.

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 ризику, 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.

Разом із науковим керівником вибрані мета, завдання, об'єм і методи дослідження, сформульовано висновки і практичні рекомендації.

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 кандидатської 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, основний текст містить 113 сторінок. Робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, двох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Дисертація ілюстрована 14 таблицями та 28 рисунками. Показчик літератури налічує 249 джерел (70 кирилицею і 179 латиницею).

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЕТІОЛОГІЮ, ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКУ І КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ЕРОЗИВНО-ВИРАЗКОВИХ УРАЖЕНЬ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ

1.1 Етіологія та патогенез ерозивно-виразкових уражень шлунка та дванадцятипалої кишки

З погляду сучасної точки зору, патогенез пептичної виразки (ПВ) – це складний патологічний процес, в основі якого лежить запальна реакція організму з формуванням локального ураження СО верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і, як наслідок, – порушення рівноваги між факторами агресії та захисту [31, 32].

У патогенезі виразкоутворення лежить порушення рівноваги між факторами агресії (посилення синтезу хлористоводневої кислоти (HCl), пепсиногену і пепсину, порушення гастродуоденальної моторики, наявність дуоденогастрального рефлюксу) та здатністю протидіяти їм факторам захисту (вроджена стійкість СО до дії агресивних факторів, продукція в'язкого слизу та бікарбонатів, активна регенерація СО, адекватний кровоплин у стінці шлунка, нормальний вміст простагландинів в СО, імунний захист) [33, 34, 35].

Кислотно-пептичний фактор є найважливішим у механізмах виникнення ПВ [31]. Секрецію HCl стимулює гастрин, який продукують G-клітини, ацетилхолін через блукаючий нерв, а також гістамін, що продукують ентерохромафіноподібні клітини СО шлунка [31, 36]. Гастрин і ацетилхолін активують специфічні рецептори, асоційовані з системою Ca-залежної протеїнкінази II, що призводить до стимуляції протонної помпи і вивільнення H^+ -іонів до просвіту шлунка [23, 31]. Гістамін стимулює продукцію HCl через систему цАМФ [37].

Окрім HCl, іншим компонентом кислотно-пептичного фактора є протеолітичний фермент - пепсин, що продукується головними клітинами СО дна шлунка у вигляді неактивного проферменту – пепсиногену [37]. Вважають, що пепсин не є первинним ушкоджуючим фактором, а здійснює несприятливу дію на попередньо ушкоджену HCl слизову оболонку [32, 36]. Виразці ДПК притаманна схильність до гіперхлоргідрії та гіперсекреції, що носить безперервний характер. За наявності виразки в тілі шлунка показники кислотності в середньому не виходять за межі норми і лише в окремих випадках помірно підвищені [32, 38]. Виявлення у пацієнта ахлоргідрії може вказувати на малігнізацію [31, 32, 36].

Особлива роль у патогенезі ПВ належить *H. pylori* [36, 39]. Цей збудник виявляють у 80 % практично здорових людей, однак частіше (> 95 %) його виявляють за наявності *H. pylori*-асоційованих гастродуоденальних хвороб [40].

З часу відкриття J. Warren та B. Marshall у 1983 році *H. pylori* і доведення її ролі у виникненні ПВ головна увага зосереджена на вивченні властивостей цього мікроорганізму та профілактиці *H. pylori* – асоційованих гастродуоденальних хвороб [30,31,32].

Раніше вважали, що у порожнині шлунка, у зв'язку із бактерицидними властивостями кислого шлункового соку, тривала персистенція бактерій неможлива. Однак, завдяки невеликим розмірам геному та унікальній здатності до мутацій *H. pylori* зуміла адаптуватися в різко кислому середовищі шлунка та зайняти вільну екологічну нішу [36, 38, 39]. В наш час відома здатність *H. pylori* до швидких мутацій у несприятливих умовах; існують різні фенотипи *H. pylori* з різним набором антигенних властивостей; наявність мутацій з утворенням великої частоти рекомбінацій [31, 32].

Як відомо, *H. pylori* представляють собою грамнегативні спіралевидні бактерії, які пересуваються в шлунковому слизу за допомогою джгутиків. Важливим є те, що *H. pylori* – це неінвазивна бактерія і її можна виявити на

зовнішній мембрані поверхневого епітелію, у товщі нерозчинного слизу, а також у міжклітинному просторі [32, 36, 37].

До чинників колонізації і персистенції в СО шлунка відносяться: рухливість [41]; адгезія до базальної мембрани епітеліоцитів, що сприяє інвазії та персистуванню з подальшим виникненням запалення і використанням поверхні епітеліоцитів для реплікації гелікобактеру [31,32]; здатність викликати локальне підвищення рН навколо *H. pylori* шляхом розщеплення сечовини на аміак та H_2CO_3 , що захищає мікроорганізм від бактерицидної дії кислого середовища шлунка [31, 36, 42]; мікроаерофілія; здатність до утворення кокових форм, стійких до коливань рН і антибіотиків; здатність пригнічувати фагоцитоз [31]. *H. pylori* може виділяти протеазу, фосфоліпази і цитотоксини, уражати поверхневий епітелій, руйнувати слизовий бар'єр, чим створювати умови для протеолізу СО [32]. Встановлено, що *cag A*-протеїн є маркером вірулентності *H. pylori* і зустрічається у 59,0 – 91,0 % хворих на ПВ [43].

Вважають, що ген *cag A* детермінує ступінь запального процесу в СО шлунка та збільшує ризик виникнення ПВ. Встановлена здатність цього білка впливати на структуру та диференціювання епітеліальних клітин [31]. Ген *cag A* впливає на проліферацію, адгезію та цитоскелетну організацію епітеліоцитів шлунка за допомогою рецептора тирозинкінази [44, 45]. Крім цього, *cag A* порушує цілісність апікальних сполучних комплексів, що призводить до втрати полярності епітелію, порушення диференціації клітин та виникнення кишкової метаплазії [46, 47]. Ген *cag A* також спричиняє міграцію лейкоцитів і місцеву запальну реакцію [31, 44, 45].

До сьогодні ідентифіковані три генетичних маркери *H. pylori* – це гени *cag A*, *vac A* та *ice A*. Ген *vac A* (вакуольний) має алелі *s1*, *s2*, *m1* та *m2* [31]. Продукує вакуольний цитотоксин, особливо у випадках, коли його штами мають змішаний набір генів – *s1/m1*. Ген *ice A* продукується у двох підтипах: *ice A1* та *ice A2* – в цілому, вони сприяють адгезії до епітеліоцитів [31, 45, 46].

Активне запалення антрального відділу шлунка призводить до посилення моторики і скидання кислого шлункового вмісту в ДПК [31, 36]. Закислення середовища дуоденальної зони супроводжується виникненням в ній островців шлункової метаплазії, в котрих може колонізуватися *H. pylori* [48]. Далі поширюється активне запалення шлунка і дванадцятипалої кишки з подальшим руйнуванням СО і виникненням виразкових дефектів [31].

Більшість людей, які інфіковані *H. pylori*, впродовж усього життя залишаються здоровими бактеріоносіями – приблизно 70,0 %. Тільки у 30,0 % інфікованих *H. pylori* виникають *H. pylori*-асоційовані гастродуоденальні хвороби, а саме, антральний неатрофічний хронічний гастрит, рідше – ПВ, у 1,0 % - рак шлунка та MALT-лімфома низького ступеня злоякісності [31,32,36]. Як вважають, *H. pylori* відносять до рідких «повільних інфекцій», які проявляють свої патогенні властивості через 3-5, чи 10 років після інфікування [37, 38, 40].

В цілому, залежно від обставин, *H. pylori* може себе вести як коменсали чи симбіонти, а в інших випадках може проявляти свої патогенні властивості [32].

Разом з тим, інфекційна теорія виникнення ПВ і надалі не в стані відповісти на низку питань:

- Чому за наявності ПВ виникають, як правило, поодинокі виразкові дефекти?
- Чому загоюється виразка, незважаючи на продовження контамінації *H. pylori* із СО шлунка чи ДПК?
- Яким чином одна й та сама бактерія здатна викликати настільки різноманітні хвороби, як хронічний гастрит, ПВ, рак шлунка чи MALT-лімфома?
- Як пояснити спонтанну циклічну еволюцію: рецидив – ремісія – знову рецидив ПВ?
- Які чинники визначають можливість виникнення *H. pylori*-асоційованих хвороб?

Тому виникає питання, яким чином з'явилися вірулентні штами *H. pylori* та яке їх походження?

Чи зумовлено дією чинників зовнішнього середовища, чи є результатом мутацій під впливом антибіотикотерапії? До сьогодні запропонований вже п'ятий консенсус (Маастрихт-5) з ерадикації *H. pylori*, однак ерадикації у 80,0 % досягти дуже складно [30]. У короткі строки *H. pylori* набули вторинну резистентність до дії більшості використаних антибіотиків, хоча кількість *H. pylori* з факторами вірулентності почала зростати [35, 38]. Згідно клінічних спостережень, *H. pylori*-асоційовані та *H. pylori*-негативні форми ПВ практично однакові, однак результати лікування *H. pylori*-незалежних форм ПВ гірші, особливо, коли згідно із Маастрихт-5 проводять стандартну терапію із включенням кларитроміцину та амоксициліну, які за наявності негативних виразок застосовувати немає потреби [30].

Деякі автори стверджують, що за наявності *H. pylori*-негативних виразок більш короткий виразковий анамнез, старший вік, погане загоєння виразкових дефектів та більш високий ризик виникнення кровотеч [13, 31, 33, 36].

Як відомо, *H. pylori* колонізують антральний відділ шлунка, що призводить до виникнення антрального неатрофічного гастриту, який з часом трансформується в атрофічний *H. pylori*-асоційований гастрит (тип В) [32]. У цьому випадку спостерігається гіперплазія G-клітин, внаслідок чого виникає гіпергастринемія та стимулюється надлишкова продукція H^+ -іонів [32,37]. Одночасно зменшується кількість D-клітин, відповідальних за продукцію соматостатину – інгібітора шлункової секреції. Порушується цілісність мукоїдно-бікарбонатного бар'єра, мікроциркуляція в товщі СО [32, 34, 37, 38]. Наявність *H. pylori*-інфекції сприяє зменшенню резистентності епітеліоцитів внаслідок $TNF-\alpha$, інтерлейкінів-6,8 (IL-6, IL-8), лейкотрієну В-4 (LTB-4), що посилюють процеси хемотаксису [27, 37, 38]. Прозапальні цитокіни посилюють продукцію гастрину та гістаміну G-та ECL-клітинами, внаслідок чого наростає кислотність шлункового

вмісту, збільшується концентрація пепсину та виникають умови для виразкоутворення [32, 37, 38].

ДГР теж є чинником ризику виникнення ПВ. Закид у шлунок вмісту ДПК (пакреатичних ферментів, жовчних кислот та їх солей) призводить до руйнування слизу й бікарбонатів у пілоричному відділі шлунка [49, 50, 51]. Крім того, підвищення рН шлункового вмісту стимулює продукцію гістаміну, що призводить до набряку та порушення кровопостачання [52].

Внаслідок прискореного скидання кислого вмісту в ДПК виразкові дефекти формуються в початкових відділах ДПК через нестачу кислотонейтралізувальних механізмів (чинників захисту) [53]. Спазм пілоричного сфінктера і стаз шлункового вмісту призводять до надлишкового виділення гастрину, ацетилхоліну, посилення секреції шлункового соку, що сприяє зміщенню рівноваги у бік чинників агресії з подальшим формуванням ерозивно-виразкових дефектів [31, 53].

Встановлено, що у випадку психоемоційного перевантаження внаслідок активації гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи посилюється продукція адренокортикотропного гормону зі збільшенням синтезу кортикостероїдів у корі наднирників, які знижують секрецію шлункового слизу і через зменшення вмісту сіалових кислот погіршують його якісний склад [54, 55]. Крім того, кортикостероїди разом з катехоламінами впливають на мікроциркуляцію, спричиняючи ішемію СО шлунка [36]. Підвищення функціональної активності гіпоталамуса супроводжується підвищеним тонусом блукаючого нерва, що призводить до посилення дії кислото-пептичного фактора. Зростання продукції гістаміну і катехоламінів, які стимулюють синтез гастрину, сприяє посиленню кислотопродукції [56, 57].

Симптоматичні виразки етіологічно асоційовані з іншими хворобами і можуть виникати при хворобах шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної системи, хронічній нирковій недостатності, ХОЗЛ, внаслідок застосування потенційно ульцерогенних лікарських засобів (нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), кортикостероїди, резерпін, кофеїн тощо)

[14, 23, 30, 31, 36]. НПЗП пригнічують захисні чинники ШКТ через блокаду циклооксигенази (ЦОГ) та ослаблення синтезу ендогенних простагландинів і, як наслідок, пригнічення слизоутворення та секреції бікарбонатів, порушення процесів регенерації епітеліальних клітин, посилення інтенсивності оберненої дифузії H^+ -іонів і натрію до СО, порушення мікроциркуляції [58, 59, 60]. Крім того, НПЗП впливають на синтез лейкотрієнів, недостатня продукція яких також призводить до ослаблення слиноутворення [61, 62].

До виразкової хвороби (ВХ) ендокринної етіології відносять виразкові ураження шлунка і ДПК, які виникають за наявності гастринпродукувальної пухлини (гастриноми), що призводить до значної гіперпродукції HCl внаслідок посилення зростання продукції гастрину (синдром Золлінгера–Еллісона) [63]. Значна гіперхлоргідрія призводить до виразкування незміненої СО гастродуоденальної зони. Ендокринними також є виразкові ураження у випадку гіперпаратиреозу внаслідок несприятливого впливу паратгормону на СО і гіперкальціємії, що сприяє посиленню секреції HCl [64].

Резистентність СО шлунка і ДПК до впливу кислотно-пептичного фактора і жовчних кислот залежить від чинників захисту [31]. За наявності ПВ може зменшуватися як загальна продукція слизу, так і змінюватися його склад через зменшений вміст сіалових кислот [32]. Бікарбонати, які секретуються поверхневими епітеліоцитами шлунка й ДПК, виступають у якості буфера, що підтримує нейтральний рН біля поверхні СО [65, 66].

Від цілісності та безперервного оновлення апікальної мембрани епітеліоцитів залежить стійкість СО шлунка і ДПК до ушкоджувальної дії агресивних чинників [32]. Регенерації СО шляхом поділу епітеліальних клітин сприяють простагландини, епідермальний фактор росту (ЕФР) і α -трансформувальний фактор росту (α -ТФР) [23, 67].

У хворих з ПВ часто виявляють дефіцит секреторного імуноглобуліну А, який захищає СО [68]. Крім того, уражена тканина ділянки виразкового

дефекту набуває з часом властивості автоантигену, який стає джерелом автоагресії і призводить до наростання тяжкості хвороби [66].

СО шлунка продукує власні простагландини (типи E2 та E12), які володіють противиразковою дією, пригнічують секрецію HCl парієтальними клітинами, стимулюють секрецію захистного слизу і можуть попередити виникнення ПВ у випадку вживання алкоголю, саліцилатів, глюкокортикоїдів [31, 36]. Хоча механізм дії простагландинів досконало ще не вивчений, встановлено, що простагландини E2 і E12 забезпечують стійкість СО гастродуоденальної зони завдяки їх здатності пригнічувати синтез HCl, стимулювати продукцію слизу і лужного компонента шлункового соку, посилювати кровопостачання СО та її регенераторний потенціал, сприяти реконструкції екстрацелюлярного матриксу та ангиогенезу [62].

Таким чином, ПВ виникає внаслідок комбінованого впливу етіологічних чинників і залученням складної системи патогенетичних ланок, що в кінцевому результаті веде до виникнення ерозивно-виразкового ураження гастродуоденальної зони [23, 31, 36].

Гастродуоденальні ерозії часто знаходять за наявності ПВ – в 33,0 – 50,0 % випадків, хронічного гастриту – в 14,0 – 22,0 %. Їх виявляють приблизно в 30 % хворих на хронічні неспецифічні хвороби легень та з легенево-серцевою недостатністю, частіше у віці після 50 років [53].

Ерозивні ураження частіше знаходять у чоловіків, ніж у жінок (у співвідношенні 1,5 – 2,8-1,0). Переважає шлункова локалізація, причому 95 % ерозій виявляють в пілороантральній зоні і лише 5,0 % - у фундальному відділі шлунка [49, 53].

В залежності від стадії та фази процесу в гастродуоденальній зоні знаходять гострі чи хронічні ерозії. Гострі ерозії – це точкові лінійні або полігональні дефекти СО шлунка чи ДПК діаметром 1,0-3,0 мм, навколо яких виявляють гіперемію. Хронічні ерозії більше нагадують поліповидні утвори діаметром до 5,0 мм у вигляді папул із пупковидним втисненням у центрі [31, 49, 53].

Хоча гастродуоденальні ерозії не включені у Міжнародну статистичну класифікацію хвороб та в Міжнародну класифікацію хронічних гастритів «Сіднейської системи, 1990» та Хьюстоновського варіанту 1994 року, наявність дефектів СО шлунка та ДПК привертає пильну увагу вчених. Для підрахунку ерозивних дефектів запропонована відповідна шкала, яка розподіляє ерозивно-виразкові дефекти на п'ять стадій [68].

Серед етіологічних чинників виділяють екзогенні та ендогенні чинники. До екзогенних чинників належать *H. pylori*-інфекція, токсикоз-хімічні фактори, в тому числі приймання НПЗП, глюкокортикоїдів, алкоголю та його сурогатів [31, 32].

Серед ендогенних чинників виділяють, передусім, ацидопептичну складову, детергентну дію жовчних кислот та лізолецитину, ослаблення цитопротективних властивостей СО шлунка та ДПК, накопичення продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів, симптоматичні ерозії за наявності різних захворювань, в тому числі, ХОЗЛ [31, 32, 36, 37].

Гелікобактерійна інфекція відіграє важливу роль у виникненні гастродуоденальних ерозій. Найчастіше ерозії знаходять в пілоричному та антральному відділах шлунка у хворих на хронічний гастрит, асоційований з *H. pylori* [31,32]. Під впливом *H. pylori* зменшується кількість клітин, які експресують IL-4 – протизапальний цитокін. Одночасно зростає активність макрофагів у власній пластинці СО шлунка, які стимулюють викид прозапальних цитокінів – TNF- α , IL-1 та IL-8 [38, 66].

Клінічні симптоми гастродуоденальних ерозій не мають специфічних ознак. Лише у деяких хворих детальний збір анамнезу дозволяє виявити такі ознаки, як дискомфорт в епігастральній ділянці, відчуття тяжкості, печію натще, підвищену втомлюваність. За наявності хронічних ерозій у пацієнтів виявляють больовий та диспепсичний синдроми, однак вони менш виражені, ніж за наявності ПВ [32, 33, 36, 53].

Із передбачаючих чинників розвитку гастродуоденальних ерозій важливе значення має куріння, яке є і однією з причин виникнення ХОЗЛ [1, 6].

Підсумовуючи огляд літератури щодо коморбідного перебігу ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони та ХОЗЛ, можна відмітити, що необхідно враховувати багато чинників, що призводять до невинного зростання хворих на легеневу патологію, прогресування якої з часом призводить до екстрапульмональних ускладнень, серед яких значне місце займають ураження травного каналу, що часто стають загрозою для життя внаслідок виникнення раптових кровотеч [7, 9, 10, 11, 13].

Наявність коморбідності завжди асоціюється з високим ризиком ушпиталення і найчастіше це є особи чоловічої статі віком старше 65 років, які приймають НПЗП та мають в анамнезі виразку [17, 29, 69]. Гастропатії є одним з ускладнень ХОЗЛ і найбільш часто це є пацієнти з ХОЗЛ і ГЕРХ або з ерозивно-виразковим ураженням гастродуоденальної зони [70, 71, 72].

Важливим аспектом діагностики гастроентерологічних уражень у пацієнтів з ХОЗЛ є раннє розпізнавання симптомів ГЕРХ або гастропатій, адже часто така коморбідність перебігає безсимптомно [73, 74]. У низці досліджень вказували на значне покращення та зменшення ускладнень ХОЗЛ за своєчасного призначення ППП [75], однак рекомендацій щодо курації таких пацієнтів ще не розпрацьовано.

Залишається відкритим питання щодо частоти виявлення ПВ у пацієнтів з ХОЗЛ, хоча відомо, що низка лікарських засобів для лікування ХОЗЛ може спричиняти збільшення кислої шлункової секреції (теофілін) або порушувати мукоїдну секрецію (приймання кортикостероїдів) [31, 36].

Згідно рекомендацій GOLD-2018, для успішного лікування ХОЗЛ необхідно враховувати вплив таких чинників ризику, як куріння, професійні шкідливості, екологічне забруднення, а також генетичні чинники, стать, соціально-економічний статус [29, 69, 76, 77, 78]. Доведено, що куріння викликає у легеневій тканині хронічне запалення, що спричиняє міграцію нейтрофілів з активацією макрофагів та вивільненням нейтрофільно-хемотаксичних факторів, таких як LTB-4, IL-8 і TNF- α [79, 80, 81, 82, 83].

Незважаючи на те, що куріння є головним ризик-чинником виникнення ХОЗЛ, в останні роки порушується питання щодо патогенетичної ролі *H. pylori*-інфекції. В низці мета-аналізів показано, що пацієнти з ХОЗЛ мають тенденцію до більшої поширеності *H. pylori* [23, 69,70, 84, 85].

За результатами 9 проспективних досліджень останніх років підтверджено, що між виникненням ХОЗЛ і *H. pylori*-інфекцією існує зв'язок, який зумовлює взаємообтяження [86]. В наш час вивчаються питання поширеності ХОЗЛ у поєднанні з частотою ПВ, причинної ролі *H. pylori*-інфекції, *H. pylori*-серопозитивність при ХОЗЛ, зв'язок між гелікобактерійною інфекцією та функціональними дихальними тестами [87, 88, 89].

Залишаються неясними механізми взаємообтяження цих коморбідних уражень: через ефекти переливання («overspill») та розпилення надлишку прозапальних цитокінів на інші органи та системи, або через спільні патогенетичні механізми виникнення синтропічних хвороб дихальних шляхів та гастродуоденальної зони [25, 26, 27].

Важливим аспектом лікування таких коморбідних уражень є необхідність підбору раціональної фармакотерапії. Призначення ІПП з антибіотиками згідно Маастрихт –5 (2015) цілком вірне, однак необхідно мати на увазі, що пригнічення секреції таких прозапальних цитокінів, як LTB-4 за допомогою ІПП повністю завдання не вирішує. Необхідне призначення також лікарських засобів з механізмом дії щодо пригнічення TNF- α та ліків, які б діяли універсально та покращували як функцію легень, так і захист СО шлунка і ДПК, попереджуючи ризик кровотеч.

1.2 Чинники ризику виникнення коморбідних уражень органів травної і дихальної систем

Згідно рекомендацій GOLD 2018, важливим завданням успішного лікування ХОЗЛ є визначення головних чинників ризику [76]. Отже,

необхідно враховувати всі чинники, які можуть відігравати певну роль у патогенезі ХОЗЛ, а саме – генетичні аспекти, стать, соціально-економічний статус, хвороби легень та вплив куріння, професійних шкідливостей та забруднення атмосфери [76, 90, 91]. Поряд із клінічним обстеженням слід проводити періодичну спірометрію в осіб з групи ризику для оцінки функції легень та можливості раннього виявлення пацієнтів зі схильністю до виникнення ХОЗЛ [76, 92].

Головним фактором ризику виникнення ХОЗЛ є куріння. Вірогідність захворювання зростає пропорційно стажу куріння та числу викурених сигарет. В міру зростання тривалості куріння у пацієнтів з ХОЗЛ прогресивно знижується $ОФВ_1$ [77, 93]. Нікотин є сильнодіючим алкалоїдом, який вдихається під час куріння тютюну і досягає нервової системи впродовж кількох секунд, стимулюючи нікотиновий рецептор ацетилхоліну, що викликає залежність через складні механізми [94, 95]. Однак лише приблизно у 15 % курців виникає ХОЗЛ, тому зрозуміло, що існує багато інших етіологічних чинників, що сприяють розвитку захворювання [96].

Окрім тютюну, відповідальними за виникнення ХОЗЛ є й інші інгаляційні агенти, такі як паливо із біомаси, професійний вплив пилу, хімічних випарів та іншого диму [97, 98].

Крім інгаляційних чинників, на виникнення ХОЗЛ впливають й інші фактори, які роблять людину більш схильною до розвитку ХОЗЛ, передусім, генетичні [94]. Доведено, що генетичні чинники відіграють важливу роль у виникненні ХОЗЛ [99]. Існує тісний зв'язок між дефіцитом альфа-1 антитрипсину та розвитком ХОЗЛ, що пояснюється втратою балансу протеїнази/антипротеїнази [100, 101]. Встановлено, що раса і етнічна належність відіграють також важливу роль у виникненні ХОЗЛ [102]. Наприклад, встановлено, що іспаномовна етнічна належність та нащадки з корінних американців мають менший ризик виникнення ХОЗЛ [103].

Разом з тим, з'являється все більше доказів того, що у жінок частіше виникає ХОЗЛ, ніж у чоловіків за однакових умов [104, 105]. Встановлено, що жінки-курці мають більш швидке погіршення функції легень у віці від 45 до 50 років у порівнянні з чоловіками, які курять [106]. Експериментальні дослідження показують, що естроген може спричиняти підвищену сприйнятливність через вплив на вивільнення трансформувального ростового фактора-бета у дихальних шляхах, що призводить до виникнення фіброзу легень [107, 108].

Соціально-економічний статус, а отже і рівень освіти, особливо важливі у виникненні ХОЗЛ і є другим чинником ризику після куріння за значимістю [78, 109]. В одному з досліджень встановлено, що різниця ОФВ₁ між найнижчим і найвищими соціальними класами досягла 400 мл на користь останнього [94]. Цей чинник невід'ємно асоційований з іншими факторами ризику розвитку ХОЗЛ – порушенням внутрішньоутробного розвитку, низькою масою тіла при народженні, нераціональним харчуванням, відсутністю доступу до адекватної медичної допомоги, відмовою від вакцинації, частими інфекціями дихальних шляхів, зловживанням алкоголем, частими переохолодженнями, професійними шкідливостями [110, 111].

У пацієнтів з ХОЗЛ з коморбідними гастроентерологічними ураженнями спостерігаються більш високі показники деяких циркулюючих запальних маркерів, що свідчить про наявність активного системного запалення [112]. Вважають, що туморнекротичний фактор-альфа відіграє центральну роль як у легеновому, так і в системному запаленні [80]. Висунута здогадка, що хронічне запалення в легенях згодом призводить до перенаповнення прозапальними цитокінами з переходом їх в інші органи та системи за типом ефекту «розпилення» [25, 81].

За результатами деяких досліджень та мета-аналізів доведено, що пацієнти з ХОЗЛ часто мають збільшений вміст С-реактивного протеїну, фібриногену, інтерлейкінів-6, 8, і TNF- α [81, 94]. Однак залишаються відкритими питання щодо поширеності системного запалення при ХОЗЛ,

типу, кількості та питомого значення деяких біомаркерів [82, 115]. Часто не беруться до уваги стать, тютюнокуріння, наявність супутніх захворювань, вживання протизапальних лікарських засобів, зв'язок яких із відповідним клінічним перебігом хвороби не був встановлений [116, 117, 118].

Куріння викликає у легеневій тканині хронічне запалення, що спричинює міграцію нейтрофілів, які у свою чергу виділяють еластазу і тим самим збільшують вміст протеаз по відношенню до інгібіторів протеаз [112].

Сигаретний дим активує макрофаги, спричиняє вивільнення нейтрофільно-хемотаксичних чинників, таких як $\text{TNF-}\alpha$, LTB_4 та IL-8 . Нейтрофіли та макрофаги вивільняють декілька протеїназ, що впливають на сполучну тканину в паренхімі легень, а це, своєю чергою, призводить до емфіземи і стимулює секрецію слизу [116, 119].

Таким чином, куріння є пусковим механізмом специфічного персистувального запального процесу, що призводить до гіперсекреції легеневого глікопротеїну, альвеолярної деструкції, порушення екстрацелюлярного матриксу та фіброзу легеневої тканини [120].

Системне запалення є ризик-чинником виникнення інших хвороб, які супроводжують ХОЗЛ, зокрема, уражень травного каналу [121]. Цитокіни відіграють важливу роль в регуляції імунної відповіді в СО шлунково-кишкового тракту. У виникненні запалення відбувається інтраепітеліальна інфільтрація СО нейтрофілами, лімфоцитами, моноцитами, плазматичними клітинами, що стимулює транскрипцію і призводить до синтезу прозапальних цитокінів (IL-1 , IL-2 , IL-6 , IL-8 , $\text{TNF-}\alpha$) [83, 122]. Зокрема, Н. рулогі викликає підвищену експресію $\text{TNF-}\alpha$ [10, 24, 36].

Так само запалення в легеневій тканині призводить до викиду цитокінів, серед яких важливе значення мають LTB_4 та $\text{TNF-}\alpha$ [119].

Згідно з концепцією W.Q. Gan et al. (2005), куріння сприяє викиду прозапальних цитокінів вже тоді, коли функція легень ще не порушена [123]. Скоріше за все, токсини сигаретного диму запускають запальний

процес в легеневій тканині і, якщо куріння набуває постійного характеру, цей слабо виражений запальний процес погіршує функцію легень з появою через тривалий час різних ускладнень [25, 113, 123].

Запальний процес за наявності ХОЗЛ не обмежується лише легенями. Скоріше за все, за великих значень TNF- α відбувається ефект розпилення запального цитокіну «overspill» на інші органи та системи [25, 113]. Описано, що збільшення вмісту TNF- α корелює із тяжкістю перебігу ХОЗЛ та викликає виникнення системної коморбідності, асоційованої з ХОЗЛ [124].

Системна гіпоксія у пацієнтів з ХОЗЛ асоціюється із посиленням продукції TNF- α альвеолярними макрофагами та периферійними мононуклеарними клітинами [125]. Крім того, TNF- α є ендогенним пірогеном, який стимулює продукцію інших ендогенних прозапальних цитокінів [126].

Лейкотрієни та похідні арахідонової кислоти через дію ліпооксигенази є важливими медіаторами запальних і алергічних реакцій [36]. LTB₄ є потужним хемотаксином для нейтрофілів і сприяє ушкодженню тканин. Встановлено, що лейкотрієни індукують вазоконстрикцію у судинах шлунка з подальшим витоком макромолекул з посткапілярних венул [36, 127].

Зростання вмісту LTB₄ відмічене в конденсаті видихуваного повітря у пацієнтів з ХОЗЛ [128]. LTB₄ є потенційним хемоатрактантом нейтрофілів, його кількість збільшується у курців та пацієнтів з ХОЗЛ [127].

Доведено, що куріння цигарок призводить до деградації супресора цитокінової сигналізації (SOCS1) та накопичення LTB₄, що асоціюється з запаленням та виникненням емфіземи [129].

Важливе значення для активації нейтрофільного запалення у пацієнтів з ХОЗЛ має стан мускаринових рецепторів та показників прозапального лейкотрієна B₄ [129, 130]. Встановлено, що ацетилхолін відіграє важливу роль у скороченні гладеньких м'язів і у виникненні запалення дихальних

шляхів при хронічному обструктивному захворюванні [131]. Доведено, що концентрація LTB₄ є більшою у пацієнтів з ХОЗЛ та корелює з нейтрофільним запаленням, мускариновий антагонізм призводить до нейтрофільної інфільтрації та активації запального процесу при ХОЗЛ [128, 129, 132].

Простагландини – вуглецеві жирні кислоти, утворені з арахідонової кислоти через фермент циклооксигеназу [36]. Встановлено, що простагландини володіють цитопротекторними властивостями, стимулюючи секрецію слизу та бікарбонату, підтримуючи достатній кровообіг у СО і підвищуючи стійкість епітеліальних клітин до пошкоджень, індукованих цитотоксинами [36, 67, 133]. Простагландини пригнічують міграцію лейкоцитів, що може чинити сприятливий вплив цих речовин щодо виникнення запалення СО гастродуоденальної зони [36]. Встановлено, що PGE₂ є сильним супресором вивільнення фактора активації тромбоцитів, гістаміну та TNF- α з СО шлунково-кишкового тракту [36].

В той же час, PGE₂ є бронходилататором та пригнічує вивільнення прозапальних цитокінів з моноцитів, таким чином прискорюючи одужання у пацієнтів з ХОЗЛ [67, 132, 134]. Більше того, PGE₂ помітно активує протизапальну функцію інгібіторів фосфодіестерази-4, які відіграють роль протизапальної терапії при ХОЗЛ [135].

Неселективні інгібітори циклооксигенази-1 (ЦОГ1) зменшують вміст PGE₂ та сприяють збільшенню концентрації LTB₄, у той час як селективні інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ2) не мають такого ефекту, що необхідно приймати до уваги, лікуючи пацієнтів з ХОЗЛ [36, 128, 133, 136].

Є багато доказів того, що показники запальних цитокінів, таких як TNF- α , IL-6 чи С-реактивний протеїн (CRP), зростають при ХОЗЛ [36, 137]. У низці досліджень доведено, що системне запалення у пацієнтів з ХОЗЛ перебігає зі зростанням кількості нейтрофілів, макрофагів та активацією Т-лімфоцитів з вивільненням високих концентрацій

прозапальних медіаторів (CRP, IL-8 та TNF- α). На думку деяких вчених, TNF- α є найбільш важливим прозапальним цитокіном та відіграє важливу роль в патогенезі ХОЗЛ [125, 138].

Дослідження показників сироваткового IgE у пацієнтів з ХОЗЛ показали їх підвищення, що свідчить більше про алергічний компонент запалення в легеневій тканині. Доведено, що показник сироваткового IgE має відношення до таких симптомів як порушення функції легень та інтенсивність задишки [139].

Серед найбільш відомих причин ХОЗЛ, які включають куріння, промислові полютанти та генетичні чинники, є й інфекційні агенти, які також можуть відігравати певну роль в патогенезі та перебігу цієї хвороби [140, 141].

В останній час неабияке значення надається ролі гелікобактерійної інфекції. Як свідчать результати 9 проспективних досліджень, простежується чітка асоціація ХОЗЛ і *H. pylori*-інфекцією, що необхідно враховувати як у діагностиці, так і у лікуванні [14, 24, 85, 87, 142]. Дійсно, до встановлення причинної ролі *H. pylori*-інфекції, найбільш часто поєднані ХОЗЛ та туберкульоз знаходили у пацієнтів з пептичною виразкою [23].

H. pylori є одним із мікроорганізмів, що колонізує гастроінтестинальний канал. Ця інфекція може починатися в дитинстві і супроводжувати людину все життя. Однак приблизно 80,0 % носіїв є асимптоматичними [31, 36, 143]. Шлунок людини, як припускають, є резервуаром для *H. pylori*, який розселяється по всьому травному каналі та який виявляють на аденоїдних тканинах та мигдаликах. З цих місць локалізації *H. pylori* може попадати в дихальні шляхи, але цей механізм ще остаточно не вивчений [31, 144].

За результатами епідеміологічних досліджень, поширеність ХОЗЛ у пацієнтів з виразковою хворобою в 2-3 рази більша, ніж у загальній популяції. В той же час, ХОЗЛ визнано основною причиною смертності у пацієнтів з ПВ [23, 24, 145].

Взаємозв'язок між ХОЗЛ, гелікобактерійною інфекцією та розвитком ПВ відмічений в дослідженні R. Siva et al. [16]. Частота виразок в гастродуоденальній зоні зростає паралельно до тяжкості перебігу ХОЗЛ: від 16,2 % за наявності хронічного необструктивного бронхіту до 21,4 % при легкій тяжкості, від 42,4 % при середній тяжкості та до 56,2 % при тяжкому перебігу ХОЗЛ [16, 140].

Доведено більш високу поширеність ХОЗЛ в пацієнтів з серопозитивним результатом *H. pylori*-інфекції, ніж у неінфікованих осіб. Продемонстрована істотно частіша анти-*H. pylori*- та антиCagA-серопозитивність у пацієнтів з ХОЗЛ, ніж у контрольних групах [146, 147]. Хоча причинна роль *H. pylori*-інфекції при ХОЗЛ продовжує розглядатися, однак ці коморбідні ураження пов'язані зі старшим віком, чоловічою статтю та низьким соціально-економічним статусом. Слід мати на увазі, що існують спільні патогенетичні механізми виникнення хвороб дихальних шляхів та травного каналу [23, 78, 148].

У пацієнтів з ХОЗЛ вміст *H. pylori*-специфічного IgG та *H. pylori*-серопозитивність достовірно більші, ніж у пацієнтів контрольної групи [16]. Крім того, ОФВ₁ у серопозитивних пацієнтів знижений у порівнянні зі значеннями серонегативних осіб [16, 146, 147]. Результати доводять тісний зв'язок між *H. pylori*-інфекцією та ХОЗЛ за показниками anti-*H. pylori* IgG, які корелюють із тяжкістю перебігу ХОЗЛ. Відмічено, що показник anti-*H. pylori* IgG може бути індикатором наростання тяжкості перебігу ХОЗЛ [149].

В іншому дослідженні встановлено, що вміст anti-Cag IgG більший у пацієнтів з ХОЗЛ і це свідчить про наявність асоціації між CagA-позитивною *H. pylori*-інфекцією та ХОЗЛ [150].

Розглядаючи взаємозв'язки між *H. pylori* та визначенням стану дихальних шляхів функціональними тестами, вчені відмітили достовірне зменшення ОФВ₁ у серопозитивних пацієнтів з ХОЗЛ [140, 147, 149].

В дослідженні D. Deerpaul and S.Y. Hui встановлено, що *H. pylori*-інфекція може не асоціюватися з ХОЗЛ, а середнє значення ОФВ₁ істотно

не відрізнялося порівняно з групою осіб з anti-H. pylori IgG. Однак, авторами показано, що пацієнти з ХОЗЛ мають більшу поширеність H. pylori [151].

З іншого боку, базуючись на показниках уреазного тесту та серології, вчені не знайшли відмінностей між наявною чи відсутньою H. pylori-інфекцією у хворих на ХОЗЛ за віком, курінням цигарок та рефлюкс-симптомами, окрім симптому дисфагії [140, 152].

Проводилося дослідження з використанням C14-уреазного дихального тесту для визначення асоціації між H. pylori-інфекцією та тяжкістю перебігу ХОЗЛ. Спостерігали кращі показники ОФВ₁ у пацієнтів з ХОЗЛ без гелікобактерійної інфекції, однак ці ефекти впливу H. pylori на функціональні дихальні тести потребують подальших досліджень [153].

Звичайний механізм патогенезу коморбідних уражень може здійснюватися як через гастроінтестинальні середники (гастрин, соматостатин), так і через цитокіни (IL-1, IL-8, TNF- α) [152, 154]. Основні чинники – куріння та *Helicobacter pylori* відіграють вагомую роль у виникненні ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони [155, 156, 157].

Доведено, що куріння асоціюється з низкою гастроінтестинальних хвороб, підвищує ризик їх виникнення та погіршує прогноз. Під час куріння вдихається понад 4000 хімічних сполук, які важко ідентифікувати та які діють у широкому діапазоні, спричиняючи різноманітні ускладнення [158].

Раптова шлункова кровотеча є однією з найбільших проблем у збереженні здоров'я. Хоча H. pylori-інфекція та вживання НПЗП відіграють важливу роль у виникненні гастродуоденальних хвороб та виникненні кровотеч, ПВ часто є випадковою знахідкою у пацієнтів з ХОЗЛ [13, 14, 159].

До сьогодні немає переконливих доказів взаємозв'язку між H. pylori та ХОЗЛ. Їх асоціація може бути пояснена потенційною етіопатогенетичною роллю H. pylori-інфекції у виникненні цієї коморбідності [13, 14]. Добре

відомо, що колонізація *H. pylori* на СО шлунка стимулює вивільнення різних прозапальних цитокінів, включаючи IL-1, IL-8 та TNF- α [36]. Більше того, у *H. pylori*-інфікованих пацієнтів відбувається перехресна взаємодія між бактеріальними антигенами та антигенами господаря [31, 144]. Таким чином, *H. pylori*-інфекція відіграє патогенетичну роль у виникненні хвороб з повільною імунною відповіддю. Хронічне запалення та посилена імунна реакція спостерігаються у хворих на різні респіраторні хвороби, включаючи ХОЗЛ [31, 150]. В той же час, переважання Cag-A позитивних штамів *H. pylori* у пацієнтів з ХОЗЛ виконує роль чинника, який поєднує ерозивно-виразкові ураження з цією легеневою патологією [160].

Тютюнокуріння є самостійним ульцерогенним чинником виникнення пептичних виразок завдяки здатності нікотину пригнічувати чинники захисту, порушувати моторику та евакуацію їжі зі шлунка та сприяти закисненню вмісту цибулини дванадцятипалої кишки [157, 159, 161].

Куріння суттєво знижує репаративну регенерацію СО дуоденогастральної зони. У хворих на ПВ у поєднанні з ХОЗЛ за умов тривалого стажу тютюнокуріння збільшується системний і місцевий вміст прозапальних цитокінів та знижується фібринолітична активність лейкоцитів. Куріння сприяє виникненню ДГР, а також підвищує ризик інфікування *H. pylori* [124, 131, 162].

Куріння, особливо натще, одночасно призводить до посилення продукції хлористоводневої кислоти, а крім цього – викликає різноманітні порушення моторики шлунка і дванадцятипалої кишки, чим сприяє прискоренню евакуації їжі зі шлунка і закисненню вмісту цибулини дванадцятипалої кишки [163].

Куріння та хронічний вплив нікотину стимулюють базальну кислотну продукцію, яка сильніше виражена у курців з виразкою дванадцятипалої кишки [31]. Гіперсекреція шлункового соку у курців опосередкована стимуляцією H_2 -рецепторів гістаміном, що виділяється після дегрануляції опасистих клітин [30, 31, 53].

Куріння та нікотин також стимулюють секрецію пепсиногену через збільшення кількості головних клітин або через посилення їх секреторної функції. Куріння та нікотин не тільки безпосередньо викликають утворення виразок, але й також посилюють виразкоутворення, що спричинені Н. руйогі, алкоголем, НПЗП [30, 31, 53]. Через сигнальний шлях цАМФ-залежної протеїнкінази А нікотин збільшує вміст ендogenous вазопресину, який відіграє агресивну роль у розвитку ушкоджень шлунково-кишкового тракту [31, 36].

Крім того, куріння та нікотин зменшують вміст епідермального фактора росту в крові та ослаблюють продукцію простагландинів, що є необхідним для відновлення слизової шлунка та ДПК. Нікотин також зменшує вміст простагландинів у СО шлунка курців, тим самим збільшуючи схильність слизової до утворення виразок [164]. Дим також пригнічує ріст клітин СО шлунка шляхом зниження активності орнітиндекарбоксилази, яка є ключовим ферментом синтезу ростостимулювальних поліамінів [165, 166, 167].

1.3 Коморбідний перебіг ерозивно-виразкових уражень шлунка та дванадцятипалої кишки у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень

Наявність синтропічного коморбідного ураження за наявності ХОЗЛ завжди асоціюється з підвищеним ризиком госпіталізації та погіршенням контролю за перебігом основного захворювання [168, 169, 170].

В національному дослідженні Тайвані визначалась роль ХОЗЛ у ризику появи кровотечі з ПВ. Встановлено, що це має бути пацієнт чоловічої статі, віком старше 65 років, що має інші коморбідні ураження, приймає НПЗП і має в анамнезі ПВ [85, 171].

Асоціація між ХОЗЛ та ризиком виникнення кровотеч із шлунка остаточно невідома. Однак, пацієнти з ХОЗЛ, які тривало приймали

інгаляційні та пероральні кортикостероїди, мали вищий ризик повторних кровотеч [14, 172].

Згідно з результатами 11 метааналізів щодо переважних коморбідностей при ХОЗЛ, встановлено виникнення серцево-судинних хвороб з довірчим інтервалом 1,59-2,28; цереброваскулярних уражень – 1,47-2,31; артеріальної гіпертензії – 1,31-1,61; цукрового діабету – 1,07-1,38; гастродуоденальних хвороб та хвороб нирок – 1,27-1,78 [70].

Згідно з клінічною практикою, за наявності синтропічної коморбідності ХОЗЛ з іншими хворобами, лікарі часто лікують лише основну хворобу, хоча необхідно враховувати і вплив супутньої патології на перебіг ХОЗЛ, і тяжкість згідно класифікації перебігу ХОЗЛ [71, 173].

Описано, що поєднання захворювань легень і травної системи може коливатися від 5,0 % до 80,0 % в окремих категорій хворих [174].

Патологічні зміни травного каналу у хворих на ХОЗЛ можуть бути патогенетично поєднані з основною хворобою або передумовлювати виникнення ХОЗЛ. До числа таких патологічних зв'язків можуть бути віднесені випадки з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ) та ерозивно-виразковими ураженнями шлунка та ДПК [72, 73, 175, 176]. Хвороби гастродуоденальної зони за наявності ХОЗЛ найбільш часто знаходять у чоловіків старше 60 років з тривалістю анамнезу легеневої патології не менше 10 років, середнім чи тяжким перебігом, після тривалого приймання гормональних лікарських засобів [74, 84, 177, 178].

Гастропатії є одним з ускладнень ХОЗЛ, які знаходять у таких хворих з тривалим анамнезом хвороби [10, 11, 115, 176, 177].

Серед патогенетичних механізмів, що сприяють появі ерозій та виразок при ХОЗЛ, вказують на філогенетичні особливості розвитку дихальної й травної систем, що створює умови для високої частоти поєднаних уражень цих органів [19, 20, 21, 22].

У хворих з ХОЗЛ найбільш часто виявляють гастропатії, ПВ, ГЕРХ, килу стравохідного отвору діафрагми [22, 84]. Так, при обстеженні 67 хворих на ХОЗЛ ураження травної системи було виявлено у 53,0 %

пацієнтів, у тому числі гастропатію – у 22,3 %, пептичну виразку – у 11,0 %, симптоматичні виразки – у 5,6 %, хвороби кишки – у 8,8 %, хронічний панкреатит – у 7,9 %, ГЕРХ – в 3,0 % [18, 58, 59].

Серед хворих на бронхіальну астму (БА) патологія травної системи виявлялась у 50,9 % випадків, причому частіше виявлялась ГЕРХ [10, 11, 179, 180]. В іншому дослідженні за участю 412 хворих на ХОЗЛ у 51,2 % виявляли ГЕРХ, килу стравохідного отвору діафрагми – у 36,5 %, хронічний дуоденіт – у 46,5 %, ПВ – у 27,1 % [177]. В міру зростання тяжкості ХОЗЛ збільшувалась частка виразок шлунка – співвідношення дуоденальних та шлункових виразок змінювалося від 4,2:1 за наявності ХОЗЛ 1 стадії - до 2:1 при ХОЗЛ 4 стадії [181].

В останні роки багато уваги приділяється вивченню позастравохідних проявів ГЕРХ, яка може відігравати важливу роль у виникненні хронічного кашлю та БА [182, 183, 184]. Вивчаючи розповсюдженість різних симптомів та ендоскопічних змін стравоходу у хворих на ГЕРХ у поєднанні з БА, патологічний гастроєзофагеальний рефлюкс виявляли у 65,0 %, а рефлюкс-езофагіт – у 42,0 % випадків [185, 186]. На основі проведених досліджень встановлено, що ризик виникнення ХОЗЛ та БА вдвічі вищий серед пацієнтів з езофагітами і стриктурами стравоходу, ніж у здорових осіб [187, 188, 189].

Згідно літературних даних, у хворих на ХОЗЛ значно частіше зустрічається ГЕРХ, ніж у загальній популяції та може сягати 57,0 % випадків [190, 191, 192, 193, 194].

Класичними ознаками ХОЗЛ є лише легеневі симптоми, однак, на даний час вважають, що супутні захворювання можуть сприяти посиленню тяжкості симптомів ХОЗЛ та погіршенню його перебігу. Одним з таких прикладів захворювань є ГЕРХ, яка погіршує результати лікування хвороб дихальної системи [86].

Як свідчать результати проспективного когортного дослідження, проведеного у Великобританії, було доведено, що пацієнти з ХОЗЛ мають суттєво більший ризик виникнення ГЕРХ, ніж здорові особи [195].

Аналогічні висновки щодо ролі ГЕРХ як чинника ризику загострення ХОЗЛ отримали і в інших дослідженнях [3, 196, 197].

Поясненням зв'язку між ГЕРХ та загостренням ХОЗЛ може слугувати те, що аспірація кислого шлункового вмісту призводить до запалення дихальних шляхів [198, 199]. Встановлено, що серед осіб із загостренням ХОЗЛ та співіснуючими нічними і денними симптомами ГЕРХ приблизно третина загострень може бути зумовлена відсутністю адекватного антисекреторного лікування. Існує думка, що зв'язок між ГЕРХ і загостренням ХОЗЛ зумовлений тим, що ГЕРХ може викликати кашель, який може сприйматися як загострення ХОЗЛ, призводячи до лікування системними кортикостероїдами [72, 198, 199]. Встановлено, що пацієнти з ГЕРХ мають більші прояви задишки, хрипів та хронічного бронхіту, а також частіше хворіють на респіраторні інфекції, ніж особи без ГЕРХ [75, 200].

Поширеність ГЕРХ у пацієнтів з ХОЗЛ коливається в межах від 7,7 % до 30,0 %, причому, в 58,0 % випадків ГЕРХ перебігає безсимптомно, на що вказують зниження показників ОФВ₁ від 20,0 % до 49,0 % у порівнянні з контролем [201, 202].

Важливим аспектом діагностики гастроентерологічних проявів у пацієнтів з ХОЗЛ є раннє розпізнавання симптомів ГЕРХ та ерозивно-виразкових уражень шлунка і дванадцятипалої кишки. Досить часто ГЕРХ перебігає безсимптомно і виявляється лише за допомогою рН-метрії [203, 204]. С. Casanova, провівши 24-годинне моніторування рН у пацієнтів з ХОЗЛ, виявив ГЕРХ у 62,0 % випадків, що суттєво перевищувало частоту знаходження ГЕРХ у осіб з відповідної вікової групи [64, 69]. В той же час, ГЕРХ є провокуючим чинником загострення ХОЗЛ [205, 206, 207]. Обстежені пацієнти з ХОЗЛ відносяться переважно до старшого віку, мають тривалий анамнез куріння [208]. Хоча всі пацієнти з ХОЗЛ мають в анамнезі хоча би одне супутнє захворювання, у 53,5 % випадків спостерігається два та більше коморбідних уражень [209]. Дослідження з використанням різних методів виявлення ГЕРХ показали переважання цієї

хвороби серед пацієнтів з ХОЗЛ [210, 211, 212, 213]. Відмічено зростання у півтора рази частоти наявності симптомів ГЕРХ в міру наростання тяжкості ХОЗЛ [74], хоча в одному з клінічних досліджень у 77,0 % випадків спостерігали зменшення частоти ускладнень ХОЗЛ при лікуванні інгібіторами протонної помпи. Терапевтичних рекомендацій щодо лікування пацієнтів з таким синтропічним коморбідним ураженням поки що не розпрацьовано [72, 74].

Незважаючи на те, що значна кількість досліджень зосереджена на вивченні коморбідності ГЕРХ та ХОЗЛ, ерозивно-виразкові ураження СО шлунка і цибулини ДПК відіграють значну роль в обтяженні перебігу ХОЗЛ [87]. Так, при обстеженні хворих на ХОЗЛ у віці понад 40 років та стажем куріння понад 10 років, ПВ знаходили у 21,3 % випадків проти 15,0 % ГЕРХ [17,214]. Відмічається також зростання частоти виразок шлункової локалізації в міру прогресування ХОЗЛ [177].

Серед хворих на БА поширеність ГЕРХ коливається від 30,0 % до 90,0 % у порівнянні з 24,0 % в контролі. В той же час, поширеність ГЕРХ у хворих на ХОЗЛ коливається від 19,0 % до 78,0 % у порівнянні з середнім показником 18,0 % у контролі. Тому ГЕРХ може виступати як провокуючий фактор загострень ХОЗЛ або як предиктор фенотипу частого загострення. Результати лікування ІПП для усунення симптомів ГЕРХ є суперечливими та потребують подальших досліджень [215].

Досліджуючи біоптат СО шлунка та ДПК, найбільш часто виявляли гастрити та дуоденіти з переважанням атрофії залоз [12, 216, 217]. Вплив гіпоксемії на частоту ерозій був підтверджений корелятивними зв'язками між ЖЄЛ та частотою ерозій СО шлунка у пацієнтів з ХОЗЛ [88]. Тоді клінічні ознаки ПВ відрізняються малою вираженістю больового синдрому з переважанням ознак диспепсії [177]. Таким чином, як свідчить інформація з літературних джерел, спостерігається обтяження перебігу цих коморбідних станів – ХОЗЛ з ГЕРХ та ерозивно-виразковими пошкодженнями СО шлунка і ДПК [89,213].

Частота виявлення ПВ у пацієнтів з ХОЗЛ коливається від 5,2 % до 32,0 %, причому вважають, що саме ХОЗЛ є незалежним ризик-чинником ерозивно-виразкових утворень [6].

Патологічні зміни травного каналу у хворих на ХОЗЛ можуть бути патогенетично асоційованими з основною хворобою або передувати виникненню ХОЗЛ і не мати патогенетичного зв'язку [218, 219]. До числа коморбідних уражень з досить вірогідним патогенетичним зв'язком з ХОЗЛ внаслідок гіпоксичних, стресових, інтоксикаційних та інших патогенетичних впливів були віднесені ГЕРХ, симптоматичні виразки, ерозії шлунка та ДПК, хронічний гастрит [204, 220]. Значну частоту розвитку ГЕРХ у хворих на ХОЗЛ асоціюють з тим, що ураження бронхо-легеневої системи супроводжується небажаними різкими коливаннями внутрішньогрудного тиску, вторинними дистрофічними змінами діафрагми з розширенням її стравохідного отвору [21, 72]. Причинами патологічних змін органів травлення у хворих на ХОЗЛ також можуть бути хронічне запалення та порушення мікроциркуляції, прогресування атрофічних процесів у СО бронхів та гастродуоденальної зони [221, 222].

Клінічні прояви хвороб травного каналу у хворих на ХОЗЛ у більшості випадків характеризуються маловираженими симптомами, помірним характером функціональних порушень та втягненням у патологічний процес різних відділів гастроінтестинального каналу [223, 224, 225, 226].

ХОЗЛ характеризується стійким порушенням бронхіальної провідності, діагностичним критерієм якого є зниження відношення $ОФВ_1$ до ЖЄЛ залежно від стадії захворювання [227].

У світі ХОЗЛ займає 4-е місце серед терапевтичного профілю хвороб і його поширеність продовжує невпинно зростати [1, 2, 3, 228, 229]. Прогресуюче збільшення кількості хворих на ХОЗЛ відмічається як у Західній Європі, так і в країнах, які розвиваються. Ця нозологія є однією з головних причин тимчасової непрацездатності, інвалідності та летальності [4, 5].

Щороку внаслідок ускладнень ХОЗЛ помирає понад 6 мільйонів людей. Очікується, що до 2020 року ця хвороба займе третє місце у світі серед причин летальності [84]. Прогресування ХОЗЛ з часом призводить до екстрапульмональних ускладнень, серед яких важливе місце займають серцево-судинні, ниркові, кістково-м'язеві ураження та ураження травної системи [7, 8, 9]. Епідеміологічні дані щодо розповсюдженості та захворюваності на ХОЗЛ є недостатньо точними, оскільки пацієнти переважно звертаються за допомогою вже за умов ускладнень основної хвороби [17, 69, 79, 174, 230]. Розповсюдженість ХОЗЛ наближається до 80-100 на 1000 населення в регіонах, де звичкою людей є тютюнокуріння [79, 84, 228].

Сьогодні вважають, що ХОЗЛ – це неоднорідна хвороба з багатьма системними ознаками [29]. Серцево-судинні, гастроентерологічні, метаболічні, опорно-рухові та психологічні супутні хвороби погіршують перебіг та прогноз ХОЗЛ на всіх стадіях [231, 232, 233].

Супутні хвороби доволі часто зустрічаються у пацієнтів з ХОЗЛ та суттєво впливають на якість життя пацієнтів, частоту загострень та ефективність лікування [28, 234, 235]. Існує все більше доказів того, що пацієнти з коморбідними ураженнями хворіють частіше, а коморбідність впливає на результати ефективності лікування та показники загальної смертності [5, 145]. Вважають, що в цьому випадку необхідно застосовувати комплексний підхід до лікування ХОЗЛ та супутніх захворювань [6, 182].

В одному з досліджень щодо коморбідності, асоційованої з ХОЗЛ, у 32,0 % випадків доведено приєднання ще однієї нозології та у 39,0 % - ще двох хвороб [233].

Підсумовуючи сучасний огляд літератури щодо особливостей перебігу ЕВУ гастродуоденальної зони у пацієнтів з ХОЗЛ, ми встановили, що за гендерною ознакою переважають особи чоловічої статі, за етіологічним чинником – головним фактором виступає куріння. Констатують, що така

коморбідність спостерігається у пацієнтів з 2-3-ю стадією ХОЗЛ зі зниженням ОФВ_1 і ЖЄЛ в межах 50,0 – 30,0 %.

Тому наше дослідження присвячене вирішенню деяких ланок спільного патогенезу ЕВУ гастродуоденальної зони та ХОЗЛ, а також методам оптимізації лікування, і є актуальним, доцільним та науково обґрунтованим.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих

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 ЕВУ 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.

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) [236], а також згідно з рекомендаціями Американського респіраторного товариства та Європейського респіраторного товариства (ATS/ERS) [237].

Діагноз ПВ 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 [30, 238].

Критеріями включення до дослідження були: наявність ЕВУ гастродуоденальної зони у поєднанні з ХОЗЛ, інформована письмова згода пацієнта на включення до дослідження пацієнтів 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 %) і 80 (66,12 %) чоловіків. Співвідношення чоловіків до жінок склало 1,95:1,00.

Вік пацієнтів коливався від 30 до 72 років (середній вік $52,29 \pm 0,97$ 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 р. «Про внесення змін до Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань» [239].

Пацієнти були залучені у дослідження рандомізованим способом з попередньою стратифікацією за наявністю ЕВУ гастродуоденальної зони у поєднанні з ХОЗЛ. 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.

2.2 Дизайн дослідження

Відповідно до мети та завдань дослідження на етапі скринінгу (I етап) було обстежено 121 пацієнта з ЕВУ слизової оболонки шлунка й цибулини ДПК у поєднанні з ХОЗЛ (рис. 2.1). 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 СО шлунка і ДПК, внутрішньошлункову рН-метрію, визначення anti-H. pylori IgG.

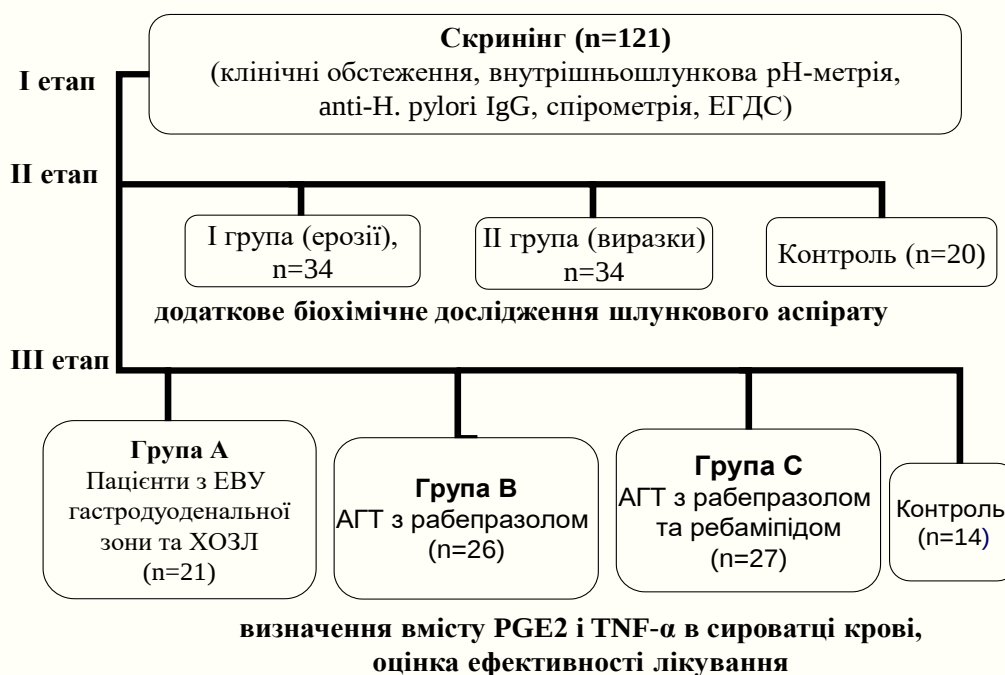


Рисунок 2.1 – Дизайн дослідження

У 2-й 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 цибулині 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 ЕБУ 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 мг двічі на добу) у складі ерадикаційного лікування, 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 ЕБУ 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 в пацієнтів з ХОЗЛ із використанням показників PGE2 і TNF- α .

2.3 Методи дослідження

2.3.1 Клінічні методи дослідження

Для вирішення поставлених завдань у хворих з ЕБУ 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, вмісти білірубину, креатиніну та сечовини у крові, компонентів ліпідного спектру крові, коагулограму), 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;
- езофагогастроудоденоскопію;
- внутрішньошлункову рН-метрію.

2.3.2 Дослідження секреторної функції шлунка

За 20 хвилин до ендоскопічної процедури для стимуляції шлункової секреції хворий приймав 0,5 г еуфіліну, розчиненого в 50,0 мл дистильованої води. Після відкачування шлункового вмісту визначалась загальна кислотність титраційним методом, вміст пепсину за Тином В.П. (1983) [240] та N-ацетилнейрамінових кислот в шлунковому соці та нерозчинному слизу за Шараєвим П.Н. (1990) [241]. Під час процедури ЕГДС також проводили 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 [242]. До 5-10 мл шлункового соку додавали 2 краплі 1 % спиртового розчину фенолфталеїну, 2 краплі 0,5 % спиртового розчину диметиламіноазобензолу і титрували 0,1 н розчином NaOH. При цьому відмічали 4 моменти:

- I – червоне забарвлення до початку титрування;

- II – від початку титрування до появи кольору сьомги;
- III – перехід жовто-оранжевого кольору в лимонно-жовтий;
- IV – поява стійкого рожевого забарвлення.

Загальну кислотність визначали за IV моментом шляхом множення отриманої цифри на 20 (5,0 мл соку) чи 10 (10,0 мл соку).

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 [240]:

1. Профільтрований шлунковий сік розводили в 100 разів.
2. В центрифужну пробірку з 0,5 мл дистильованої води додавали 0,5 мл розведеного шлункового соку та 2,0 мл розчину ліофілізованої плазми. Контролем замість розведеного шлункового соку був 1,0 мл дистильованої води.
3. Через 20 годин після витримування в термостаті при температурі 37 ° С у кожену пробу додавали 1,0 мл 20 % розчину трихлороцтової кислоти.
4. Центрифугували впродовж 10 хвилин при 1500 об/хв.
5. До 1,5 мл центрифугату додавали 0,5 мл 1,5 н NaOH та 3 мл біуретового реактиву.
6. Змішували та через 30 хв визначали оптичну густину на фотоколориметрі при зеленому світлофільтрі в кюветі з товщиною робочого шару 10 мм.
7. З оптичної щільності дослідного розчину віднімали оптичну щільність контролю та по калібрувальній таблиці знаходили вміст пепсину.

При складанні калібрувальної таблиці основний стандартний розчин пепсину готували на 0,1 н HCl, а робочі стандартні розчини – на воді. Показники норми пепсину натще та в базальному вмісті коливаються від 0,3 до 0,5 мг/мл.

N-ацетилнейрамінові кислоти (NANA) визначали резорциновим методом за П.Н. Шараєвим у шлунковому секреті та нерозчинному слизі [241]:

- Для розділення слизу на розчинну та нерозчинну фракції шлунковий вміст відстоювали при температурі $+4^{\circ}\text{C}$ впродовж доби.
- Після проведення гідролізу із трихлороцтовою кислотою в супернатант доливали по 1 мл резорцинового реактиву, перемішували, нагрівали до 100°C , охолоджували.
- Потім додавали екстрагуючий реактив на основі бутилацетату та бутанолу.
- Верхній шар відсмоктували і досліджували за допомогою спектрофотометра з довжиною хвилі 575-690 нм та порівнювали із стандартною пробєю (вода + резорцин 1:1).
- Розрахунок проводили за калібрувальною кривою, побудованою з використанням стандартних концентрацій NANA (Sigma-Aldrich Chemie) та виражали в мг на 1 мл (рис. 2.2).

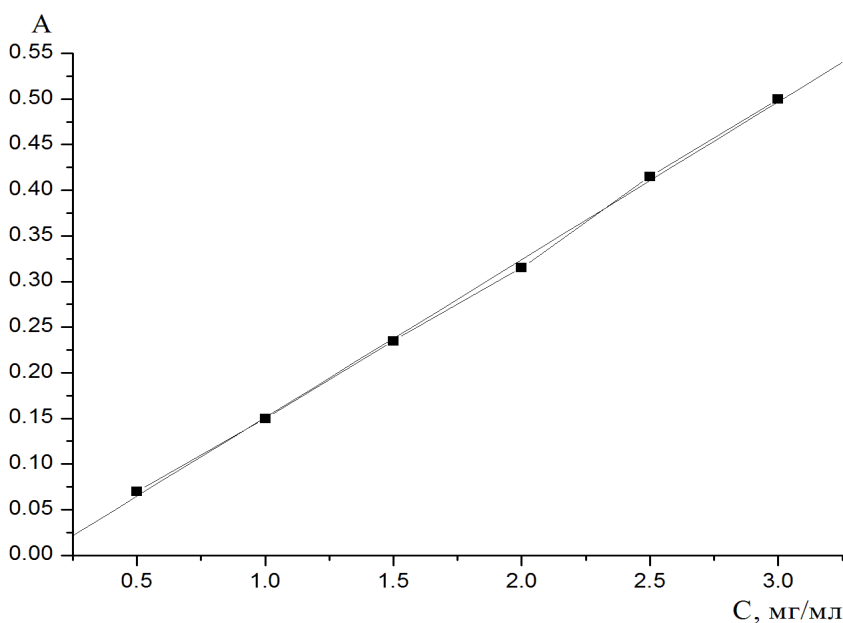


Рисунок 2.2 – Калібрувальна крива, побудована з використанням стандартних концентрацій N-ацетилнейрамінових кислот (0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0 мг/мл)

2.3.3 Діагностика ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони

Для діагностики гастродуоденальної патології під час поступлення в стаціонар та після десяти днів лікування проводили ФГДС апаратом Pentax EG-34 JA (Японія).

Під час проведення ендоскопії проводили візуальну оцінку СО гастродуоденальної зони. Звертали увагу на наявність гіперемії, набряку, ерозивно-виразкових дефектів, рубцевої деформації цибулини ДПК, тонуус кардіального сфінктера 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.

2.3.4 Діагностика ХОЗЛ

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 тяжкості стану хворих використовували тест для оцінки ХОЗЛ (COPD Assessment Test). Ступінь тяжкості задишки

оцінювали за модифікованою шкалою задишки mMRC (таблиця 2.1) [76].

Таблиця 2.1 – Модифікована шкала для оцінки тяжкості задишки медичної дослідницької ради (мМДР) – mMRC

Бали	Опис
0	Задишка виникає лише при дуже інтенсивному навантаженні.
1	Задишка при швидкому підйомі на поверх або при ході вгору.
2	Задишка, яка змушує йти повільніше, ніж йдуть люди того ж віку або з'являється необхідність зупинки при ходьбі в своєму темпі по рівній місцевості.
3	Задишка, яка змушує зупинятися при ходьбі приблизно через кожні 100 метрів або через декілька хвилин ходи по рівній місцевості.
4	Задишка, яка не дозволяє вийти за межі будинку або з'являється навіть при одяганні чи роздяганні.

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. Обстеження функції зовнішнього дихання проводили вранці або вдень за умови відносного спокою натще або не раніше ніж через 2 години після сніданку. Впродовж 15 хв перед обстеженням пацієнт знаходився в положенні сидячи. Використовувався цифровий спірометр Неасо SP10 (Англія), який дає можливість швидко оцінити функцію зовнішнього дихання; проводити дослідження із бронходилатативною пробою; з високою точністю оцінювати досліджувані

показники: ФЖЄЛ (FVC) – форсована життєва ємність легенів; ОФВ₁ – об'єм форсованого видиху за першу секунду; ОФВ₁/ЖЄЛ – індекс Тіффно; ПШВ (PEF) – пікова швидкість видиху; МОШ₂₅ – максимальна об'ємна швидкість повітря на рівні видиху 25,0 % ФЖЄЛ (швидкість, з якою повітря проходить по трахеї, бронхах великого калібру); МОШ₅₀ – максимальна об'ємна швидкість повітря на рівні видиху 50,0 % ФЖЄЛ (швидкість, з якою повітря проходить по бронхах середнього калібру); МОШ₇₅ – максимальна об'ємна швидкість повітря на рівні видиху 75,0 % ФЖЄЛ (швидкість, з якою повітря проходить по дрібних бронхах). Отримували результати у вигляді таблиць і графіків.

Нормальні значення цих показників є індивідуальними, тому результати спірометрії оцінювалися через порівняння їх із середньостатистичним значенням для здорової людини тієї ж статі, віку, зросту і маси тіла. За результатами спірометрії встановлювали наявність і ступінь рестриктивних та обструктивних порушень.

Хворим на ХОЗЛ проводили бронходилатаційний тест із β₂-агоністом короткої дії, для чого використовували сальбутамол в дозі 400,0 мкг.

Оцінка стажу куріння проводилася за показником пачко/років, який визначався за формулою:

Кількість пачко/років = кількість сигарет, викурена за день * стаж паління / 20

2.3.5 Імунологічні методи дослідження

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.), що представлений в Україні медичною компанією «ФАРМАСКО». Застосування такої тест-системи відповідає рекомендаціям Маастрихт-5 Європейської групи з вивчення *Helicobacter pylori* (ESPGHAN), згідно з якими для сучасної діагностики гелікобактеріозу доцільним є

використання уреазного дихального тесту або визначення антигену *H. pylori* у випорожненнях. Під час тестування зразок матеріалу (розведені у спеціальний спосіб фекалії) вступає в реакцію із забарвленим кон'югатом (моноклональні антитіла до антигенів *H. pylori* – червоні мікросфери), який був заздалегідь нанесений та висушений на мембрані тесту. Потім суміш мігрує вздовж мембрани під дією капілярної сили і у разі позитивного результату специфічні антитіла, які присутні на тестовій ділянці, захоплюють забарвлений кон'югат та утворюють тестову лінію червоного кольору. Суміш продовжує просуватися вздовж мембрани до іммобілізованих антитіл, розміщених на контрольній ділянці тесту, де завжди з'являється лінія зеленого кольору, що слугує підтвердженням правильності виконаного дослідження. Інтерпретацію результатів тестування проводили наступним чином:

- на білій центральній ділянці тесту з'являється лише одна лінія зеленого кольору (контрольна лінія) – тест негативний;
- на додаток до зеленої контрольної лінії з'являється чітка червона лінія – тест позитивний;
- відсутність зеленої контрольної лінії – тест вважається недійсним.

За інформацією виробників, тест має чутливість 99 %, специфічність – 95%. Результати зчитувалися через 10 хв. після постановки.

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

1. Зразки сироваток розводили з розчинником проби у співвідношенні 1:100 (наприклад: 10,0 мкл зразка + 1,0 мл розчинника) і добре перемішували.

2. Вносили 100 мкл негативного контролю (калібратор 1) у 1 лунку, 100,0 мкл CUT-OFF (калібратор 2) у 2 лунки, 100,0 мкл позитивного контролю (калібратор 3) в 1 лунку, 100,0 мкл калібратора 4 у 2 лунки, по 100,0 мкл розведених зразків в інші лунки.

3. Накривали мікропланшет кришкою та інкубували при 37 ° С впродовж 30 хвилин.
4. Видаляли вміст з лунок і промивали їх розчином для промивки, надлишки розчину видаляли на абсорбуючий папір.
5. Вводили 100,0 мкл кон'югату у всі лунки, крім А1.
6. Накривали мікропланшет кришкою та інкубували при 37 ° С 30 хвилин.
7. Видаляли вміст з лунок і промивали розчином для промивки. Надлишки розчину видаляли на абсорбуючий папір.
8. Вносили 100,0 мкл ТМВ-Complete у всі лунки.
9. Накривали мікропланшет кришкою та інкубували при 37 ° С впродовж 15 хвилин подалі від світла.
10. Припиняли реакцію, додаючи 100 мкл стоп-розчину.
11. Зчитували інтенсивність забарвлення в лунках проти порожньої лунки (А1) при довжині хвилі 450 нм.

Розраховували індекс позитивності (ІР) шляхом ділення абсорбції досліджуваного зразка на середню абсорбцію.

Інтерпретацію результатів дослідження проводили наступним чином:

- < 0,9 Од/мл – результат негативний;
- 0,9 – 1,1 Од/мл – результат сумнівний;
- 1,1 Од/мл – результат позитивний.

У 74 пацієнтів з ЕВУ гастродуоденальної зони, поєднаними з ХОЗЛ і у 14 практично здорових осіб визначали ендогенний PGE2 та TNF- α у сироватці крові імуноферментним методом.

Для визначення PGE2 і TNF- α отримання сироватки крові проводилось наступним чином. У пробірки (SST) для розділення крові збиралась венозна кров по 5-6 мл, яка згорталась впродовж 30 хвилин. Потім кров центрифугували 15 хв при 1000 об./хв. Отриману сироватку заморожували та зберігали в морозильній камері при температурі ≤ -20 ° С.

Подальші дії проводили згідно із методикою імуноферментного набору для кількісного визначення простагландину E2 в сироватці крові (PgE2 Immunoassay виробництва R&D Systems, USA):

1. Перед проведенням дослідження для визначення PgE2 сироватки розморожували і в кожному додавали інгібітор простагландин-синтетики – індометацин - з кінцевою концентрацією розчину 10,0 мкг/мл.
2. Всі зразки розводили у три рази (150,0 мкл зразка + 300,0 мкл буфера для розведення стандарту RD5-56).
3. Вносили по 200,0 мкл буфера для розведення стандарту RD5-56 в лунки, призначені для NSB.
4. Додавали по 150,0 мкл буфера для розведення стандарту RD5-56 в лунки, призначені для нульового стандарту (B0).
5. Вносили по 150,0 мкл стандартів, контролів та зразків у відповідні лунки.
6. Переносили по 50,0 мкл розчину перших антитіл у всі лунки (крім лунок, призначених для NSB). Рідина у всіх лунках, крім лунок для NSB, ставала блакитного кольору.
7. Закривали лунки плівкою та проводили інкубацію впродовж 1 години при кімнатній температурі на орбітальному шейкері (500±50 об./хв).
8. Додавали по 50,0 мкл кон'югату PGE 2 у всі лунки. Рідина у всіх лунках, окрім лунок для NSB, ставала фіолетового кольору.
9. Закривали лунки плівкою та інкубували 2 години при кімнатній температурі на орбітальному шейкері.
10. Видаляли вміст лунок і промивали їх, повторювали процедуру ще 3 рази (загальна кількість промивок 4). Промивали лунки наповненням їх 400,0 мкл промиваючого буфера із багатоканального дозатора. Після останньої промивки видаляли залишки промиваючого буфера і перевертали мікропланшет на чистий промокальний папір.

11. Вносили по 200,0 мкл готового розчину субстрату у всі лунки. Інкубували впродовж 30 хвилин при кімнатній температурі в захищеному від світла місці.

12. Переносили по 100,0 мкл стоп-розчину у кожную лунку та обережно перемішували вміст планшету.

13. Вимірювали оптичну густину лунок при 450 нм впродовж 30 хвилин після внесення стоп-розчину. Використовували світлофільтр порівняння 570 нм.

Калібрувальний графік будували наступним чином: по лінійній осі Y відкладали середнє значення оптичної густини стандартів (A), а по логарифмічній осі X – їх концентрацію (C) і далі проводили оптимальну криву по отриманих точках (рис. 2.3).

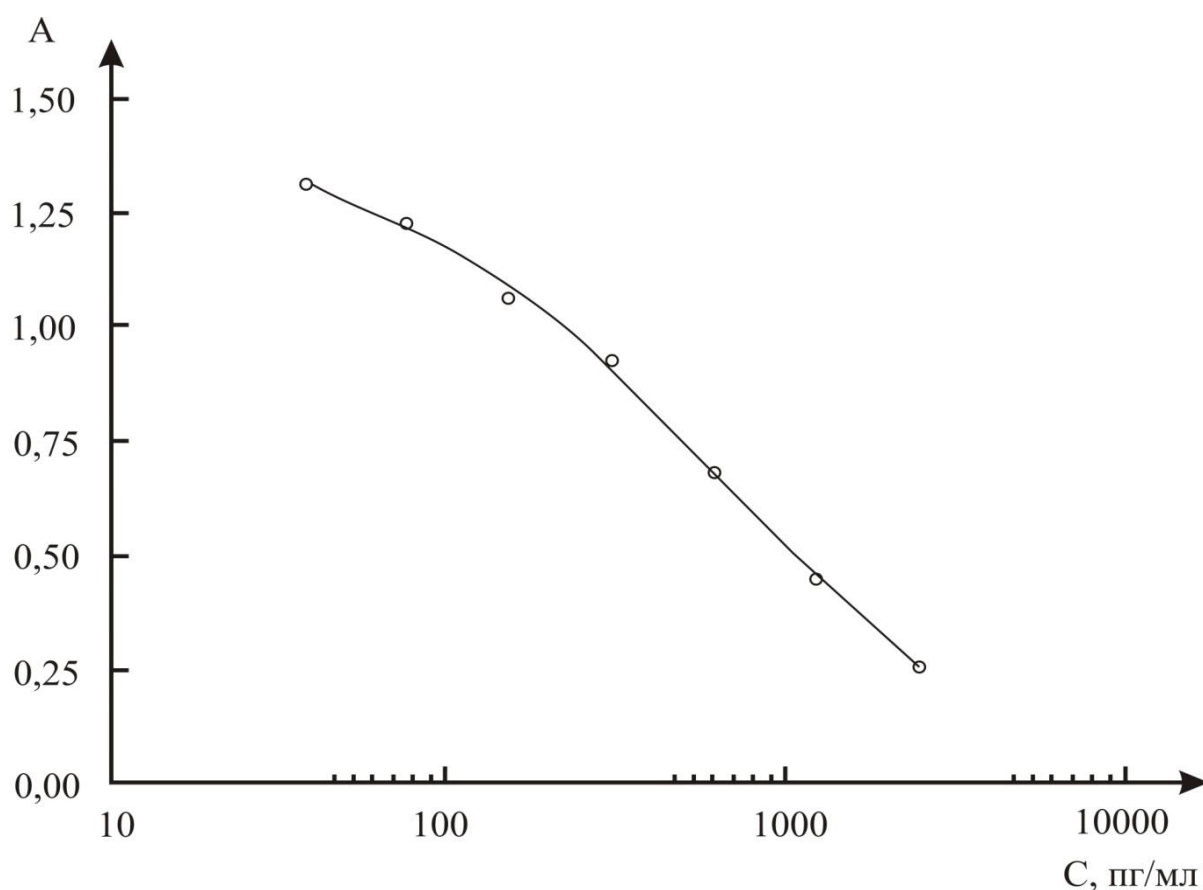


Рисунок 2.3 – Калібрувальна крива, побудована з використанням стандартних концентрацій PGE2 (39; 78; 156; 312; 625; 1,250; 2,500 пг/мл)

За допомогою стандартної кривої, розраховували концентрацію PgE2, яка відповідала середньому значенню отриманої оптичної густини. Концентрацію, яку отримували із калібрувальної кривої, множили на коефіцієнт розведення.

Перед проведенням дослідження для визначення TNF- α всі сироватки розморожували, а всі реагенти мали досягнути температури 18-25 ° С. Далі проводили дослід:

1. Усі сироватки розводили вдвічі.
2. У відповідні лунки вносили по 100,0 мкл стандартів і досліджуваних зразків. Закривали лунки адгезивною плівкою та інкубували 2,5 години при кімнатній температурі і акуратному перемішуванні.
3. Далі видаляли розчин із лунок і промивали всі лунки 4 рази, використовуючи по 300,0 мкл буфера для промивки на лунку на один цикл промивки.
4. Вносили у всі лунки по 100,0 мкл біотілірованих антитіл. Закривали мікропланшет плівкою і інкубували ще 1 годину при кімнатній температурі і перемішуванні.
5. Видаляли розчин із лунок і промивали їх буфером для промивки.
6. Вносили по 100,0 мкл розчину стрептавідину у всі лунки. Інкубували 45 хвилин при кімнатній температурі і перемішуванні.
7. Видаляли розчин із лунок і промивали їх буфером для промивки.
8. Вносили по 100,0 мкл однокомпонентного розчину субстрату у всі лунки. Інкубували 30 хвилин при кімнатній температурі в темряві при акуратному перемішуванні.
9. Вносили по 50,0 мкл стоп-розчину у всі лунки. Негайно зчитували абсорбцію (оптичну густину) при довжині хвилі 450 нм.

Калібрувальний графік будували наступним чином: по лінійній осі X відкладали концентрацію стандартів (С), а по осі Y значення оптичної

густини (A), далі проводили оптимальну криву по отриманих точках (рис. 2.4).

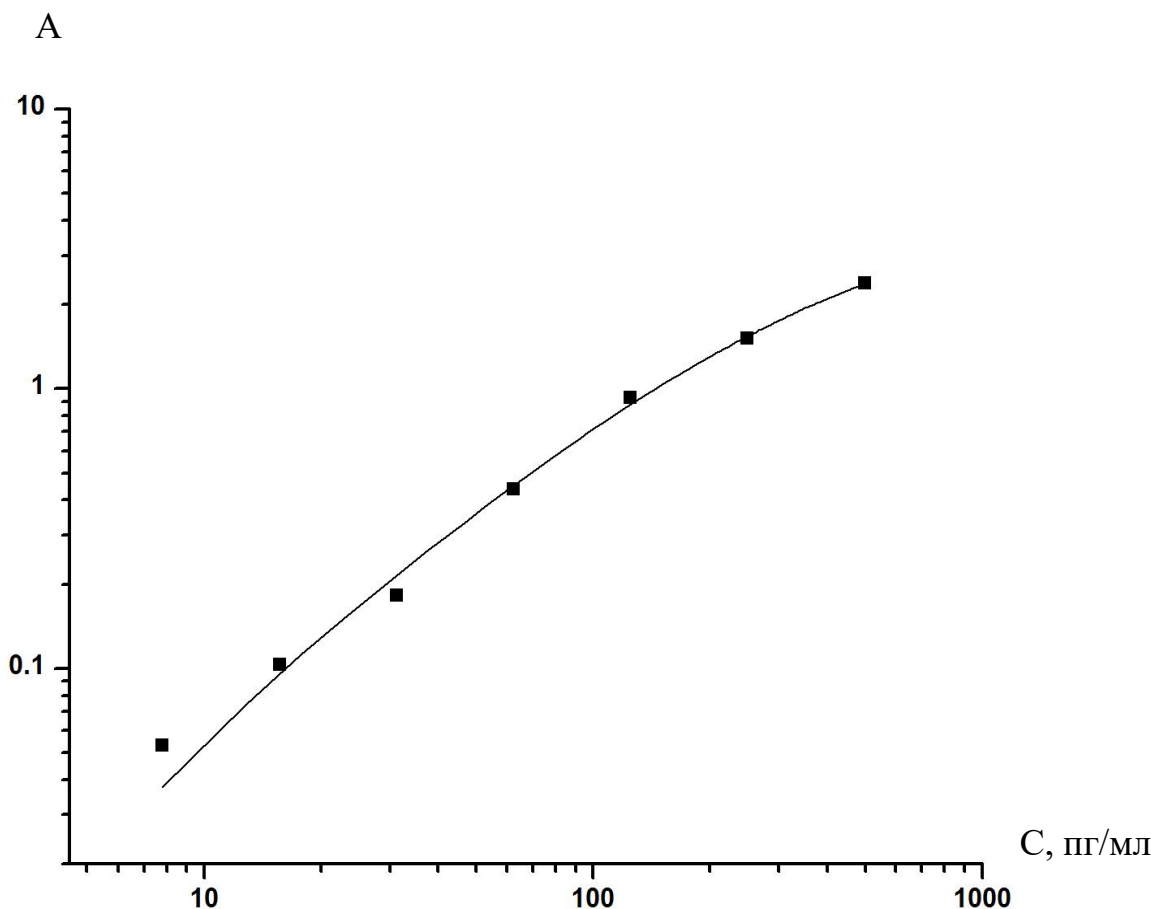


Рисунок 2.4 – Калібрувальна крива, побудована з використанням стандартних концентрацій TNF- α (24,58; 61,44; 153,6; 384; 960; 2400; 6000 пг/мл)

Концентрацію TNF- α розраховували за допомогою стандартної кривої. Вираховували середнє значення абсорбції для кожного дубля стандартів і зразків, визначали значення оптичної густини бланка, яке відповідало середньому значенню отриманої концентрації.

2.3.6 Статистичні методи дослідження

Статистичну обробку отриманих результатів виконували на персональному комп'ютері за допомогою програмного забезпечення –

табличного процесора «Microsoft Exel» 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 достовірною при $p < 0,05$. Цифрові результати представлені у вигляді таблиць і рисунків. Побудова графіків здійснювалась в програмі «Statistica» та «Microsoft Exel».

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ЕРОЗИВНО-ВИРАЗКОВИХ УРАЖЕНЬ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ У ПОЄДНАННІ З ХОЗЛ

У даному розділі досліджуються клінічно-патогенетичні особливості перебігу ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони у пацієнтів з ХОЗЛ із врахуванням ступеня тяжкості легеневої патології та врахуванням даних ЕГДС, наявності *H. pylori*-інфекції, стану чинників агресії та захисту, а також проводиться оцінка зв'язків між рівнями anti-*H. pylori* IgG та результатами спірометрії.

3.1 Клінічна характеристика хворих з ерозивно-виразковими ураженнями гастродуоденальної зони у поєднанні з ХОЗЛ

На першому етапі дослідження обстежено 121 пацієнт з ерозивно-виразковими ураженнями слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки у поєднанні з ХОЗЛ. Серед обстежених хворих з коморбідним ураженням осіб чоловічої статі було 80 (66,1 %) та 41 (33,9 %) – жіночої статі.

Групу контролю склали 20 практично здорових осіб без ознак легеневої та гастродуоденальної патології, без тютюнокуріння в анамнезі, серед яких осіб чоловічої статі було 12 (60,0 %), жіночої – 8 (40,0 %).

Серед важливих критеріїв наявності ЕВУ звертали увагу на чинники ризику, клінічну симптоматику, дані ЕГДС, наявність ерозій та виразок в гастродуоденальній зоні, використовували шкалу F.L. Lanza для оцінки тяжкості пошкоджень СО, проводили stool-test на наявність гелікобактерної інфекції, визначали вміст anti-*H. pylori* IgG, pH та кислотність, концентрацію пепсину та N-ацетилнейрамінових кислот в шлунковому вмісті та нерозчинному слизі.

Під час перебування на стаціонарному лікуванні з приводу загострення основного захворювання у хворих на ХОЗЛ звертали увагу на анамнез та симптоматику з боку травного каналу.

У більшості випадків, скарги з боку травного каналу були недостатньо виражені у порівнянні з класичним перебігом пептичної виразки. Лише під час детального збору анамнезу у хворих виявляли скарги на печію, відрижку та помірний біль в епігастральній ділянці (табл. 3.1).

Таблиця 3.1 – Типові скарги та клінічні прояви з боку травного каналу у пацієнтів з ЕВУ гастродуоденальної зони у поєднанні з ХОЗЛ

Скарги та клінічні прояви			Ерозії, n=117	Виразки, n=53
Больовий синдром, типовий перебіг			32 (26,4 %)	24 (45,3 %)
Малосимптомна форма			89 (73,5 %)	29 (54,7 %)
Диспепсичний синдром	відрижка	Кислим	50 (41,3 %)	23 (43,4 %)
		Повітрям	82 (67,8 %)	28 (52,8 %)
		Гірким	28 (23,1 %)	4 (7,5 %)
	Нудота		17 (14,0 %)	17 (32,1 %)
	Блювання		14 (11,6 %)	14 (26,4 %)
	Печія		25 (20,7 %)	12 (22,6 %)
	Кишкові розлади	Пронеси		7 (5,8 %)
Закрепи		36 (29,8 %)	13 (24,5 %)	
Загальна слабкість			71 (58,7 %)	34 (64,2 %)

Найчастіше у пацієнтів з ЕВУ знаходили малосимптомну форму (73,5 %), яка була більш характерна для ерозивних уражень, у порівнянні з виразковими ураженнями (54,7 %). В той же час больовий синдром більше відзначався при знаходженні виразок (45,3 %), ніж при виявленні ерозивних дефектів (26,4 %). Прояви печії у пацієнтів з ерозіями визначали у 20,7 %, відрижку кислим – у 41,3 %, повітрям – 67,8 % або гірким – у 23,1 % пацієнтів.

Серед хворих з наявністю виразок диспепсичний синдром проявлявся у вигляді відрижки кислим (43,4 %), повітрям (52,8 %), гірким (7,5 %), нудоти (32,1 %), печії (22,6 %).

Кишкові розлади при ЕВУ, а саме проноси знаходили 5,8 – 7,5 % випадків, тоді як закрепи спостерігалися частіше (24,5 – 29,8 %). В частині випадків у таких пацієнтів з даним коморбідним ураженням відмічалася загальна слабкість (58,7 – 64,2 %).

При локалізації виразкового дефекту в ДПК біль в епігастрії виникав через 60-90 хв після прийому їжі, а також спостерігався вночі та натще зранку. При виразці шлунка больові відчуття з іррадіацією вліво і догори з'являлися в епігастральній ділянці через 10-15 хв після прийому їжі. Також відмічалися болі при пальпації поперекових відростків XI-XII грудних хребців (точки Боаса) та при натисканні III поперекового хребця в точці Гербста.

Диспепсичний синдром, а саме відрижка кислим, повітрям чи гірким, залежав від різних причин, серед яких найважливішим чинником була наявність високої кислотності в шлунку. Відрижка кислим і повітрям найчастіше відмічалися у пацієнтів обох груп. При наявності високих значень рН ($> 3,0$) спостерігалися явища закиду жовчі в шлунок.

Під час проведення ЕГДС основну увагу приділяли виявленню таких ознак, як гіперемія СО, наявність ерозій і петехій в одному чи двох відділах шлунка та ДПК, кількість ерозій, наявність та локалізація виразок, стан кардіального жому, відмічали закид дуоденального вмісту в порожнину шлунка.

Діаметр ерозивних дефектів в шлунку і ДПК коливався від 0,1 до 0,4 см. Топографія ерозивно-виразкових дефектів гастродуоденальної зони у пацієнтів представлена у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2 – Ендоскопічні зміни слизової оболонки шлунка та ДПК у хворих з ерозивно-виразковими дефектами гастродуоденальної зони у поєднанні з ХОЗЛ

Ендоскопічні зміни	Ерозії, n=117 (100 %)	Виразки, n=53 (100 %)
Шлунок	77 (65,8 %)	27 (50,9 %)
Цибулина ДПК	74 (63,2 %)	31 (58,5 %)
Комбіноване ураження шлунка і ДПК	36 (30,8 %)	5 (9,4 %)

У цілому ерозії шлунка і ДПК знаходили у 117 осіб із 121 (96,7 %), а виразки у 53 із 121 (43,8 %). 65,8 % ерозій знаходили в тілі шлунка, 63,2 % - в цибулині ДПК та у 30,8 % - виявляли поєднану локалізацію ерозій.

Для загальної оцінки ЕВУ використовували критерії F.L. Lanza (табл. 3.3)

Таблиця 3.3 – Оцінка ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони у пацієнтів з ХОЗЛ (F.L. Lanza Score)

Ступінь	Кількість пацієнтів	%
Ступінь 1	16	13,2
Ступінь 2	28	23,2
Ступінь 3	12	9,9

Продовження таблиці 3.3

Ступінь 4	12	9,9
Ступінь 5	53	43,8

Згідно цих критеріїв 1 ступінь ураження СО з виявленням до 2 ерозій в одному відділі шлунка (анtrum, тіло, субкардіальний відділ) було встановлено у 16 (13,2 %) пацієнтів; знаходження від 3 до 10 ерозій в одному відділі – ураження 2 ступеня – було знайдено у 28 (23,2 %) хворих; 3 ступеня – більше 10 ерозій в одному відділі – у 12 (9,9 %) пацієнтів; 4 ступінь – із знаходженням більше 10 ерозій у двох відділах гастродуоденальної зони було встановлено у 12 (9,9 %) пацієнтів. У 53 пацієнтів (43,8 %) знаходили виразки в шлунку та цибуліні ДПК (ступінь 5).

Виразки шлунка діаметром від 0,5 до 1,2 см знаходили в 50,9 % випадків, ДПК – 58,5 % та поєднані виразки – в 9,4 %. Розміри виразкових дефектів коливалися від 0,5 см в діаметрі (39,6 %) до 1-1,2 см (28,3 %) (табл. 3.4).

Таблиця 3.4 – Розміри виразкових дефектів, виявлених при даному коморбідному ураженні (ЕВУ+ХОЗЛ) (n = 53)

Розмір	Кількість	%
< 0,5 см	21	39,6
0,7-0,9 см	19	35,8
1,0-1,2 см	15	28,3

В цілому, кількість виразкових дефектів склала 43,8 % від 121 випадка ЕВУ. Разом з тим, у 21 пацієнта (15,8 %) виявляли поверхневі

виразки і лише у 34 хворих (28,0 %) – знайдені глибокі дефекти слизової оболонки.

Отже, поверхневі ерозії та виразки, які знаходили у хворих з ЕВУ гастродуоденальної зони у поєднанні з ХОЗЛ, спостерігалися у 72,0 % випадків та характеризувалися малосимптомним перебігом (73,5 %), стертою клінічною картиною, загальною слабкістю, нерізка вираженим больовим синдромом, що не завжди приймається до уваги на фоні лікування основного захворювання.

Серед критеріїв оцінювання ХОЗЛ визначали клінічний перебіг, тривалість захворювання, етіологічні чинники, спірометричні показники – ОФВ₁ та ЖЄЛ, стадію захворювання згідно класифікації GOLD (2018), кількість викурених цигарок (пачко/років), вік пацієнтів, стать.

При оцінці скарг та анамнестичних даних особлива увага зверталась на індивідуальні чинники ризику у кожного пацієнта. Визначали наявність обтяженого сімейного анамнезу щодо ХОЗЛ, супутню патологію та вживання медикаментозних препаратів. Встановлено, що абсолютна більшість пацієнтів під час лікування ХОЗЛ приймали дексаметазон, амброксолу гідрохлорид, сальметерол у поєднанні з флутиказону пропіонатом, тіотропію бромід, еуфілін, фенотерол, а також антибіотики – цефтріаксон, азитроміцин.

Враховувалась частота загострень та кількість госпіталізацій з приводу ХОЗЛ. Так, пацієнти з 2 стадією ХОЗЛ проходили лікування 1-2 рази на рік, при 3 стадії – щойнайменше 2 рази на рік. Встановлено збільшення госпіталізацій у хворих з більш тривалим стажом куріння.

При зборі анамнезу у пацієнтів звертали увагу на скарги на відходження харкотиння, наявність кашлю, переважно в ранковий час, та явища «закладеності в грудній клітці», прогресуючу задишку.

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 аускультації – ослаблення дихальних шумів, наявність сухих хрипів під час спокійного дихання.

Перебіг ХОЗЛ відрізнявся в залежності від динаміки ураження легеневої тканини, що обумовлювалося переважно різним стажем куріння.

Для оцінки ступеня виразності симптомів використовували модифіковану шкалу задишки (mMRC). Так, у пацієнтів зі стажем куріння до 10 років найчастіше спостерігалася задишка легкого та середнього ступенів, а при стажі куріння більше 20 років і, відповідно, при більш тяжкому перебігу ХОЗЛ, найчастіше діагностували середній та важкий ступені задишки. В залежності від навантаження найчастіше при легкому перебігу ХОЗЛ виявляли задишку I ступеня – при швидкому підйомі на поверх або при ході вгору та II ступеня – повільна хода, необхідність зупинки при ході по рівній місцевості. При тяжкому перебігу, до якого належало близько 70 % обстежених пацієнтів, виявляли III ступінь задишки – зупинка при ході на відстань близько 100 метрів або через декілька хвилин ходи по рівній місцевості.

Клінічна характеристика пацієнтів з ЕВУ гастродуоденальної зони у поєднанні з ХОЗЛ та групи контролю представлена в таблиці 3.5.

Таблиця 3.5 – Характеристика пацієнтів, включених у дослідження ($M \pm m$)

Групи обстежених Показники	ЕВУ+ХОЗЛ (n = 121)	Контроль (n = 20)
Вік, роки	52,30 ± 0,97	45,20 ± 2,78
Кількість пачко/років	23,89 ± 1,11	—
Задишка (mMRC), бали	1,76 ± 0,08	—

Важливим чинником прогресування ХОЗЛ в обстежених пацієнтів було куріння, кількість пачко/років складала $23,89 \pm 1,11$. Вік пацієнтів коливався від 30 до 70 років, середній вік $52,29 \pm 0,97$ років.

Середнє значення задишки (mMRC) складало $1,76 \pm 0,08$ балів, у порівнянні з групою практично здорових осіб, у яких даний симптом був відсутній.

Спірографічне обстеження хворих проводилося з пробою на зворотність бронхіальної обструкції. Показники зовнішнього дихання у пацієнтів з ЕВУ гастродуоденальної зони у поєднанні з ХОЗЛ представлені у таблиці 3.6.

Таблиця 3.6 – Деякі показники функції зовнішнього дихання у пацієнтів з ЕВУ гастродуоденальної зони у поєднанні з ХОЗЛ (М $\pm$ m)

Групи обстежених Показники у % від належного	ЕВУ+ХОЗЛ, (n = 121)	Контроль, (n = 20)
ОФВ ₁	$49,87 \pm 0,99^*$	$93,11 \pm 2,80$
ЖЄЛ	$58,27 \pm 1,13^*$	$91,74 \pm 2,48$
ОФВ ₁ /ФЖЄЛ	$82,17 \pm 1,01^*$	$99,20 \pm 2,41$
МОШ ₂₅	$38,00 \pm 1,38^*$	$82,90 \pm 4,06$
МОШ ₅₀	$30,49 \pm 1,23^*$	$84,55 \pm 3,77$
МОШ ₇₅	$36,82 \pm 1,56^*$	$86,90 \pm 8,39$

Примітка. * - достовірність різниці порівняно з контрольною групою ($p < 0,01$).

При аналізі показників спірограми найнижчі значення ЖЄЛ та ОФВ₁ визначені у пацієнтів з даною коморбідною патологією у порівнянні з контролем. Рівень ОФВ₁ був нижчим за контрольні показники в 1,87 разів ($49,87 \pm 0,99$ % проти $93,11 \pm 2,80$ %; $p < 0,01$).

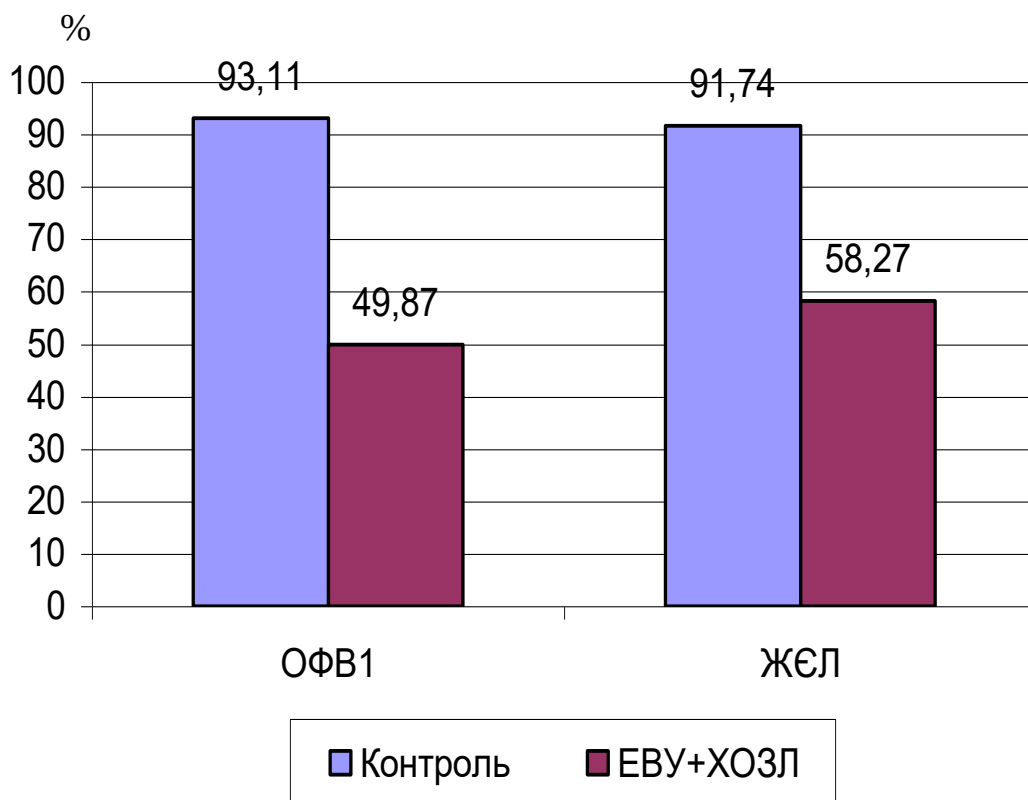
Спрямованість змін даних спірограм за значеннями ЖЄЛ була аналогічною у пацієнтів з коморбідним ураженням у порівнянні з контролем ($58,27 \pm 1,13$ % проти $91,74 \pm 2,48$ %; $p < 0,01$).

Серед обстежених пацієнтів з даною коморбідною патологією у 46 осіб (38,0 %) ОФВ₁ коливався в межах 80,0 – 50,0 % (2 стадія ХОЗЛ) та у 75 осіб (62,0 %) ОФВ₁ знаходився в межах 50,0 – 30,0 %, що відповідало 3 стадії ХОЗЛ.

Співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ також було нищим у порівнянні з контрольними величинами ($82,17 \pm 1,01$ % проти $99,20 \pm 2,41$ %; $p < 0,01$).

У порівнянні з контрольними значеннями, були знижені показники бронхіальної прохідності на рівні великих (МОШ₂₅): $38,00 \pm 1,38$ % проти $82,90 \pm 4,06$ %, середніх (МОШ₅₀): $30,49 \pm 1,23$ проти $84,55 \pm 3,77$ % та дрібних бронхів (МОШ₇₅): $36,82 \pm 1,56$ % проти $86,90 \pm 8,39$ % ($p < 0,01$).

Показники спірометрії у пацієнтів з ЕВУ гастродуоденальної зони у поєднанні з ХОЗЛ, згідно з критеріями GOLD, відповідали 2 та 3 стадіям захворювання (рис. 3.1).



**Рисунок 3.1 – Показники спірометрії у хворих з ЕВУ
гастродуоденальної зони у поєднанні з ХОЗЛ**

В цілому, за даними показниками – ОФВ₁, ЖЄЛ, ОФВ₁/ФЖЄЛ, МОШ₂₅, МОШ₅₀, МОШ₇₅ у пацієнтів, в залежності від стадії захворювання, спостерігалось прогресуюче зниження вентиляції легень, більше змішаного типу, з генералізованою обструкцією бронхіального типу та вираженими обструктивними змінами верхніх дихальних шляхів.

Враховуючи важливе значення куріння, як чинника ризику виникнення ХОЗЛ, проведений кореляційний аналіз між величинами ОФВ₁ і ЖЄЛ та стажом куріння. В значній частині випадків відмічали зменшення показників функції зовнішнього дихання при збільшенні тривалості куріння (рис. 3.2; рис. 3.3).

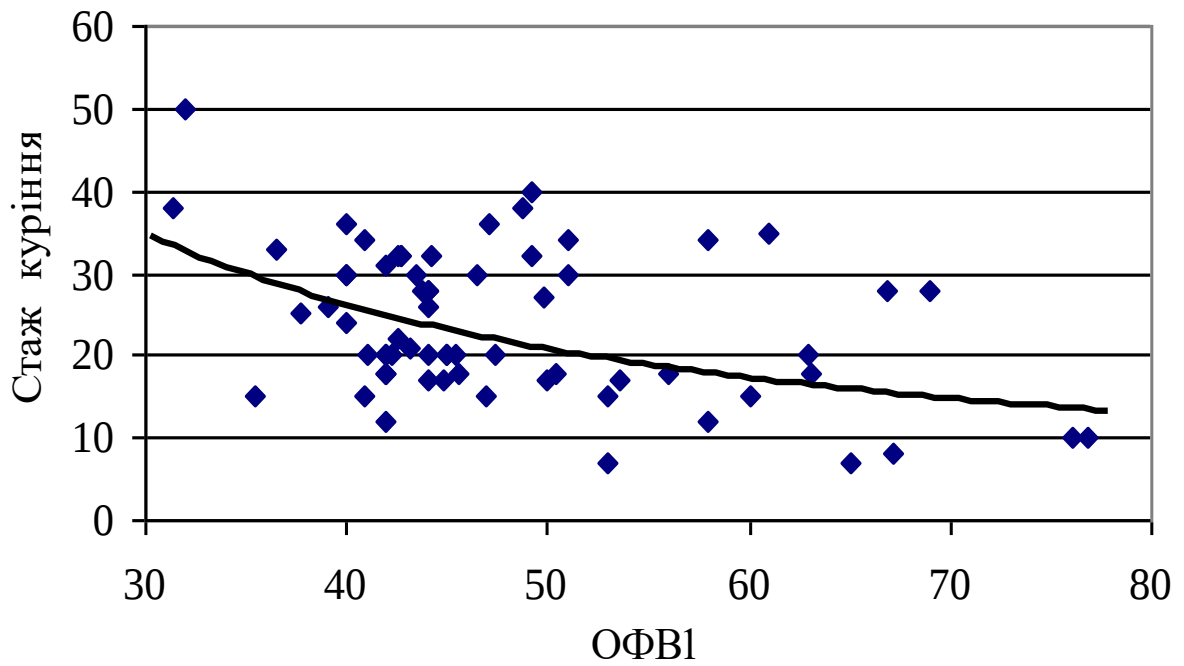


Рисунок 3.2 – Кореляція між ОФВ₁ і стажом куріння
($r = -0,38$; $p < 0,01$)

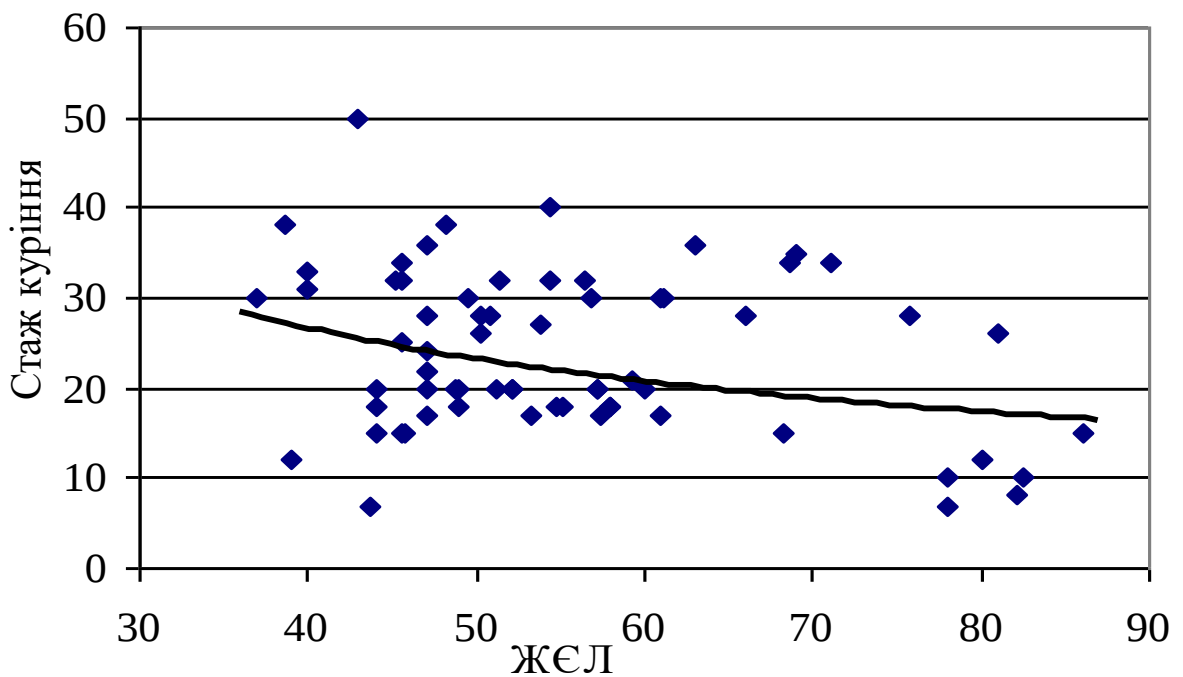


Рисунок 3.3 Кореляція між ЖЄЛ і стажом куріння
($r = -0,28$; $p < 0,01$)

Виявлені обернені кореляції між стажом куріння та ОФВ₁ ($r = -0,38$; $p < 0,01$) (рис.3.2) і ЖЄЛ ($r = -0,28$; $p < 0,01$) (рис.3.3), що підтверджує

загальні уявлення щодо основного чинника ризику – куріння та тривалості його впливу.

Таким чином, встановлено, що при ерозивно-виразкових ураженнях гастродуоденальної зони у поєднанні з ХОЗЛ переважала чоловіча стать (64,7 %), з середнім віком $52,30 \pm 0,97$ років, зі стажем куріння $23,89 \pm 1,11$ пачко/років. У всіх хворих встановлено діагноз ХОЗЛ 2-3 стадії, дихальна недостатність II-III.

3.2 Роль чинників агресії та захисту в розвитку ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони у хворих з ХОЗЛ

На II етапі дослідження вивчався стан факторів агресії та захисту у хворих з ЕВУ гастродуоденальної зони у поєднанні з ХОЗЛ.

Враховуючи те, що головною метою даного дослідження було вивчення клінічно-патогенетичних особливостей перебігу коморбідних ерозивно-виразкових уражень, які можуть бути причиною обтяження основного захворювання – ХОЗЛ, усі пацієнти були розподілені на дві групи: в I групу увійшли хворі з наявністю ерозій в шлунку і/або цибуліні ДПК у поєднанні з ХОЗЛ (n=34), у II групу – пацієнти з виразковими дефектами гастродуоденальної зони у поєднанні з ХОЗЛ (n=34).

Клінічна характеристика пацієнтів з ЕВУ гастродуоденальної зони у поєднанні з ХОЗЛ представлена в таблиці 3.7.

Таблиця 3.7 – Характеристика пацієнтів, включених у дослідження

Групи хворих Показники	Група I (n=34)	Група II (n=34)	Контроль (n=20)
Вік, роки	$48,76 \pm 1,74^*$	$50,59 \pm 1,32^*$	$45,68 \pm 3,31$
Стаж куріння, роки	$22,91 \pm 1,67^*$	$24,94 \pm 1,44^*$	—

Продовження таблиці 3.7

Задишка (mMRC), бали	$1,76 \pm 0,08^*$	$1,82 \pm 0,09^*$	—
ОФВ ₁ , %	$47,50 \pm 1,55^*$	$48,95 \pm 1,89^*$	$93,11 \pm 2,80$
ЖЄЛ, %	$52,67 \pm 1,84^*$	$54,59 \pm 2,03^*$	$91,74 \pm 2,48$
ОФВ ₁ /ФЖЄЛ	$81,79 \pm 1,81^*$	$84,09 \pm 1,38^*$	$99,20 \pm 2,41$

Примітка. * - достовірність різниці порівняно з контрольною групою ($p < 0,01$).

Середній вік хворих практично не відрізнявся в досліджуваних групах і в порівнянні з контролем. Стаж куріння у пацієнтів І групи з коморбідним ураженням коливався від 10 до 36 пачко/років, у середньому $22,91 \pm 1,67$ пачко/років. Серед них, пацієнтів з ХОЗЛ із 2 стадією захворювання було 12 осіб, з 3 стадією – 22 пацієнти. Стаж куріння у пацієнтів II групи коливався від 12 до 38 пачко/років, що у середньому склало $24,94 \pm 1,44$ пачко/років. Серед них було 11 осіб із ХОЗЛ 2 стадії, 23 – із ХОЗЛ 3 стадії.

За даними спірограми, середні значення ОФВ₁ у пацієнтів І групи становило $47,50 \pm 1,55$ %, ЖЄЛ – $52,67 \pm 1,84$ %, ОФВ₁/ФЖЄЛ – $81,79 \pm 1,81$ %. Серед пацієнтів II групи показники спірометрії були наступними: ОФВ₁ – $48,95 \pm 1,89$ %, ЖЄЛ – $54,59 \pm 2,03$ %, ОФВ₁/ФЖЄЛ – $84,09 \pm 1,38$ %.

Таким чином, за віком, стажем куріння, задишкою, показниками спірометрії розподіл пацієнтів у групах був рівномірний.

За гендерною ознакою в І групі було 23 особи чоловічої статі (67,6 %) і 11 жіночої (32,4 %). В II групі кількість чоловіків становила 21 (61,8

%), а жінок – 13 (38,2 %) осіб. Таким чином, за гендерною ознакою встановлено переважання чоловічої статі в усіх групах обстежених пацієнтів, що свідчить про більшу поширеність коморбідного ураження, та і ХОЗЛ загалом, серед чоловіків, ніж серед жінок (табл. 3.8).

Таблиця 3.8 - Розподіл хворих за гендерною ознакою

	I група	II група	Разом
Кількість чоловіків	23 (67,6 %)	21 (61,8 %)	44 (64,7 %)
Кількість Жінок	11 (32,4 %)	13 (38,2 %)	24 (35,3 %)

На цьому тлі спостерігалось достовірне зниження показників ОФВ_1 та ЖЄЛ, що об'єктивно вкладалось в критерії GOLD-2018 щодо ступеня тяжкості бронхообструктивних порушень 2 та 3 стадії ХОЗЛ.

Важливим фрагментом даного дослідження було визначення чинників агресії та захисту у шлунковому вмісті у пацієнтів з ХОЗЛ в поєднанні з ерозивно-виразковими дефектами гастродуоденальної зони. Основну увагу приділяли визначенню:

- Н. рулогі-інфекції;
- внутрішньошлунковій рН-метрії;
- загальній кислотності;
- вмісту пепсину;
- концентрації маркера мукоїдної секреції - N-ацетилнейраміновим кислотам (табл. 3.9).

Таблиця 3.9 – Стан чинників агресії та захисту в шлунковому вмісті у пацієнтів з ерозивно-виразковими дефектами гастродуоденальної зони у поєднанні з ХОЗЛ

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

Дані pH-метрії показали достовірне зменшення pH як в групі пацієнтів з наявністю ерозій ($1,72 \pm 0,07$; $p < 0,01$) в порівнянні з контролем ($1,91 \pm 0,10$), так і більш виражені зміни у групі осіб з виразковими дефектами та ХОЗЛ ($1,56 \pm 0,05$; $p < 0,01$) (рис. 3.4).

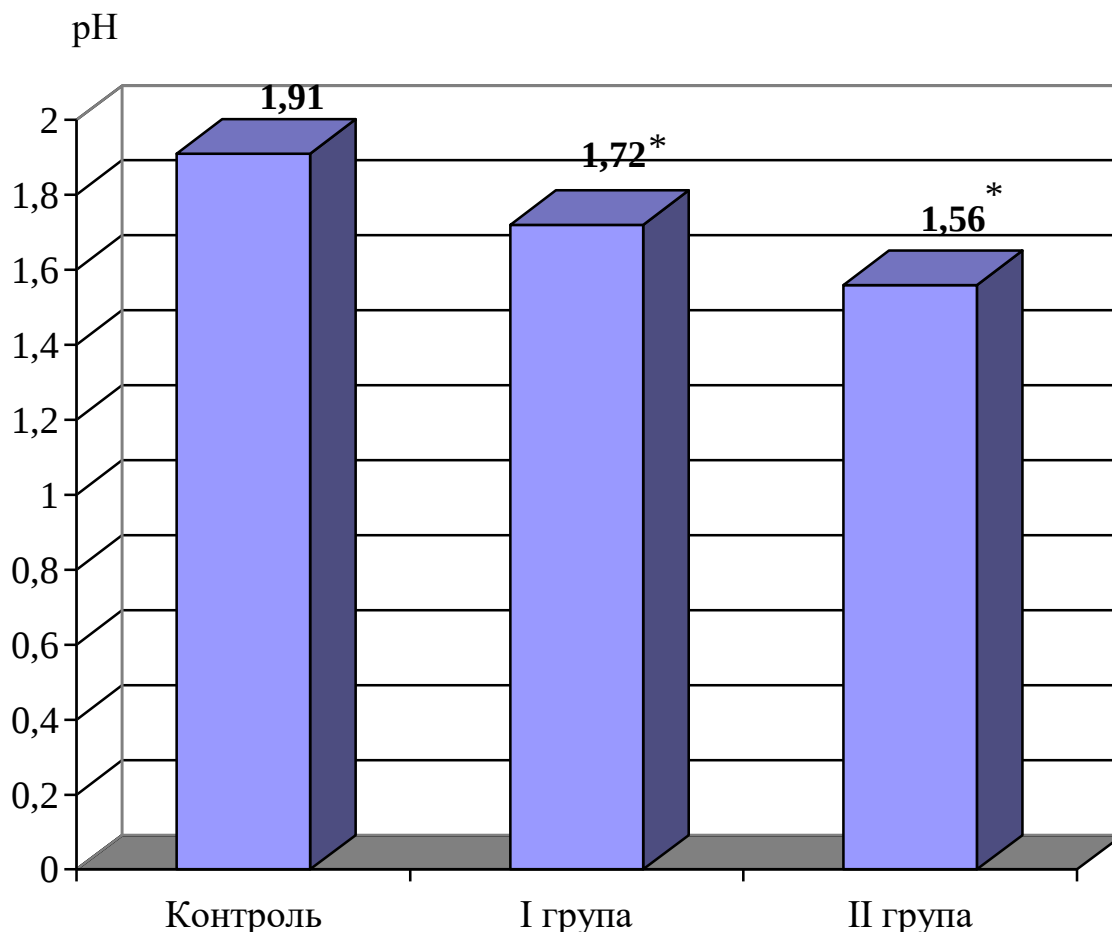


Рисунок 3.4 – Показники рН у пацієнтів з ерозивно-виразковим ураженням гастродуоденальної зони і в групі контролю. Примітка: * - достовірність різниці порівняно з контрольною групою ($p < 0,01$)

Аналогічні результати отримані при порівнянні значень загальної кислотності як в першій ($51,55 \pm 3,48$ ммоль/л; $p < 0,01$ у порівнянні з контролем), так і в другій ($61,30 \pm 3,59$ ммоль/л; $p < 0,01$ у порівнянні з контролем) групах обстежених пацієнтів (рис. 3.5).

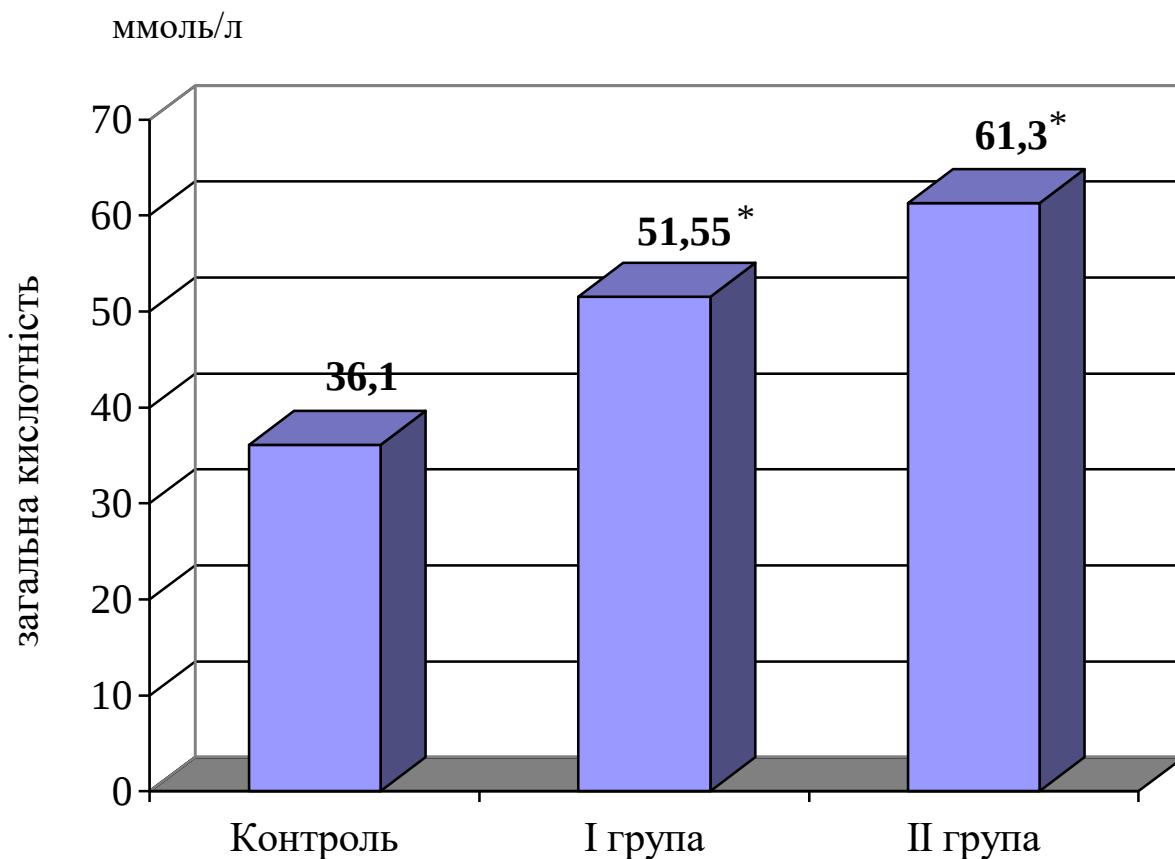


Рисунок 3.5 – Показники загальної кислотності у пацієнтів з ЕВУ гастродуоденальної зони і в групі контролю. Примітка: * - достовірність різниці порівняно з контрольною групою ($p < 0,01$)

Середній вміст пепсину був достовірно вищий як у хворих з ерозіями та ХОЗЛ ($0,53 \pm 0,06$ мг/мл; $p < 0,05$), так і при виразкових дефектах ($0,76 \pm 0,06$ мг/мл; $p < 0,01$) при порівнянні з контролем (рис. 3.6). Разом з тим, слід звернути увагу на значне підвищення концентрації пепсину вище 1,0 мг/мл у 17,64 % хворих з ерозіями та в 37,7 % осіб з виразковими дефектами.

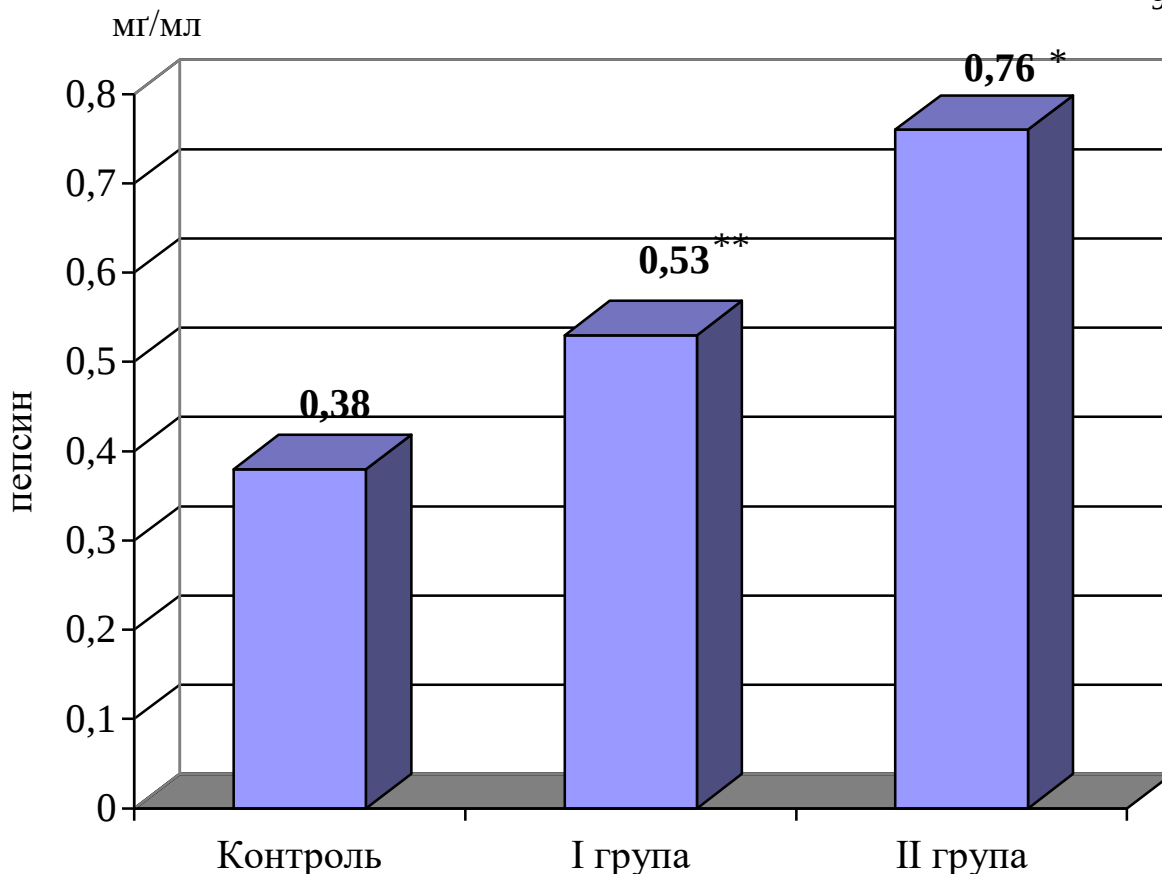


Рисунок 3.6 – Показники пепсину у пацієнтів з ЕВУ гастродуоденальної зони і в групі контролю. Примітка: * $p < 0,01$ у порівнянні з контролем; ** $p < 0,05$ у порівнянні з контролем

Важливим компонентом захисту слизової оболонки гастродуоденальної зони від пошкоджуючої дії агресивних чинників виступають термінальні ланцюжки NANA, негативний заряд яких відштовхує молекули пепсину та хлористоводневої кислоти.

Порівняння показників NANA пацієнтів І групи з контрольними величинами не виявило відмінностей у цих компонентах захисту. Вміст NANA серед пацієнтів І групи становив $0,69 \pm 0,03$ мг/мл у шлунковому соці і $1,47 \pm 0,07$ мг/мл у нерозчинному слизі проти $0,63 \pm 0,02$ мг/мл у шлунковому соці і $1,49 \pm 0,05$ мг/мл у нерозчинному слизі серед осіб контрольної групи ($p > 0,05$). Разом з тим, у пацієнтів ІІ групи з виразковими дефектами спостерігалось достовірне зменшення

NANA в нерозчинному слизу до $1,35 \pm 0,04$ мг/мл у порівнянні з контролем, $p < 0,05$ (рис. 3.7).

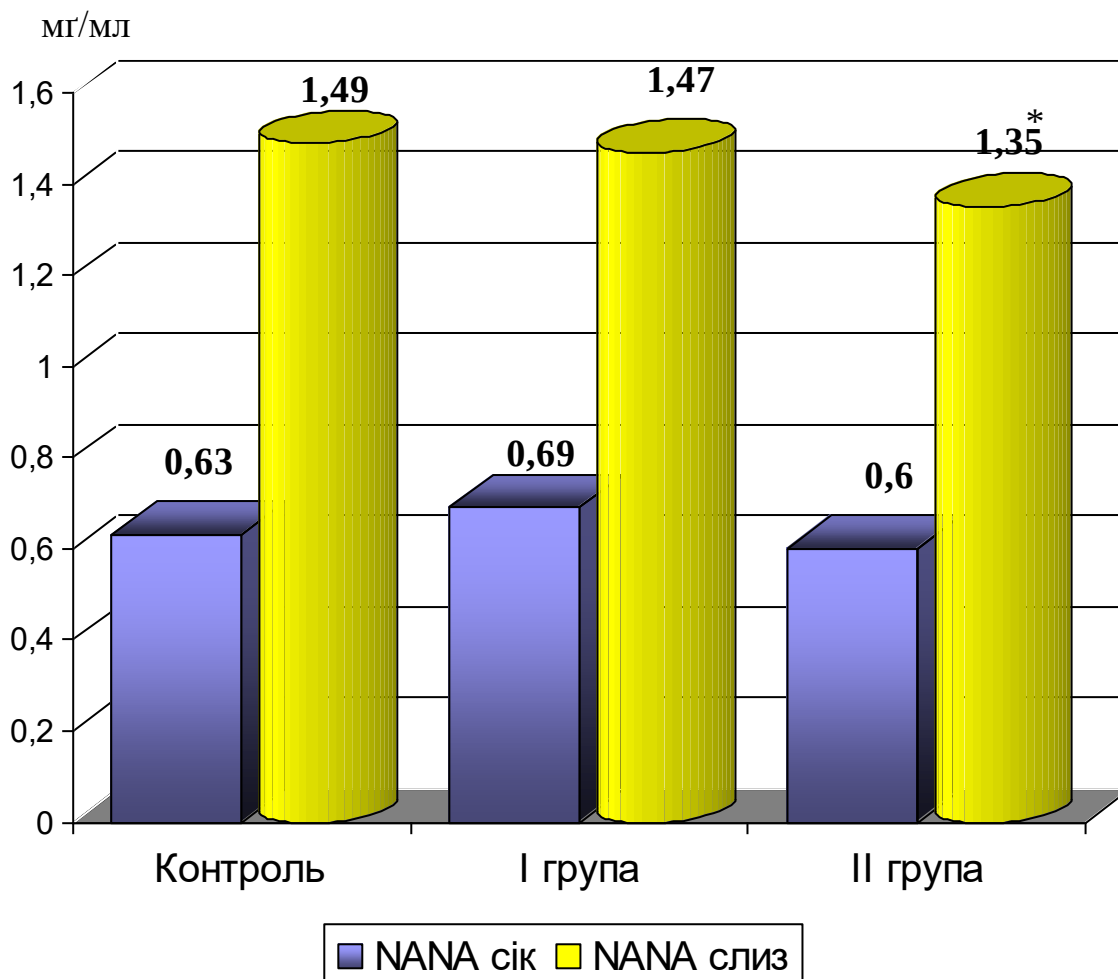


Рисунок 3.7 – Показники NANA у шлунковому соці та нерозчинному слизу в пацієнтів з ЕВУ гастродуоденальної зони і в групі контролю. Примітка: * - достовірність різниці порівняно з контрольною групою ($p < 0,01$)

Отже, клінічний перебіг ХОЗЛ у поєднанні з ерозивно-виразковими дефектами гастродуоденальної зони необхідно оцінювати з позицій коморбідності.

3.3 Н. pylori-інфекція у пацієнтів з ерозивно-виразковими ураженнями гастродуоденальної зони у поєднанні з ХОЗЛ

В останній час все більше уваги приділяють вивченню коморбідних станів, які супроводжують перебіг ХОЗЛ, зокрема поєднанню з ураженнями гастродуоденальної зони [231].

Основним чинником ризику розвитку ХОЗЛ є куріння, тривалий вплив якого сприяє формуванню основних морфологічних проявів захворювання: ремоделюванню повітроносних шляхів, формуванню перибронхіального фіброзу та розвитку емфіземи легень [120].

На даний час з'являється все більше публікацій щодо взаємозв'язку між респіраторними захворюваннями та гелікобактерною інфекцією, зокрема з розвитком ХОЗЛ, бронхіальної астми, хронічного бронхіту та раку легень [144, 153].

Так, захворюваність на хронічний бронхіт у пацієнтів з пептичною виразкою в два-три рази вища, ніж у осіб без гастродуоденальної патології [140]. Доведено зниження ОФВ_1 у Н. pylori *Cag-A* серопозитивних пацієнтів з ХОЗЛ [160]. Базуючись на мета-аналізах щодо вивчення асоціації ХОЗЛ з Н. pylori-інфекцією, має прослідковуватися взаємозв'язок між цими показниками, в яких не останню роль можуть відігравати прозапальні цитокіни [129]. Доведено, що колонізація Н. pylori в антральному відділі шлунка супроводжується викидом інтерлейкінів (IL-1, IL-8) та туморнекротичного фактора. Хронічне запалення та зростаюча імунна відповідь відмічені при різних респіраторних захворюваннях, включаючи ХОЗЛ. І в цьому процесі головна роль відводиться $\text{TNF-}\alpha$, який зростає при легеневій патології, внаслідок чого виникає «overspill» - ефект перенаповнення в дихальній системі та розповсюдження на інші органи [25, 81, 243, 244].

Разом з тим, подібні асоціації можуть бути пояснені потенційною етіопатогенетичною роллю гелікобактерної інфекції в розвитку цих коморбідних уражень [23].

Отже, *H. pylori* може відігравати патогенетичну роль в прогресуванні ХОЗЛ, враховуючи філогенетичну спорідненість розвитку дихальної і травної систем.

Всім пацієнтам з ХОЗЛ та ерозивно-виразковим ураженням гастродуоденальної зони (68 осіб), визначали титр anti-*H. pylori* IgG.

При проведенні ЕГДС у шлунку і ДПК знаходили різноманітні ерозивно-виразкові ураження слизової оболонки. Серед пацієнтів I групи у 14 осіб спостерігалось ізольоване ураження шлунка, у 11 осіб – ураження цибулини ДПК, у 9 хворих – комбіноване ерозивне ураження шлунка і ДПК.

Серед хворих II групи ізольоване виразкове ураження шлунка знаходили у 9 пацієнтів, цибулини ДПК – у 20 осіб, комбіноване виразкове ураження шлунка і ДПК – у 5 пацієнтів.

Була визначена роль anti-*H. pylori* IgG в патогенезі поєднаних гастродуоденальних та легеневих уражень, про що свідчило достовірне зростання anti-*H. pylori* IgG у при порівнянні цих показників у пацієнтів з ерозивно-виразковими ураженнями шлунка і ДПК.

Вміст anti-*H. pylori* IgG серед обстежених осіб коливався від 1,3 до 8,0 Од/мл. Середні значення anti-*H. pylori* IgG у пацієнтів I групи становили $4,86 \pm 0,38$ Од/мл і збільшувалися до $5,51 \pm 0,29$ Од/мл у пацієнтів II групи ($p < 0,01$) (рис. 3.8).

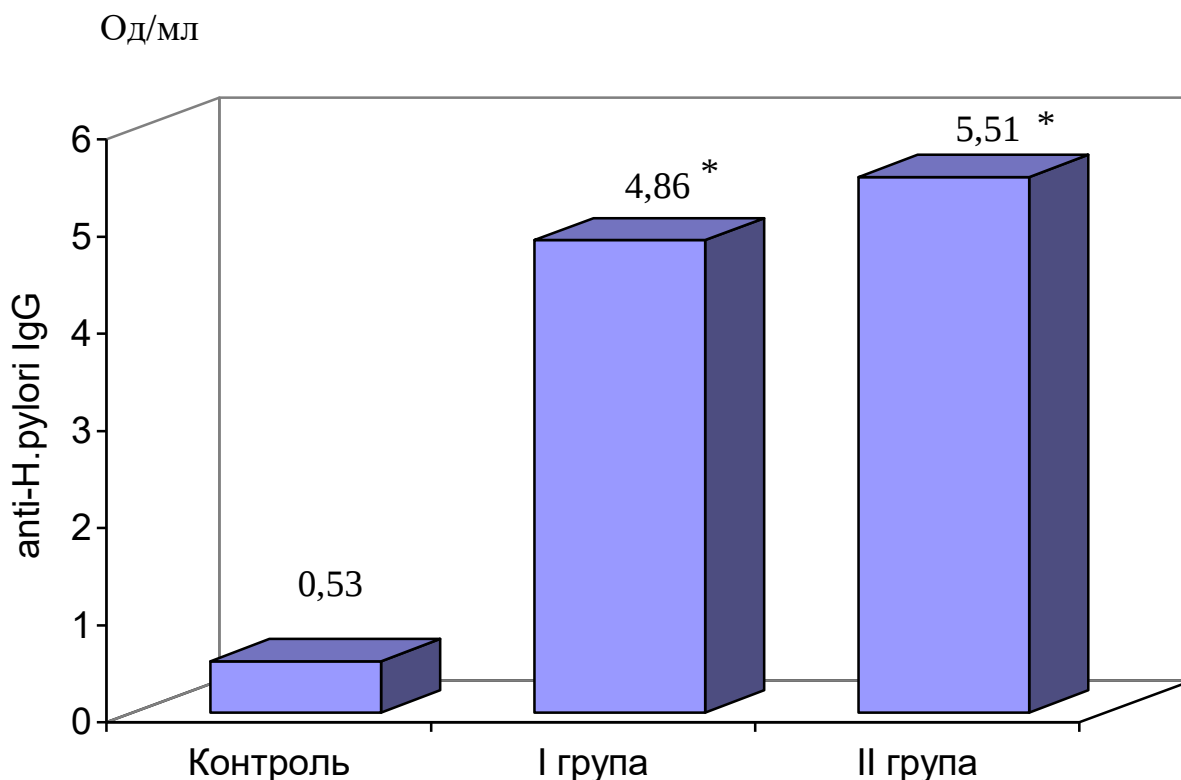


Рисунок 3.8 – Вміст anti-H. pylori IgG у пацієнтів з ерозивно-виразковим ураженням гастродуоденальної зони та ХОЗЛ. Примітка:

*** - достовірність різниці порівняно з контрольною групою ($p < 0,01$)**

З іншого боку, при поділі пацієнтів з ерозивно-виразковими ураженнями у поєднанні з ХОЗЛ на групу з наявністю ерозій та групу з виразковими дефектами, рівень anti-H. pylori IgG при наявності виразок був вищий, ніж при знаходженні ерозій. Разом з тим, при порівнянні з контролем рівень anti-H. pylori IgG був практично в 10 разів вищий за наявності ерозій та виразок.

Серед усіх пацієнтів виявлені достовірні обернені кореляційні зв'язки між anti-H. pylori IgG з одного боку та ОФВ₁ ($r = - 0,48$; $p < 0,01$) (рис. 3.9) і ЖЄЛ ($r = - 0,47$; $p < 0,01$) (рис. 3.10) – з іншого.

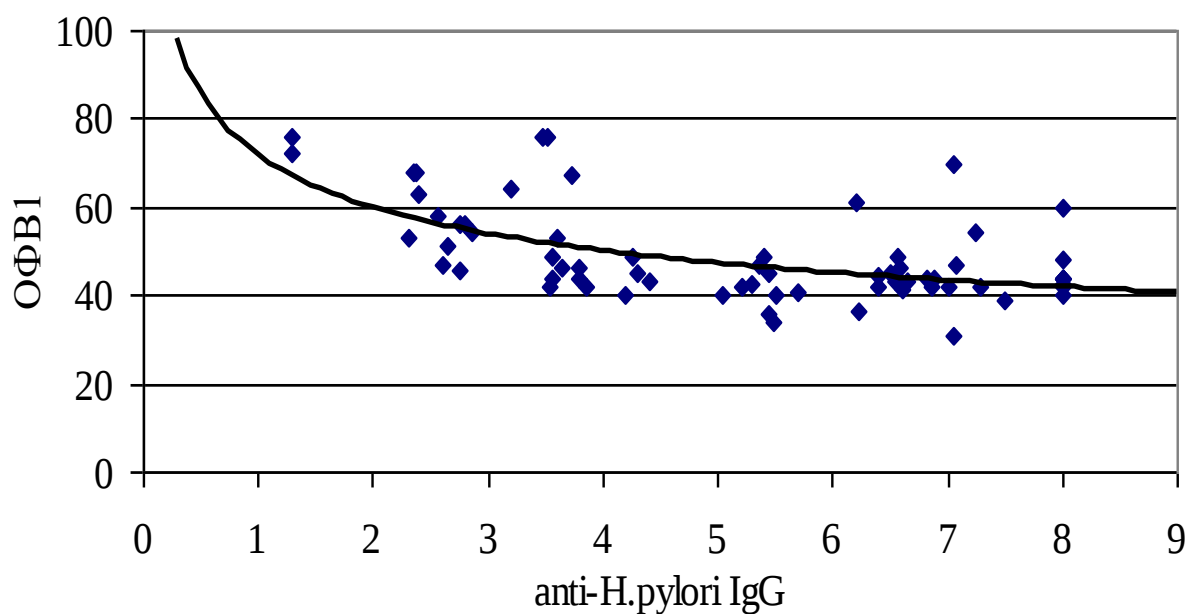


Рисунок 3.9 – Кореляція між anti-H. pylori IgG і ОФВ₁
($r = -0,48$; $p < 0,01$)

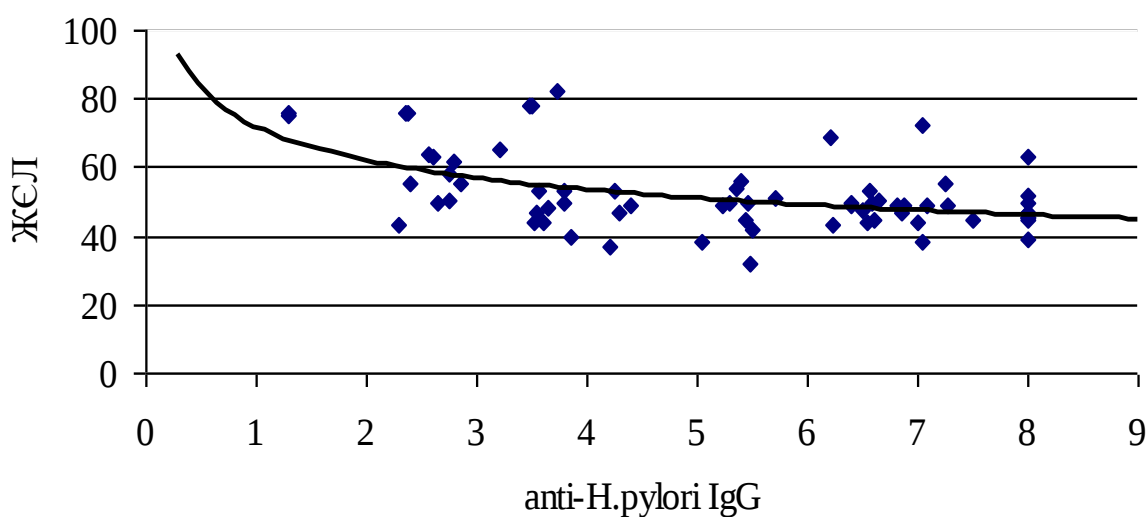
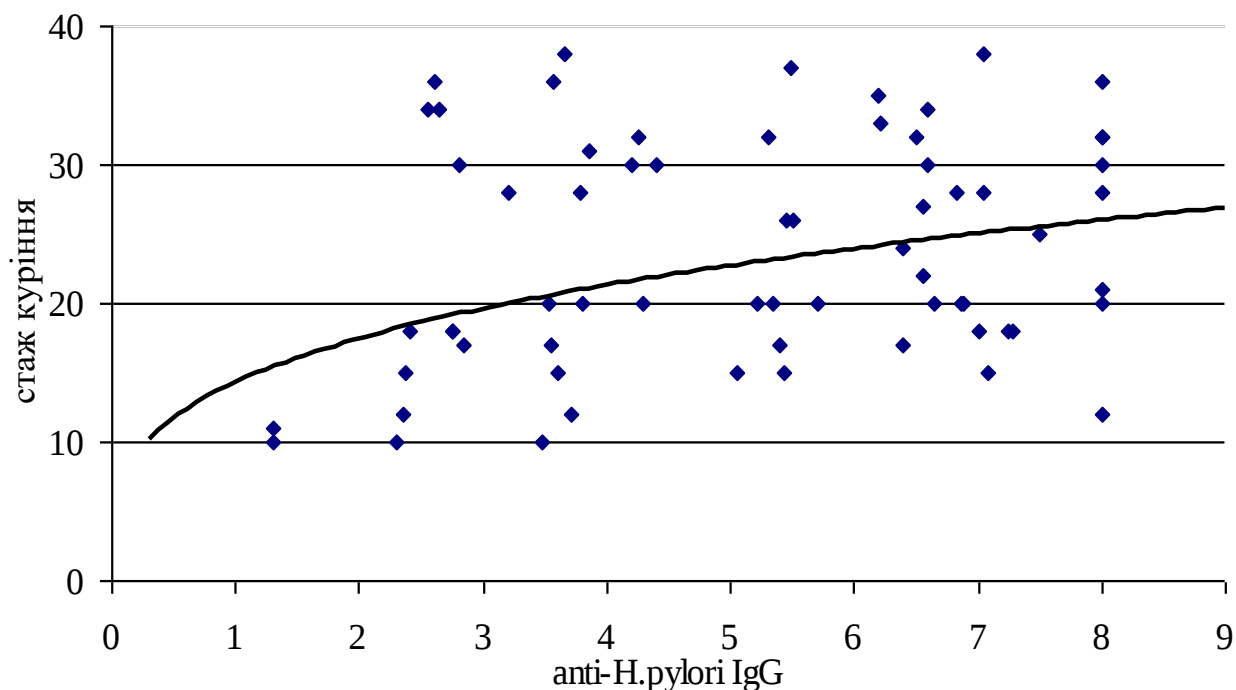


Рисунок 3.10 – Кореляція між anti-H. pylori IgG і ЖЄЛ
($r = -0,47$; $p < 0,01$)

Разом з тим, на цьому тлі спостерігався слабкий позитивний зв'язок між anti-H. pylori IgG та стажом куріння ($r = 0,26$; $p > 0,05$) (рис. 3.11).



**Рисунок 3.11 – Кореляція між anti-H. pylori IgG і стажом куріння
($r = 0,26$; $p > 0,05$)**

Резюме. Згідно даних різних мета-аналізів, на даний час все частіше відмічають поєднаний перебіг ХОЗЛ з ерозивно-виразковими ураженнями гастродуоденальної зони. На користь розвитку даної коморбідності, ймовірно, впливають куріння та виявлення *H. pylori*-інфекції [14].

Хоча куріння залишається важливим чинником ризику розвитку ХОЗЛ, виявлення *H. pylori*-інфекції в осіб з хронічним бронхітом може бути пусковим фактором у звільненні прозапальних цитокінів, що обтяжує перебіг даної коморбідності [129].

Великі епідеміологічні дослідження, проведені в ряді країн Європи, свідчать про статистично достовірне зростання частки пацієнтів з хронічним бронхітом та наявністю *H. pylori*-серопозитивної інфекції [24].

При обстеженні 68 осіб з ХОЗЛ у поєднанні з ерозивно-виразковими ураженнями гастродуоденальної зони основними

чинниками ризику виступали куріння та наявність *H. pylori*-інфекції. Стаж куріння достовірно зростав в осіб з 3 стадією ХОЗЛ та спостерігався слабкий кореляційний взаємозв'язок між anti-*H. pylori* IgG і стажем куріння.

Відмічалось достовірне збільшення anti-*H. pylori* IgG у хворих з 3 стадією ХОЗЛ у порівнянні з пацієнтами з 2 стадією захворювання.

Найбільш важливим моментом роботи було виявлення кореляційних взаємозв'язків між гелікобактерною інфекцією та ОФВ₁ і ЖЄЛ, причому спостерігалось достовірне зменшення цих показників на тлі зростання значень anti-*H. Pylori* IgG.

Таким чином, *H. pylori*-інфекція в цілому може відігравати прозапальну роль та виступати тригером прогресування ХОЗЛ.

Результати власних досліджень, викладені в розділі 3, опубліковані в статтях [91, 142, 176, 179] та апробовані на наукових форумах [143, 180, 246], отримано два патенти на корисну модель [247, 248].

РОЗДІЛ 4

ВМІСТ TNF- α ТА PGE2 ЗА НАЯВНОСТІ ЕРОЗИВНО-ВИРАЗКОВИХ УРАЖЕНЬ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ У ПАЦІЄНТІВ З ХОЗЛ

В даному розділі роботи представлені дані щодо змін туморнекротичного фактора та захисного чинника – простагландину E2 за наявності ЕБУ гастродуоденальної зони у пацієнтів з ХОЗЛ. Вибір TNF- α був обумовлений тим, що в останній час найбільшу увагу приділяють дослідженням нових біомаркерів для розуміння патогенетичних процесів та моніторингу запалення в респіраторному тракті пацієнтів з ХОЗЛ [25, 26, 124, 125, 131]. Хоча є достатньо публікацій щодо підвищення рівня TNF- α у хворих з ХОЗЛ або за наявності гастродуоденальної патології, питання впливу цього прозапального цитокіну при коморбідному ураженні залишається неясним. У поодиноких повідомленнях вказують на позитивний ефект призначення ІПП в лікуванні хворих з ХОЗЛ, який проявлявся у зменшенні ризику ускладнення основного захворювання та покращував якість життя [75]. Разом з тим, така лікувальна тактика ще не набула широкого розповсюдження в профілактиці ХОЗЛ та потребує подальших досліджень.

Не менш важливим є питання оптимального захисту слизової оболонки гастродуоденальної зони від впливу базових препаратів лікування ХОЗЛ. І в цьому аспекті апробована схема призначення ІПП разом з ребаміпідом [245, 246, 247, 248]. Відомо, що ребаміпід може стимулювати синтез мукозного глікопротеїну та PGE2, зменшувати продукцію прозапальних цитокінів та прозапальну активацію при хронічному активному гастриті, у зв'язку з чим цей препарат включили до комплексу лікування пацієнтів з гастродуоденальними ураженнями у поєднанні з ХОЗЛ.

У підрозділах 4.1 та 4.2 представлені дані щодо змін показників TNF- α та PGE2 при ЕВУ гастродуоденальної зони у пацієнтів з ХОЗЛ до та після АГТ з рабепразолом та аналогічної схеми з додаванням ребаміпіду.

У відповідності до поставлених завдань обстежено 53 пацієнти з ЕВУ шлунка і ДПК та ХОЗЛ, яким до базового лікування основного захворювання призначали антигелікобактерійну терапію. Групу порівняння (група А) склав 21 пацієнт з ХОЗЛ та ЕВУ гастродуоденальної зони, які були відібрані шляхом сліпої вибірки із поперенього етапу і отримували лише стандартну терапію ХОЗЛ; 26 хворих (група В) приймали рабепразол у складі антигелікобактерної терапі, 27 (група С) – АГТ з рабепразолом та ребаміпідом. У групу контролю увійшло 14 практично здорових осіб.

Клінічна характеристика пацієнтів з ЕВУ гастродуоденальної зони у поєднанні з ХОЗЛ, груп порівняння та контролю представлена в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1 – Характеристика пацієнтів, включених до дослідження

Групи Показники	Група А, (n=21)	Група В, (n=26)	Група С, (n=27)	Контроль, (n=14)
Вік, роки	52,29 $\pm$ 1,73	55,85 $\pm$ 2,60	55,48 $\pm$ 2,04	42,93 $\pm$ 3,77
Стаж куріння, роки	23,67 $\pm$ 1,57	22,98 $\pm$ 1,51	23,15 $\pm$ 1,74	-
Задишка (mMRC), бали	1,80 $\pm$ 0,04	1,96 $\pm$ 0,03	1,89 $\pm$ 0,04	-
ОФВ ₁ , %	49,01 $\pm$ 2,09	52,93 $\pm$ 2,72	56,63 $\pm$ 2,99	94,44 $\pm$ 3,51
ЖЄЛ, %	54,10 $\pm$ 2,09	62,75 $\pm$ 1,98	69,79 $\pm$ 2,82	92,87 $\pm$ 2,97
ОФВ ₁ /ЖЄЛ	83,28 $\pm$ 4,39	81,15 $\pm$ 3,56	80,24 $\pm$ 4,01	91,50 $\pm$ 3,38

Середній вік хворих практично не відрізнявся у всіх трьох досліджуваних групах. Слід вказати, що хворі груп А, В, С були однаково розподілені за стадіями ХОЗЛ.

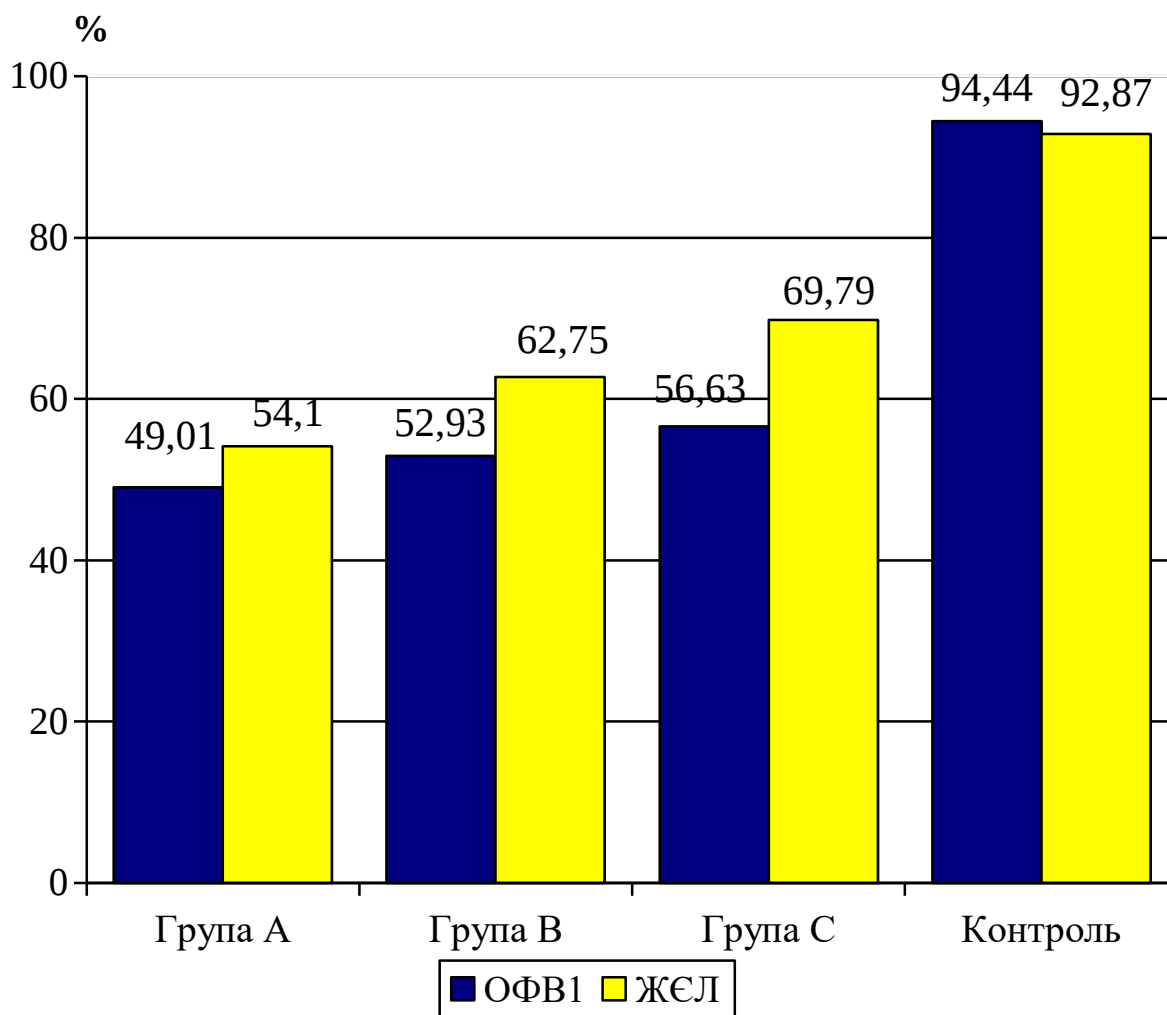
Середній стаж куріння у пацієнтів з групи порівняння (група А) дорівнював $23,67 \pm 1,57$ пачко/років, серед пацієнтів групи В – $22,98 \pm 1,51$ пачко/років та пацієнтів групи С – $23,15 \pm 1,74$ пачко/років

Серед пацієнтів групи В було 18 (69,2 %) чоловіків і 8 (30,8 %) жінок. В групі С кількість чоловіків становила 18 (66,7 %) і 9 (33,3 %) жінок. Серед пацієнтів групи А було обстежено 14 (66,7 %) чоловіків і 7 (33,3 %) жінок. Таким чином, встановлено переважання чоловічої статі у всіх групах обстежених осіб, що свідчить про більшу поширеність коморбідного ураження серед чоловіків, ніж серед жінок (табл. 4.2).

Таблиця 4.2 – Розподіл хворих за гендерною ознакою

	Група А	Група В	Група С	Разом
Кількість чоловіків (%)	14 (66,7 %)	18 (69,2 %)	18 (66,7 %)	50 (67,6 %)
Кількість жінок (%)	7 (33,3 %)	8 (30,8 %)	9 (33,3 %)	24 (32,4 %)

Показники спірометрії у пацієнтів з ХОЗЛ у поєднанні з ерозивно-виразковими ураженнями гастродуоденальної зони, згідно з критеріїв GOLD, відповідали 2 та 3 стадіям захворювання та достовірно не відрізнялися в обстежених групах (рис. 4.1).



**Рисунок 4.1 – Показники спірометрії у хворих з ЕВУ
гастроудоденальної зони у поєднанні з ХОЗЛ і
у практично здорових осіб**

Під час проведення ЕГДС проводили підрахунок ерозивних та виразкових дефектів за критеріями F.L. Lanza, згідно яких, найчастіше визначався 2, 3 ступінь ерозивного ураження СО шлунка чи ДПК у 30 обстежених пацієнтів, а також визначалися виразкові дефекти 5-го ступеня (34 випадки) у обстежених хворих з даним синтропічним коморбідним ураженням (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 – Розподіл хворих за критеріями F.L. Lanza

Ступінь ураження \ Групи	Групи		
	Група А (n=21)	Група В (n=26)	Група С (n=27)
1	2 (9,5 %)	1 (3,8 %)	1 (3,7 %)
2	5 (23,8 %)	7 (26,9 %)	6 (22,2 %)
3	3 (14,3 %)	4 (15,4 %)	5 (18,5 %)
4	2 (9,5 %)	2 (7,7 %)	2 (7,4 %)
5	9 (42,9 %)	12 (46,2 %)	13 (48,2 %)

4.1 Вміст TNF- α за наявності ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони у пацієнтів з ХОЗЛ після АГТ з рабепразолом або рабепразолом з ребаміпідом

У практично здорових осіб вміст TNF- α коливався від 2,45 пг/мл до 32,4 пг/мл, склавши в середньому $15,75 \pm 2,74$ пг/мл.

Натомість у пацієнтів з ХОЗЛ у поєднанні з ерозивно-виразковими ураженнями гастродуоденальної зони (група А) вміст TNF- α коливався в межах 33,2-128 пг/мл, в середньому – $106,16 \pm 6,64$ пг/мл ($p < 0,01$) (рис. 4.2).

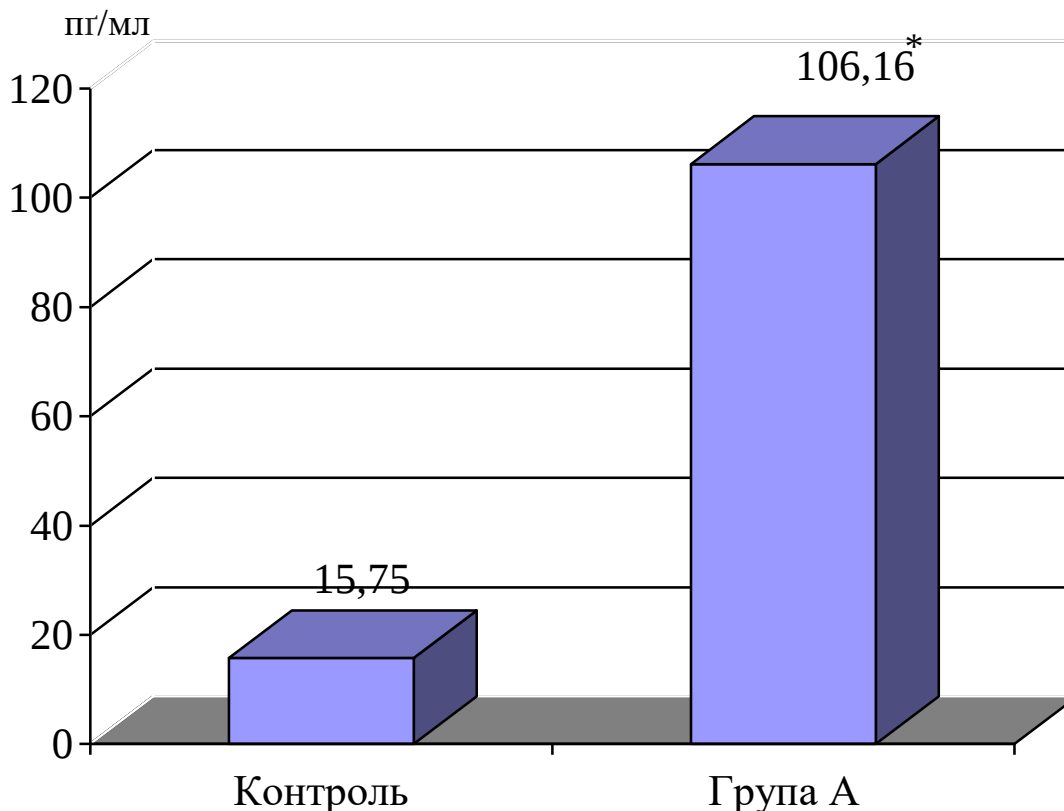


Рисунок 4.2 – Показники TNF-α у контрольній групі і у пацієнтів з ЕВУ гастродуоденальної зони у поєднанні з ХОЗЛ (група А).

Примітка: * $p < 0,01$

Слід відмітити, що цим значенням TNF-α відповідало зменшення $ОФВ_1$, а також спірометричних критеріїв важкості ХОЗЛ за даними модифікованої медичної шкали (mMRC), яка дорівнювала $1,80 \pm 0,04$ балів.

Призначення рабепразолу у складі антигелікобактерної терапії впродовж десяти днів пацієнтам з даним коморбідним ураженням на фоні базисної терапії ХОЗЛ призвело до суттєвого зменшення концентрації TNF-α у 84,5 % хворих, що у середньому становило $34,48 \pm 8,98$ пг/мл (рис. 4.3). Слід зауважити, що у 4 випадках з 26 (15,4 %) вміст TNF-α залишався високим, що може свідчити про важкість перебігу основного захворювання. Враховуючи широкі коливання рівнів TNF-α разом з його високими величинами у окремих хворих, середня похибка виходила за межі 10,0 % від

середніх значень, що зафіксовано і в інших публікаціях різних дослідників [124, 126, 199].

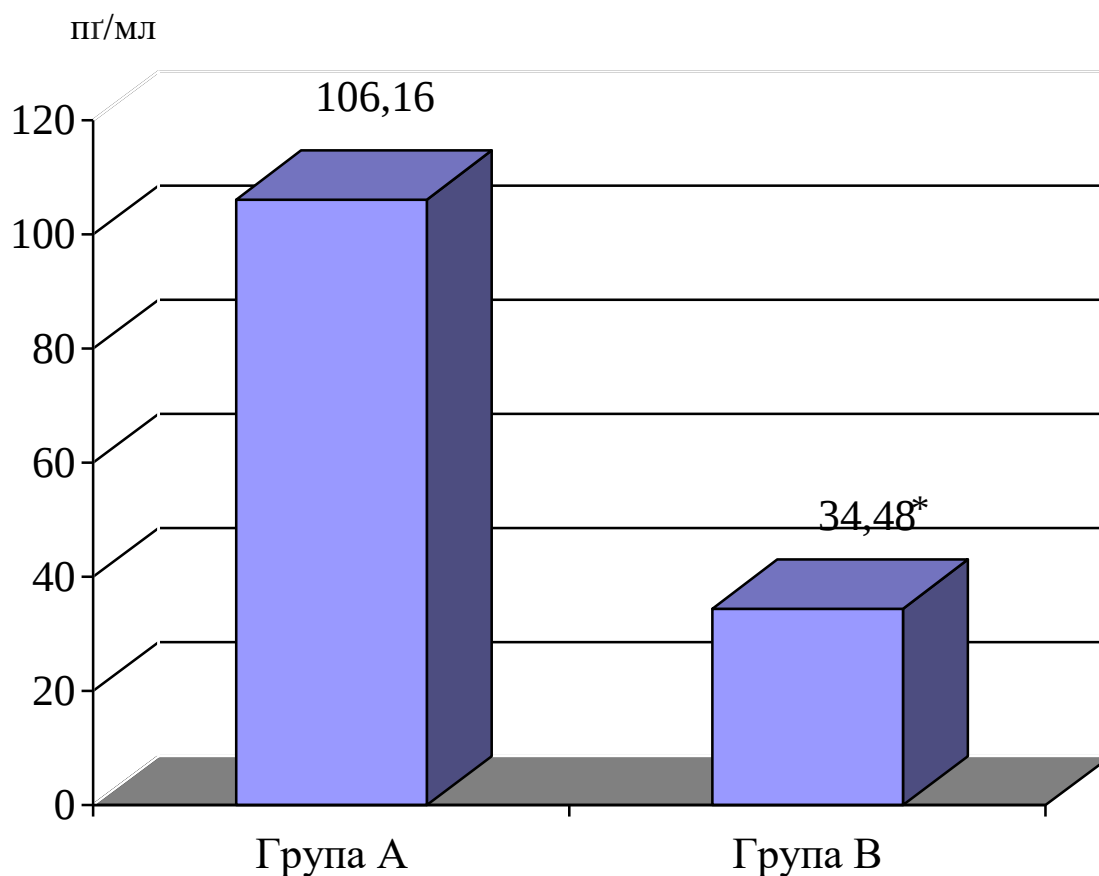


Рисунок 4.3 – Показники TNF- α у пацієнтів з ЕВУ гастродуоденальної зони у поєднанні з ХОЗЛ (група А) і осіб з таким самим коморбідним ураженням, які приймали рабепразол у складі АГТ (група В). Примітка: * $p < 0,01$

При застосуванні комбінації рабепразолу з ребаміпідом у складі антигелікобактерної терапії впродовж 10 днів на фоні базисної терапії ХОЗЛ також спостерігалось суттєво нижче значення показників TNF- α – $38,25 \pm 7,78$ пг/мл (рис. 4.4).

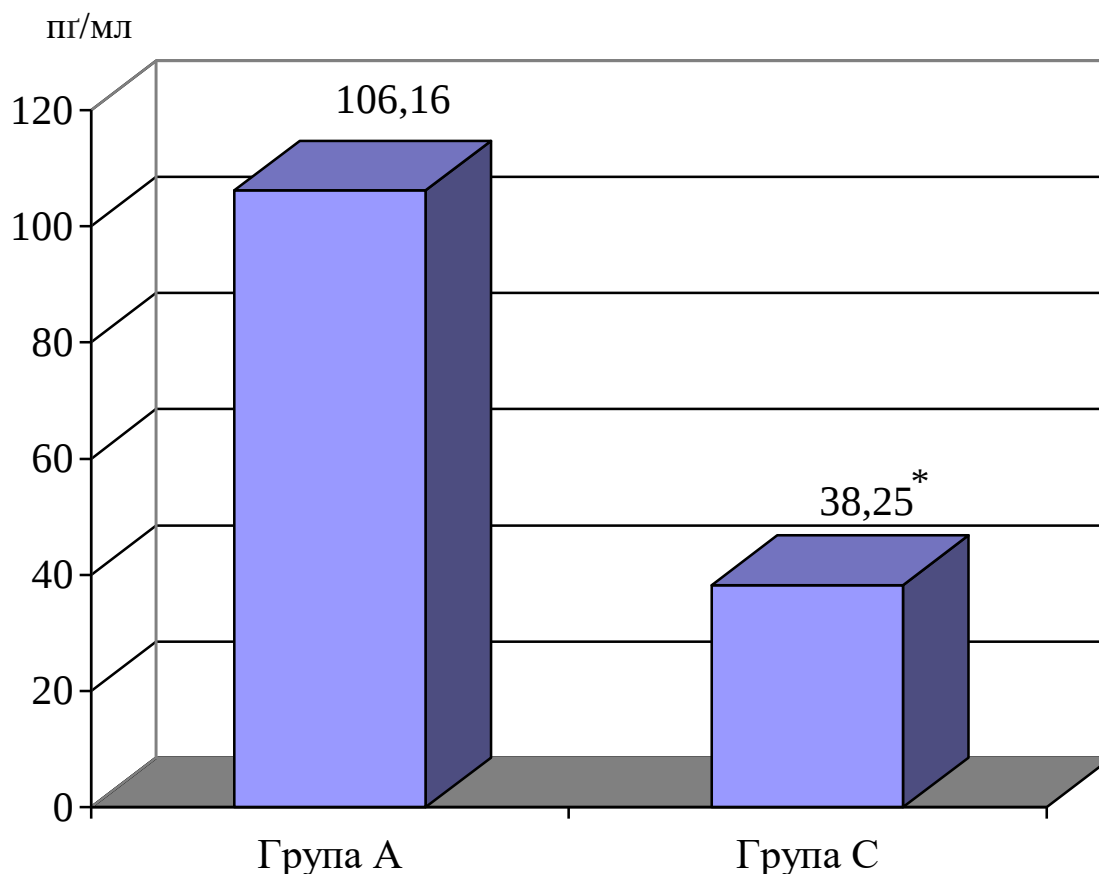


Рисунок 4.4 – Показники TNF- α у пацієнтів з ЕВУ гастродуоденальної зони та ХОЗЛ (група А) і у групі осіб з таким самим коморбідним ураженням, які приймали рабепразол з ребаміпідом у складі АГТ (група С). Примітка: * $p < 0,01$

Разом з тим, слід відмітити, що у 5 випадках з 27 (18,5 %) вміст TNF- α був високим, що може бути обумовлено ступенем тяжкості перебігу основної хвороби і значною похибкою.

Порівняння показників TNF- α у пацієнтів, які отримували рабепразол та комбінації рабепразолу з ребаміпідом, не виявило істотної різниці середніх величин.

Проведені дослідження показали, що вміст TNF- α зростає у пацієнтів з ХОЗЛ і супутніми ураженнями гастродуоденального тракту. Призначення АГТ з рабепразолом для лікування ерозій та виразок шлунка і дванадцятипалої кишки на тлі базисної терапії ХОЗЛ призводило до достовірного зменшення показників TNF- α . Додавання

ребаміпіду до схеми АГТ з рабепразолом під час лікування ХОЗЛ зменшувало симптоми печії, болю та дискомфорту в епігастрії, відрижки кислим, що покращувало перебіг такого коморбідного ураження.

За даними ЕГДС, через 10 днів курсу лікування спостерігалось різке зменшення кількості ерозивних дефектів в тілі шлунка і цибулині ДПК: після застосування рабепразолу у складі АГТ ефективність лікування становила 88,5 %, рабепразолу з ребаміпідом – 92,6 %. Спостерігалось загоєння виразкових дефектів в ДПК та зменшення розмірів виразкових дефектів й ознак запалення у шлунку (ефективність лікування з рабепразолом – 92,6 %, рабепразолом з ребаміпідом – 96,3 %) (табл. 4.4).

Таблиця 4.4 – Ефективність лікування за результатами ЕГДС

Групи Ступінь ураження за F.L. Lanza	Група В (n=26)		Група С (n=27)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
1	1 (3,8 %)	2 (7,7 %)	1 (3,7 %)	2 (7,4 %)
2	7 (26,9 %)	1 (3,8 %)	6 (22,2 %)	0
3	4 (15,4 %)	0	5 (18,5 %)	0
4	2 (7,7 %)	0	2 (7,4 %)	0
5	12 (46,2 %)	2 (7,7 %)	13 (48,2 %)	1 (3,7 %)

При розгляді корелятивних зв'язків відмічено, що у практично здорових осіб не спостерігалось достовірних кореляцій між показниками $\text{TNF-}\alpha$ та ОФВ_1 і ЖЄЛ. Хоча, відмічалася класична кореляція між ОФВ_1 та ЖЄЛ ($r = 0,68$; $p < 0,01$). У пацієнтів з ХОЗЛ та коморбідною патологією (група А) на тлі очікуваної кореляції між ОФВ_1 та ЖЄЛ ($r = 0,73$; $p < 0,01$) простежувався обернений зв'язок між $\text{TNF-}\alpha$ та ОФВ_1 ($r = - 0,56$; $p < 0,01$) (рис. 4.5).

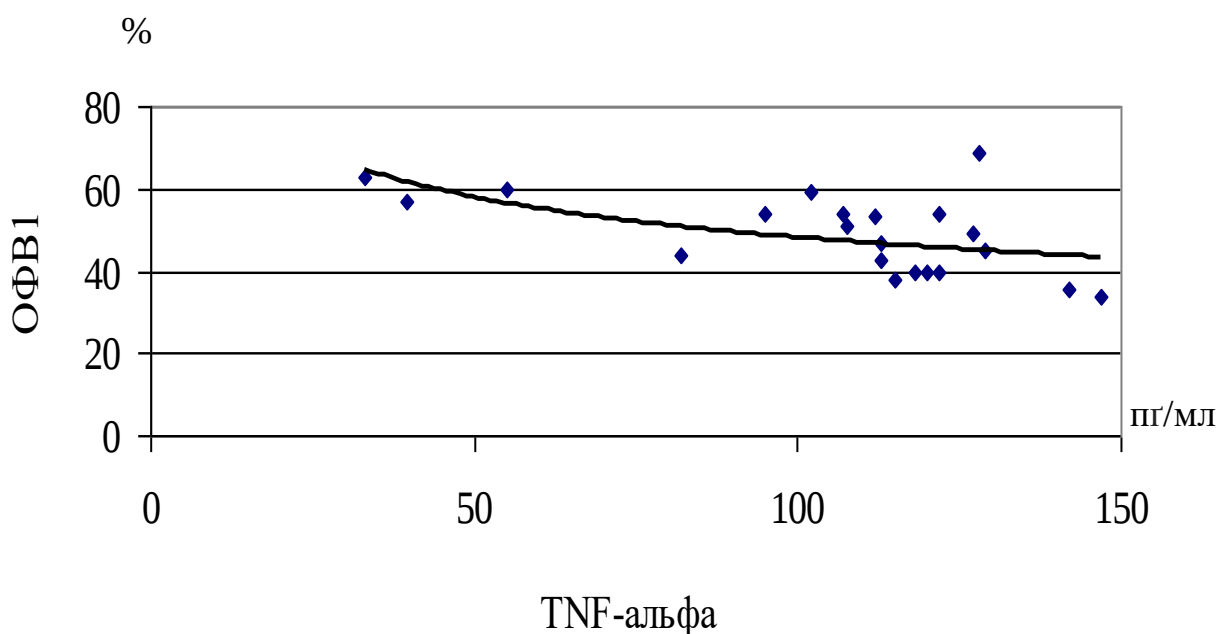


Рисунок 4.5 – Кореляційний зв'язок між ОФВ_1 і $\text{TNF-}\alpha$ у пацієнтів групи А ($r = - 0,56$; $p < 0,01$)

Аналогічні кореляції встановлені у пацієнтів з коморбідним ураженням, яким до базисної терапії ХОЗЛ додавали рабепразол у складі антигелікобактерної терапії.

Так, зберігався класичний зв'язок між ОФВ_1 та ЖЄЛ в групі В ($r = 0,83$; $p < 0,01$) та групі С ($r = 0,73$; $p < 0,01$). Разом з тим, встановлені аналогічні обернені зв'язки між $\text{TNF-}\alpha$ та ОФВ_1 , що представлено на рисунках 4.6 і 4.7.

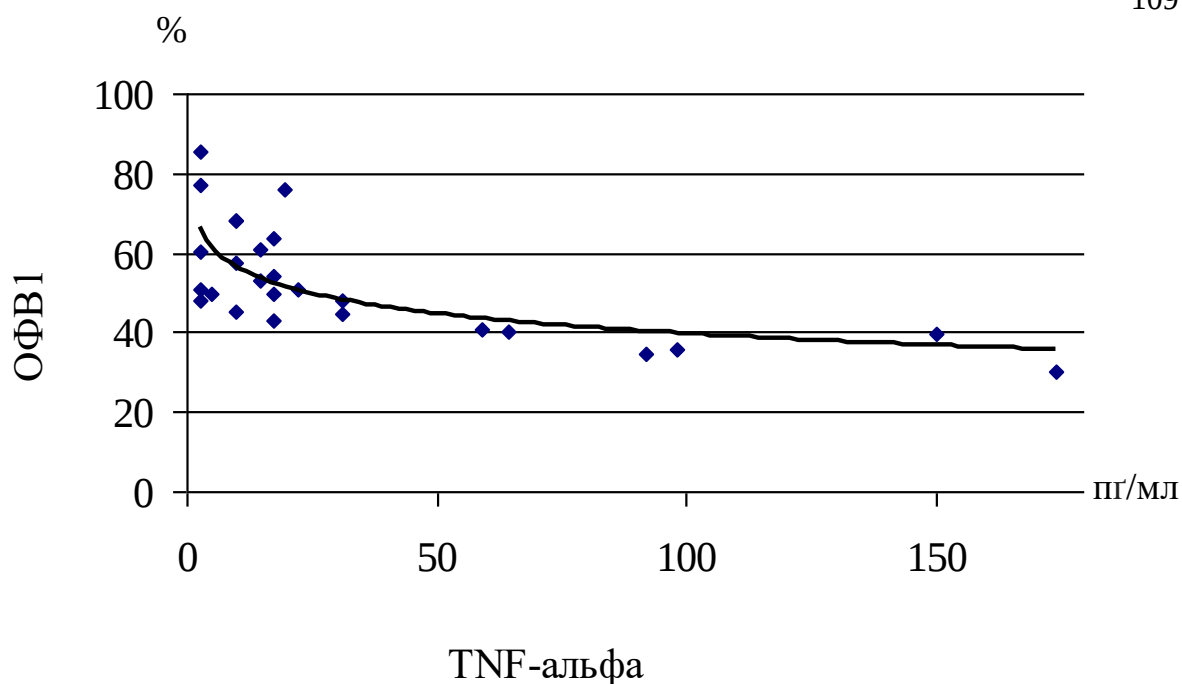


Рисунок 4.6 – Кореляційний зв'язок між ОФВ₁ і TNF-α у пацієнтів групи В ($r = - 0,57$; $p < 0,01$)

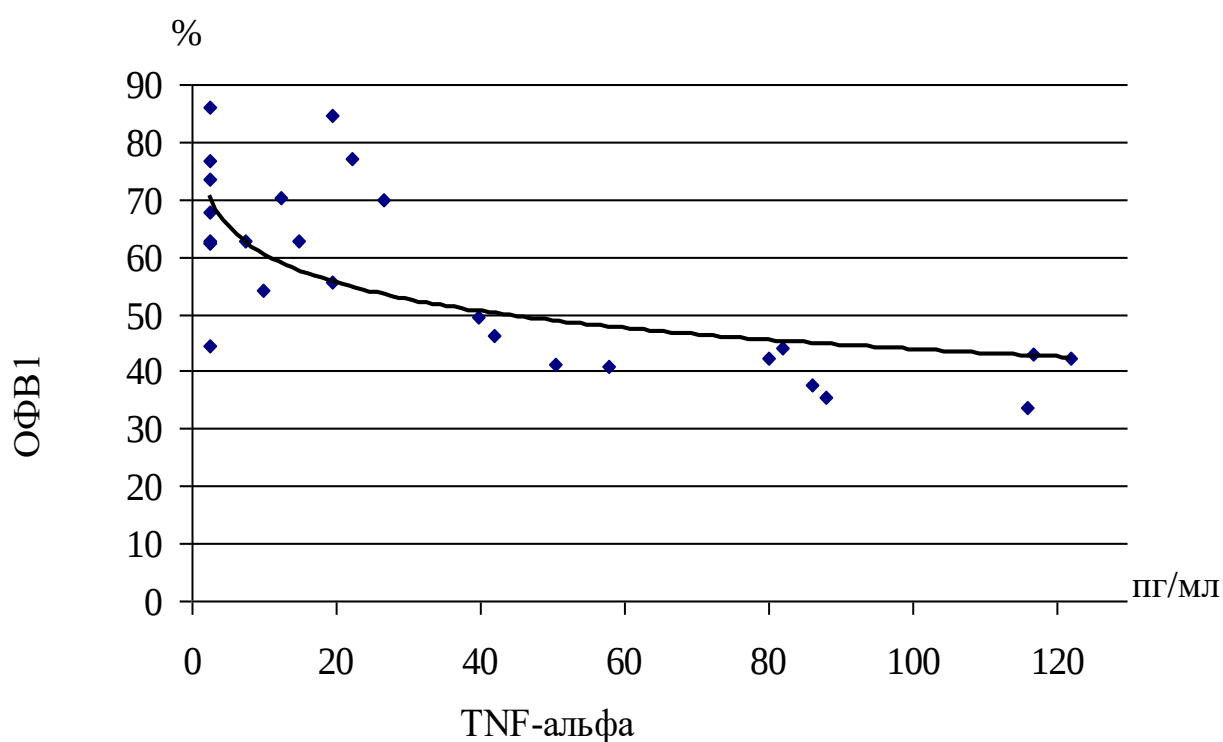


Рисунок 4.7 – Кореляційний зв'язок між ОФВ₁ і TNF-α у пацієнтів групи С ($r = - 0,52$; $p < 0,01$)

Незважаючи на вік, стать, гендерні особливості, різний anamnesis morbi ХОЗЛ, тяжкість перебігу, стадію захворювання, розподіл на групи, завжди зберігалася класична кореляція між ОФВ₁ та ЖЄЛ.

TNF- α відіграє вагому роль в патогенезі гастродуоденальної патології у поєднанні з ХОЗЛ і це викликає необхідність узгодження лікувальної тактики. Таким чином, включення рабепразолу або рабепразолу з ребаміпідом до складу АГТ хворих з гастродуоденальним ураженням та ХОЗЛ сприяло зменшенню клінічних симптомів з боку шлунка і ДПК, що об'єктивно підтверджувалося даними ЕГДС до зменшення або зникнення ерозивно-виразкових дефектів в шлунку та ДПК.

4.2 Вміст PGE2 за наявності ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони у пацієнтів з ХОЗЛ після АГТ з рабепразолом або рабепразолом з ребаміпідом

Незважаючи на значну кількість публікацій, присвячених механізму дії PGE2, в літературі зустрічаються поодинокі роботи, які висвітлюють роль цього ейкозаноїда в патогенезі ХОЗЛ у поєднанні з ерозивно-виразковими дефектами гастродуоденальної зони. Тому завданням дослідження було вивчити зміни показників PGE2 при ерозивно-виразкових ураженнях гастродуоденальної зони у пацієнтів з ХОЗЛ до та після призначення ІПП – рабепразолу та при поєднанні рабепразолу з ребаміпідом. У відповідності із поставленими завданнями вміст PGE2 визначався у групі практично здорових осіб (контрольна група), у хворих з ерозивно-виразковими ураженнями гастродуоденальної зони та ХОЗЛ, які лікувалися з приводу легеневої патології (група А), у пацієнтів з таким самим коморбідним ураженням, яким до основного лікування додавали АГТ з рабепразолом (група В) або рабепразол з ребаміпідом (група С).

У практично здорових осіб вміст PGE2 коливався від 820,0 пг/мл до 1666,0 пг/мл, склавши в середньому $1135,95 \pm 70,51$ пг/мл (рис. 4.8). У пацієнтів з ерозивно-виразковим ураженням гастродуоденальної зони в поєднанні з ХОЗЛ (група А) вміст PGE2 коливався в межах від 526,0

пг/мл до 990,0 пг/мл, що в середньому становило $832,38 \pm 29,60$ пг/мл. За наявності у хворих поверхневих ерозій вміст PGE2 не відрізнявся від значень контролю ($1135,95 \pm 70,51$ пг/мл), тоді як при виявленні виразкових дефектів концентрація PGE2 зменшувалася до 526,0 пг/мл.

Отже, рівень PGE2 був нижчим по мірі зростання важкості ерозивно-виразкового ураження гастродуоденальної зони та збільшувався при мінімальних пошкодженнях СО гастродуоденальної зони.

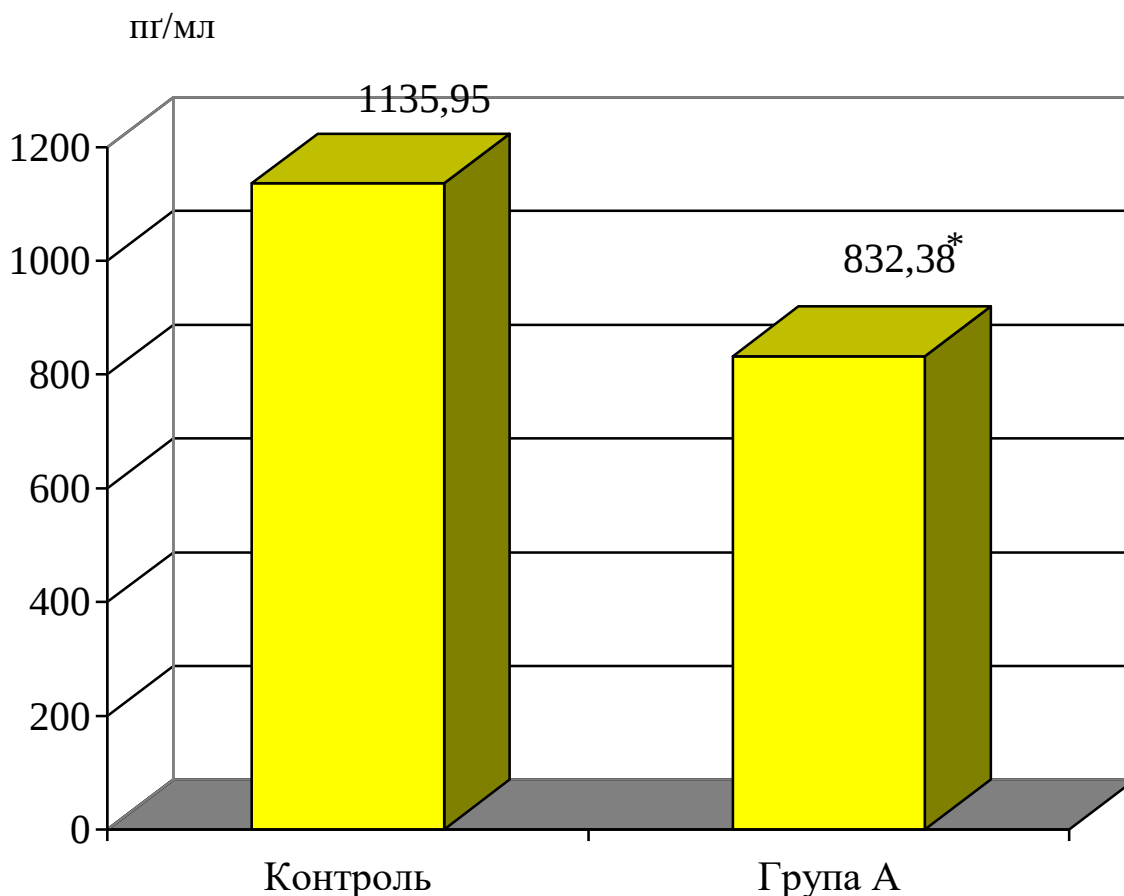


Рисунок 4.8 – Показники PGE2 у групі практично здорових осіб і у пацієнтів з ЕВУ гастродуоденальної зони у поєднанні з ХОЗЛ (група А). Примітка: * $p < 0,05$

Застосування рабепразолу у складі антигелікобактерної терапії впродовж 10 днів у пацієнтів з такою коморбідною патологією призводило до достовірно вищого рівня PGE2, у середньому – $1329,50 \pm 97,94$ пг/мл, що супроводжувалось покращенням клінічного перебігу і

ефективного загоєння ерозивно-виразкових дефектів гастродуоденальної зони у пацієнтів з ХОЗЛ (рис. 4.9). Слід відмітити, що у 6 (23,1 %) випадках з 26 вміст PGE2 був низьким, що ми можемо пояснити наявністю глибоких виразкових дефектів СО.

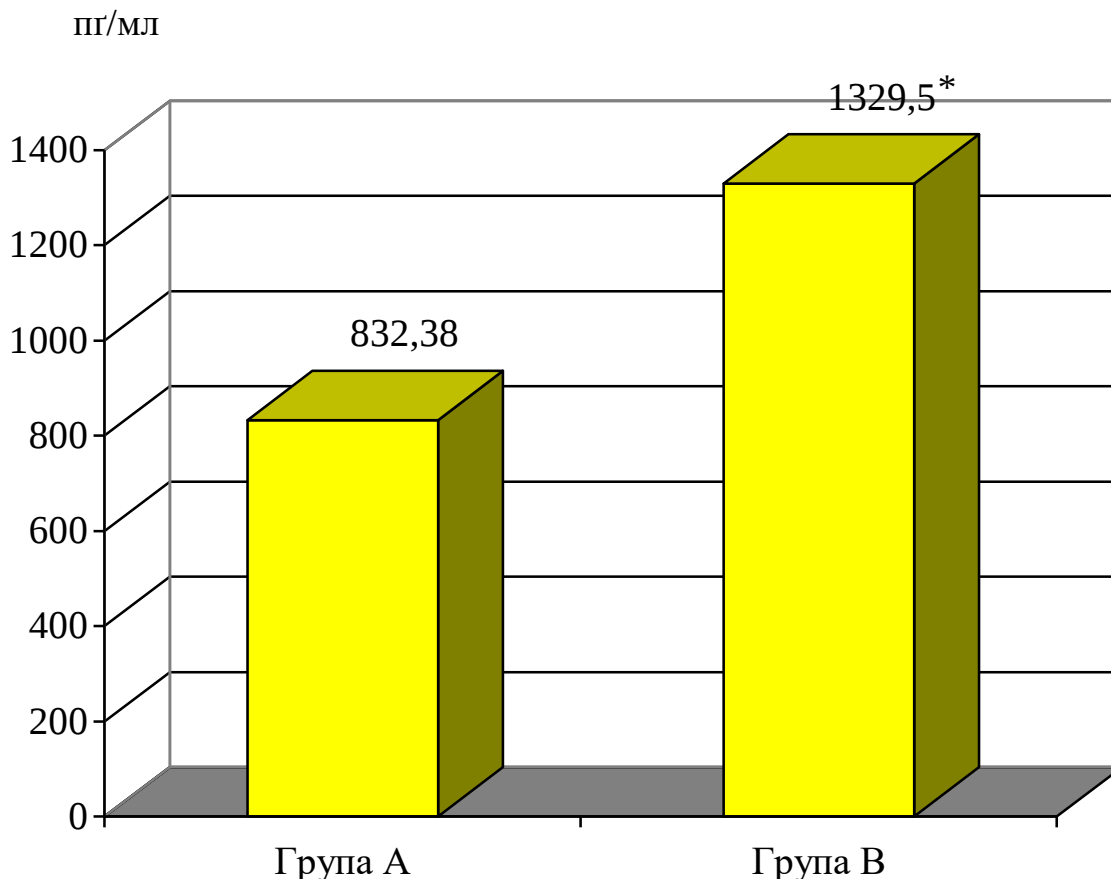


Рисунок 4.9 – Показники PGE2 у пацієнтів з ЕВУ гастродуоденальної зони та ХОЗЛ (група А) і осіб з таким самим коморбідним ураженням, які приймали рабепразол у складі АГТ (група В). Примітка: * $p < 0,01$

Застосування ребаміпіду разом з рабепразолом в лікуванні ерозивно-виразкових дефектів гастродуоденальної зони у пацієнтів з ХОЗЛ також призводило до достовірного вищого вмісту PGE2 – $1380,11 \pm 74,22$ пг/мл (рис. 4.10). У пацієнтів зменшувалися скарги з боку травного каналу порівняно з групою А, а за даними ЕГДС, спостерігалось зникнення ерозій та загоєння виразкових дефектів.

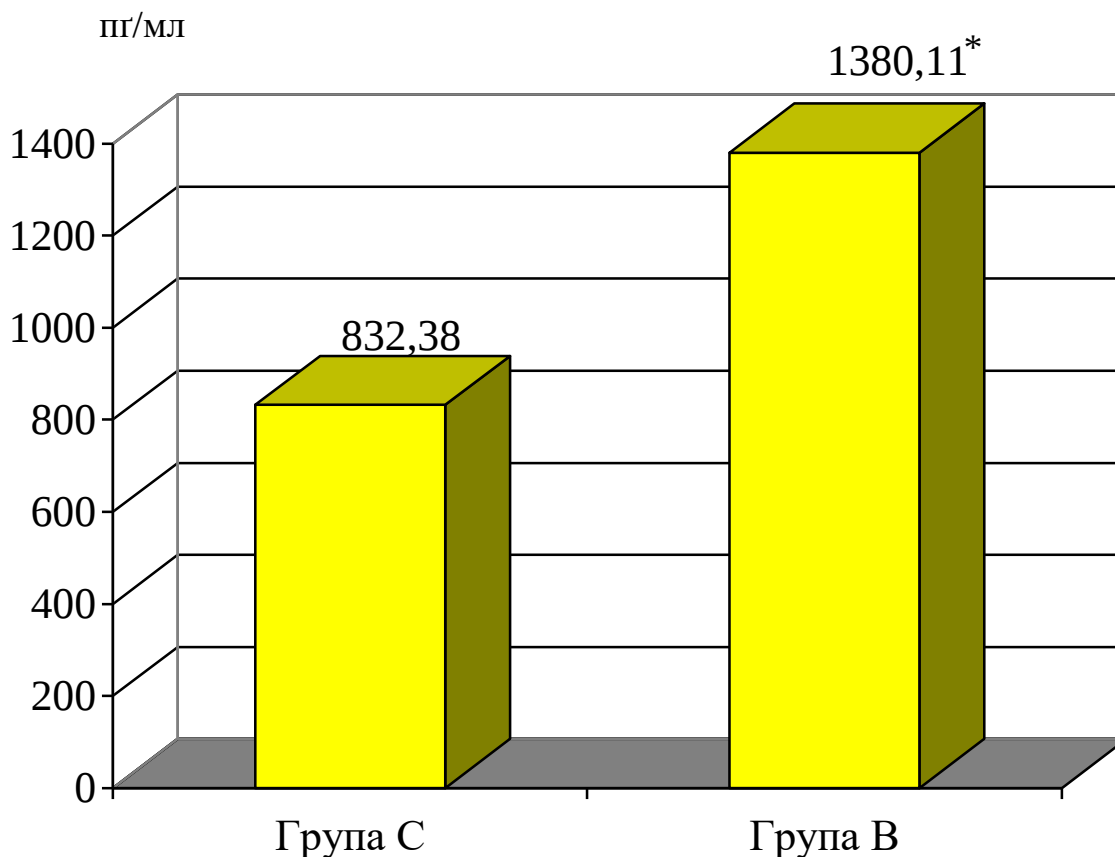


Рисунок 4.10 – Показники PGE2 у пацієнтів з ЕВУ гастродуоденальної зони та ХОЗЛ (група А) і у групи осіб з таким самим коморбідним ураженням, які приймали рабепразол з ребаміпідом у складі АГТ (група С). Примітка: * $p < 0,01$

Таким чином, призначення рабепразолу чи комбінації рабепразолу з ребаміпідом пацієнтам з ерозивно-виразковими дефектами гастродуоденальної зони у поєднанні з ХОЗЛ призводило до покращення клінічного перебігу коморбідного ураження, що проявлялось зменшенням кількості ерозій та прогресуючим загоєнням виразкових дефектів.

Вміст TNF- α у практично здорових осіб коливався незначно від 2,45 пг/мл до 32,0 пг/мл, у середньому $15,75 \pm 2,74$ пг/мл. У пацієнтів з ХОЗЛ у поєднанні з ерозивно-виразковим ураженням шлунка і ДПК після стандартної терапії визначалися високі цифри TNF- α , які сягали до 147,0 пг/мл, в середньому - $106,16 \pm 6,64$ пг/мл.

Базова терапія основного захворювання, а також включення рабепразолу або рабепразолу з ребаміпідом до складу АГТ сприяли достовірно нижчому вмісту TNF- α ($34,48 \pm 8,98$ пг/мл і $38,25 \pm 7,78$ пг/мл).

Концентрація PGE2 у пацієнтів з гастродуоденальним ураженням в поєднанні з ХОЗЛ після стандартного базового лікування основної хвороби була нижчою порівняно з величинами цього ейкозаноїду у практично здорових осіб ($832,38 \pm 29,60$ пг/мл; $p < 0,05$). Застосування рабепразолу у складі ерадикаційної терапії на тлі базової терапії основного захворювання призводило як до загоєння ерозивно-виразкових дефектів, так і до вірогідно вищих показників PGE2 ($1329,50 \pm 97,94$ пг/мл; $p < 0,01$). Аналогічні зміни вмісту PGE2 відбувалися при застосуванні АГТ з рабепразолом і ребаміпідом ($1380,11 \pm 74,22$ пг/мл; $p < 0,01$).

Аналіз кореляційних зв'язків підтвердив класичне співвідношення між ОФВ₁ і ЖЄЛ в групах обстежених пацієнтів. Важливим ланцюжком патогенетичних зв'язків виникнення ХОЗЛ та гастродуоденального ураження було знаходження обернених кореляцій між TNF- α і ОФВ₁ ($r = - 0,56$; $p < 0,01$).

Проведений аналіз рівня PGE2 в залежності від рівнів TNF- α та anti-H. pylori Ig G у пацієнтів з ерозивно-виразковим ураженням гастродуоденальної зони та ХОЗЛ після АГТ з рабепразолом засвідчив, що максимальні значення PGE2 (більше 2000,0 пг/мл) спостерігаються при поєднанні низьких значень TNF- α (менше 50,0 пг/мл) та anti-H. pylori Ig G (менше 3,0 Од/мл) (рис. 4.11).

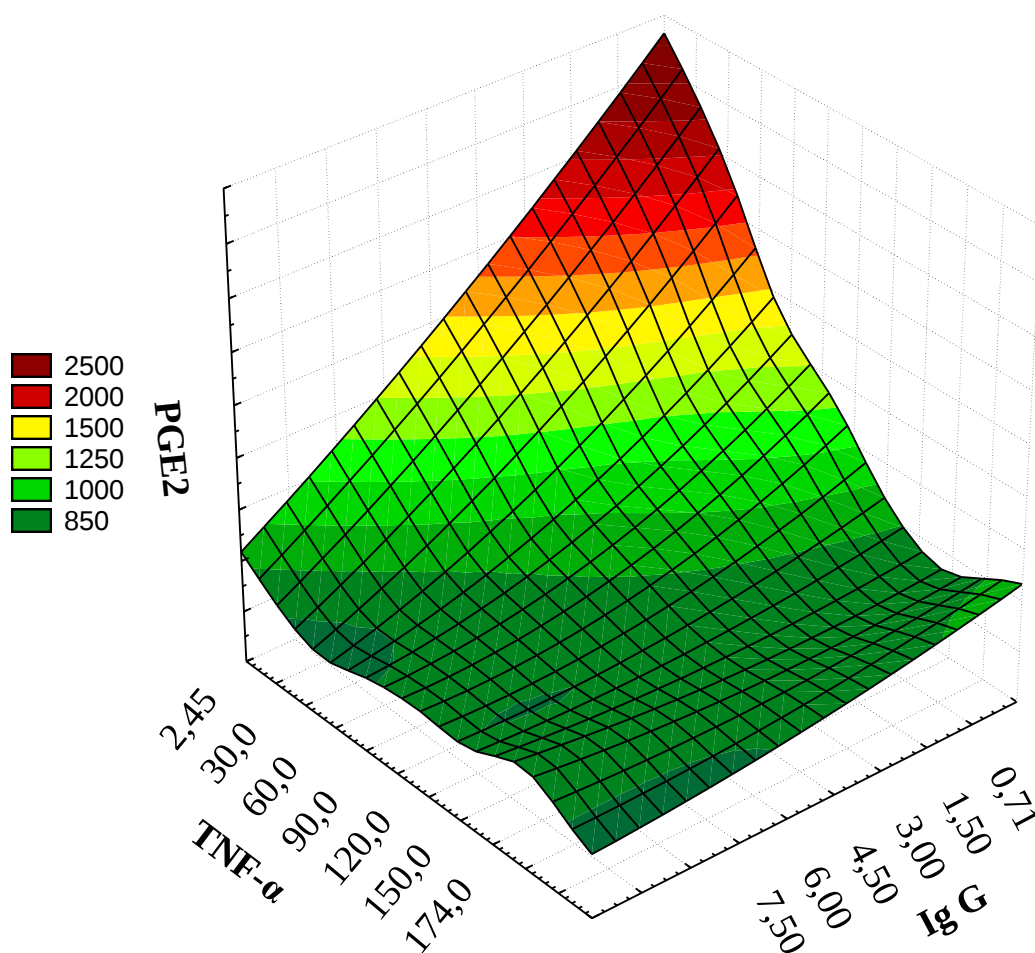


Рисунок 4.11 – Взаємозв’язок поміж показниками PGE2, TNF-α та anti-H. pylori IgG у пацієнтів з ЕБУ гастродуоденальної зони у поєднанні з ХОЗЛ після АГТ з рабепразолом

Водночас низькі значення PGE2 (менше 1000,0 пг/мл) визначаються у пацієнтів, у яких поєднуються високі значення TNF-α (більше 120,0 пг/мл) та anti-H. pylori Ig G (більше 3,0 Од/мл).

Встановлено, що після застосування рабепразолу у складі ерадикаційної терапії низькі показники TNF-α достовірно поєднуються ($r = -0,39$; $p < 0,05$) з високими значеннями PGE2 (рис. 4.12).

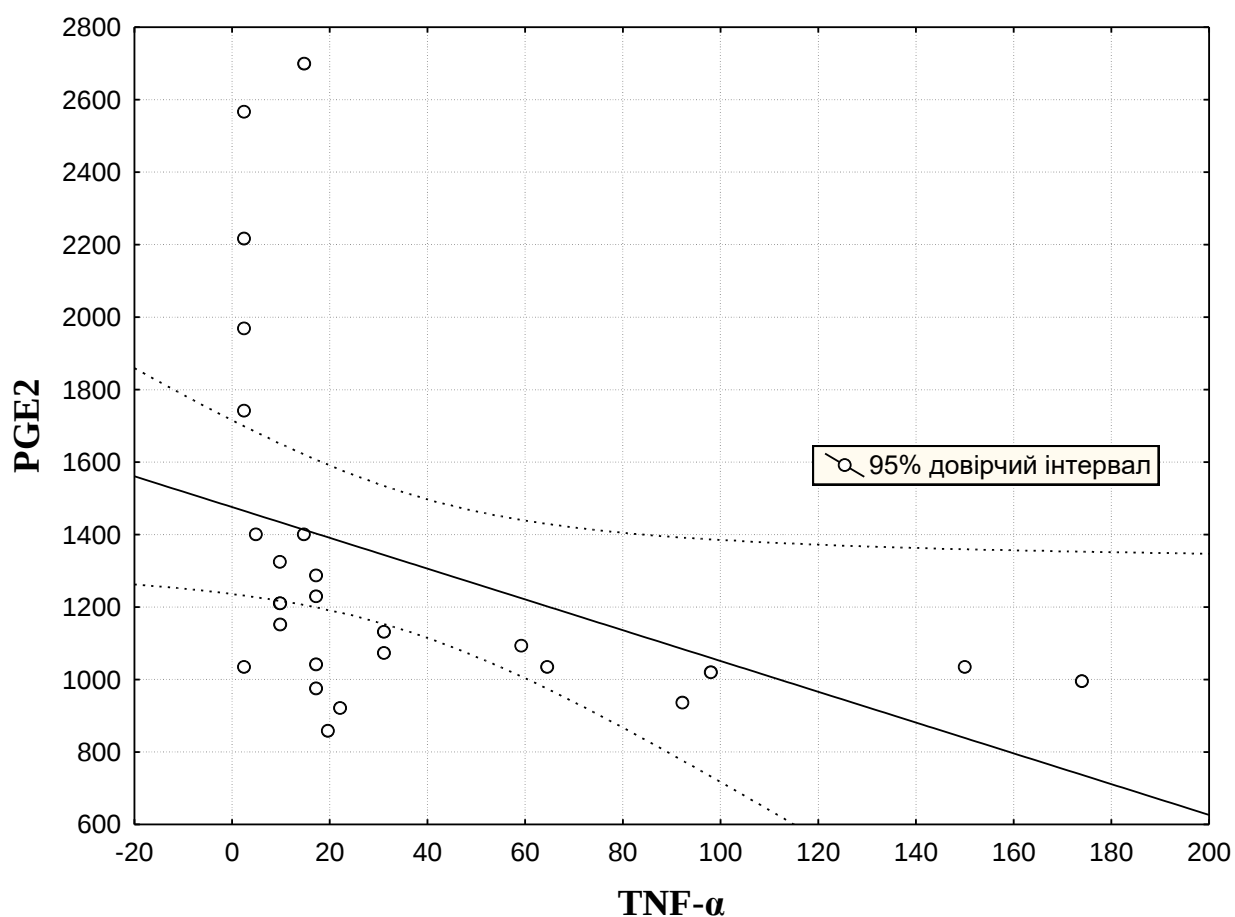


Рисунок 4.12 – Взаємозв’язок поміж показниками PGE2 та TNF- α у пацієнтів з ЕВУ гастродуоденальної зони та ХОЗЛ після АГТ з рабепразолом ($r = -0,39$; $p < 0,05$)

Аналогічні зміни спостерігалися після АГТ з рабепразолом та ребаміпідом: високі значення PGE2 достовірно поєднуються з низькими значеннями TNF- α ($r = -0,49$; $p < 0,05$) (рис. 4.13).

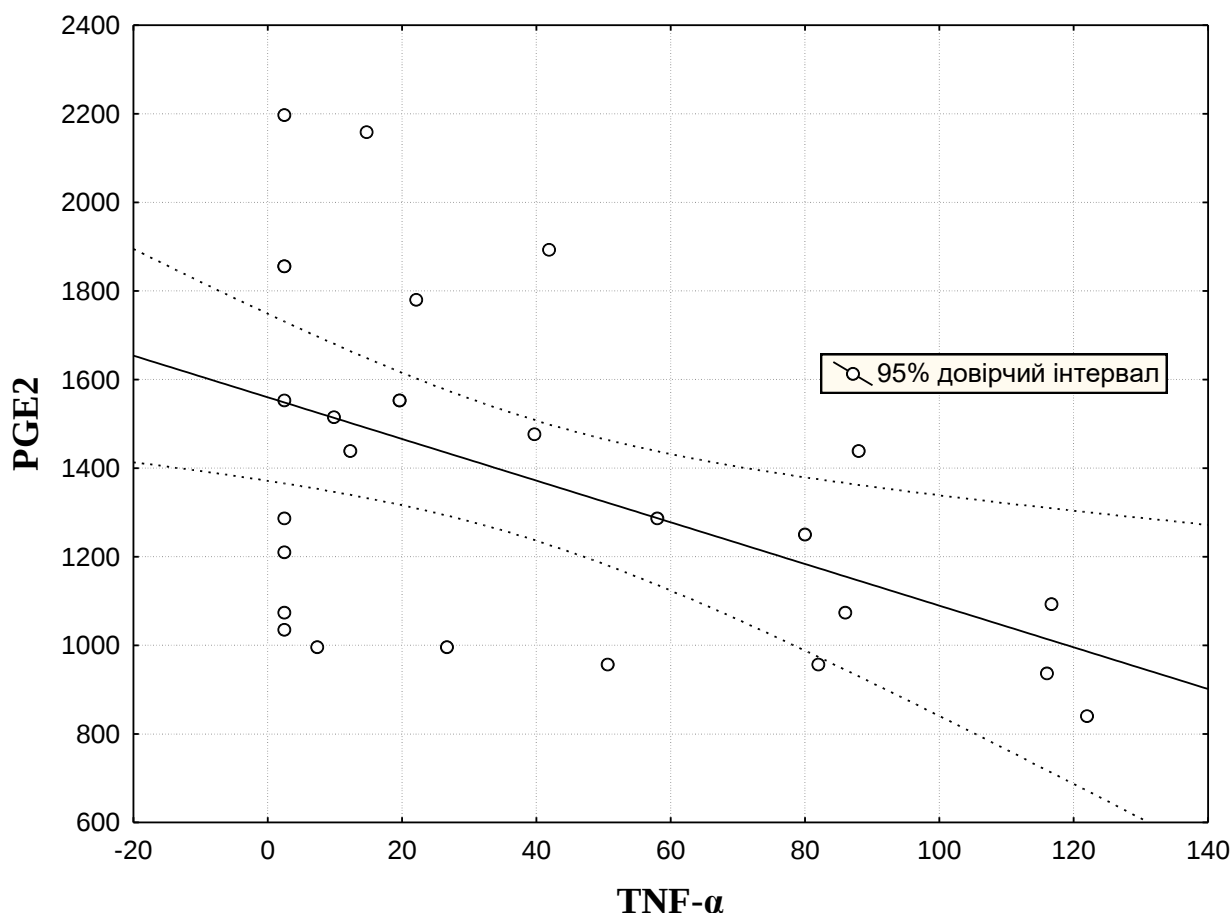


Рис. 4.13 – Взаємозв’язок поміж рівнями PGE2 та TNF- α у пацієнтів з ЕВУ гастродуоденальної зони та ХОЗЛ після АГТ з рабепразолом і ребаміпідом ($r = -0,49$; $p < 0,05$)

Резюме. Застосування рабепразолу або комбінації рабепразолу з ребаміпідом у складі ерадикаційної терапії у пацієнтів з ерозивно-виразковими дефектами гастродуоденальної зони у поєднанні з ХОЗЛ призводить до покращення клінічного перебігу коморбідного ураження, зменшення клінічних симптомів з боку травного каналу, швидкого загоєння ерозій та виразок шлунка і цибулини ДПК, що об’єктивно підтверджувалося результатами ЕГДС.

Отже, при виборі лікувальної тактики для лікування подібного коморбідного синтропічного ураження 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.

Результати власних досліджень, викладені в розділі 4, опубліковані в статтях [133, 243, 245].

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Останнім часом велика увага приділяється вивченню коморбідних станів, серед яких важливе значення мають поєднані ураження травного каналу у пацієнтів з ХОЗЛ. Таке синтропічне коморбідне ураження доволі часто зустрічається та суттєво впливає на якість життя пацієнтів, частоту загострень і ефективність лікування.

За останні роки спостерігається зростання питомої ваги цих уражень від 16,2 % в першій стадії захворювання до 56,2 % при тяжкому його перебігу [16].

При клінічному обстеженні у пацієнтів за наявності ХОЗЛ найбільш часто виявляють гастропатії, ПВ, ГЕРХ, килу стравохідного отвору діафрагми. Патологічні зміни травного каналу у хворих з ХОЗЛ можуть бути патогенетично поєднані з основною хворобою або передувати виникненню ХОЗЛ, однак це питання остаточно не з'ясовано. Найбільша увага на даний час зосереджена на поєднанні ГЕРХ та ХОЗЛ, однак і ерозивно-виразкові пошкодження СО шлунка та ДПК відіграють значну роль в обтяженні перебігу ХОЗЛ, передовсім – через небезпеку виникнення кровотечі.

Найчастіше таке синтропічне ураження зустрічається в осіб чоловічої статі, з тривалістю захворювання більше 20 років, формуванням середньо-тяжкого чи тяжкого перебігу ХОЗЛ, а найбільш важливим чинником ризику виступає тютюнокуріння [174]. Виникнення гастропатій на фоні ХОЗЛ має свої клінічні особливості, серед яких відзначають меншу частоту больового синдрому, менший відсоток знаходження Н. рулогі-інфекції після призначенні антибіотиків, більші розміри виразкових дефектів у порівнянні з аналогічними показниками при ПВ.

На сучасному етапі наукових досліджень значні зусилля спрямовуються на вивчення спільних патогенетичних механізмів формування ХОЗЛ та ЕБУ гастродуоденальної зони з метою розробки

комплексного підходу до лікування та профілактики такого коморбідного ураження.

Серед патогенетичних механізмів, що сприяють виникненню ерозивно-виразкових дефектів та ХОЗЛ, вказують на філогенетичні особливості розвитку дихальної і травної систем, однак це питання залишається остаточно не з'ясованим.

Головним чинником ризику розвитку ХОЗЛ є куріння, яке запускає специфічний персистуючий запальний процес з викидом прозапальних цитокінів, зокрема $\text{TNF-}\alpha$, та інтерлейкінів IL-1, IL-2, IL-6, IL-8. Разом з тим, необхідно приймати до уваги інші чинники ризику розвитку ХОЗЛ [25, 27, 30, 95, 124]. Тютюнокуріння суттєво знижує репаративну регенерацію СО шлунка та ДПК, стимулює базальну кислотопродукцію та секрецію пепсиногену і пригнічує продукцію бікарбонатів. Нікотин також знижує вміст простагландинів у СО шлунка курців та збільшує схильність слизової до виникнення виразкових дефектів [67, 126, 128, 131]. Враховуючи важливе значення куріння у патогенезі виникнення поєданого ураження легень і травного каналу, остаточно не вивченим залишається питання рівноваги між чинниками агресії та захисту СО гастродуоденальної зони.

Дотепер залишається дискусійним питання щодо ролі *H. pylori*-інфекції у розвитку ерозивно-виразкових уражень у пацієнтів з ХОЗЛ [13, 14]. Згідно з даними епідеміологічних досліджень, поширеність ХОЗЛ у пацієнтів з виразковою хворобою в 2-3 рази вища, ніж у загальній популяції. Доведено більш високу поширеність ХОЗЛ серед осіб з серопозитивним результатом *H. pylori*-інфекції, ніж у неінфікованих осіб, а також зниження ОФВ_1 за наявності гелікобактерної інфекції [16, 18, 23, 24]. Однак, в деяких дослідженнях не знаходили відмінностей між *H. pylori*-інфекцією у хворих на ХОЗЛ за критеріями віку, куріння цигарок та рефлюкс-симптомами [69, 194]. Розв'язання цього питання потребує подальших досліджень.

У механізмах розвитку деструктивних та захисних процесів при ерозивно-виразкових пошкодженнях СО гастродуоденальної зони активну участь приймають TNF- α та PGE2. Однак їх роль в процесах ульceraції та загоєння при такому коморбідному ураженні остаточно не з'ясована.

Хоча традиційно ерозивно-виразкові ураження на тлі ХОЗЛ розглядалися як симптоматичні, до цього часу немає єдиної думки щодо особливостей лікування цих коморбідних станів. Навіть у рекомендаціях Маастрихт-5 (2017) відсутні вказівки щодо лікування пацієнтів з ерозивно-виразковими ураженнями шлунка і ДПК у поєднанні з ХОЗЛ [30].

Залишаються не уточненими механізми взаємообтяження цього поєданого ураження – через ефекти переливання («overspill») TNF- α та розпилення надлишку прозапального цитокіну на інші органи і системи, або через інші, більш загальні патогенетичні механізми виникнення коморбідного ураження дихальних шляхів і травного каналу.

Згідно з клінічною практикою та за наявності коморбідності ХОЗЛ із гастропатіями, лікарі часто лікують лише основне захворювання, хоча синтропічне коморбідне ураження у таких випадках може ускладнитися пептичною ульceraцією чи кровотечею.

Тому метою роботи було підвищення ефективності діагностики та оптимізація лікування ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони у пацієнтів з ХОЗЛ на підставі вивчення клінічно-патогенетичних особливостей перебігу коморбідних уражень та застосування в складі комплексного лікування рабепразолу і ребаміпіду.

У відповідності до мети були окреслені наступні завдання:

1. Вивчити особливості клінічного перебігу ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони у пацієнтів з ХОЗЛ з урахуванням чинників ризику, параметрів функцій зовнішнього дихання та результатів езофагогастродуоденоскопії.

2. Дослідити стан кислотно-пептичної та деяких показників захисної функцій шлунка за умов ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони та 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. З'ясувати вплив рабепразолу на ефективність загоєння ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони у пацієнтів з ХОЗЛ.

5. Дослідити ефективність застосування рабепразолу та ребаміпіду у пацієнтів з ерозивно-виразковими дефектами шлунка і дванадцятипалої кишки за наявності ХОЗЛ.

Для виконання поставлених завдань проведене комплексне обстеження 121 хворого з використанням сучасних інформативних методів дослідження, визначені критерії включення пацієнтів у дослідження та проведено детальний аналіз отриманих результатів. Предмет дослідження включав збір клінічно-анамнестичних даних, оцінку чинників ризику розвитку ЕБУ шлунка та ДПК в поєднанні з ХОЗЛ, особливості клінічного перебігу, показники PGE2, TNF- α , anti-H. pylori IgG в сироватці крові, кислотно-пептичної та слизової секреції, гастроцитопротекторну ефективність АГТ з рабепразолом та комбінації рабепразолу з ребаміпідом, функціональні показники зовнішнього дихання.

Використовувалися наступні методи дослідження: клінічні (анамнез, клінічний перебіг, об'єктивне обстеження), біохімічні (визначення об'єму шлункового вмісту, загальної кислотності, концентрації пепсину, N-ацетилнейрамінових кислот у шлунковому вмісті та нерозчинному слизу), імуноферментні (визначення ендогенного PGE2, TNF- α , anti-H. pylori IgG сироватці крові, антигену H.pylori у випорожненнях), інструментальні (езофагогастродуоденоскопія, спірометрія, внутрішньошлункова рН-метрія).

Серед важливих критеріїв оцінювання стану хворих з боку ХОЗЛ визначали спірометричні показники – ОФВ₁ та ЖЄЛ, проводили підрахунок mMRC задишки, визначали стадію захворювання згідно

класифікації GOLD (2018), кількість викурених цигарок (пачко/років), вік пацієнтів, стать.

Серед обстежених хворих найчисельнішою була вікова група пацієнтів середнього віку (середній вік $52,29 \pm 0,97$ років). За статтю чоловіків було 80 осіб (66,12 %), жінок – 41 (33,88 %). Стаж куріння коливався в широких межах від 10 до 38 пачко/років.

За гендерною ознакою встановлено переважання осіб чоловічої статі у всіх групах обстежених пацієнтів, що свідчить про більшу поширеність коморбідного ураження серед чоловіків, ніж серед жінок.

Згідно дизайну дослідження, на першому етапі визначались особливості перебігу ерозивно-виразкових уражень шлунка і ДПК у пацієнтів з ХОЗЛ, зокрема, клінічні прояви перебігу поєднаної патології, стан дихальної системи з врахуванням спірометричних показників, стадії захворювання, можливих ускладнень. З боку травної системи оцінювалася роль чинників агресії та захисту, Н. рулогі-інфекції, результати ЕГДС та стан кислото-пептичного фактору.

Нами були зроблені спроби розподілу пацієнтів за тривалістю анамнезу захворювання, кількістю пачко/років викурених сигарет, змінами спірометричних даних, з визначенням ОФВ₁ та ЖЄЛ, в результаті чого достовірні результати більше стосувалися питання тривалості перебігу ХОЗЛ. Разом з тим, найбільш послідовно прослідковувалась тенденція щодо розподілу осіб з даним коморбідним ураженням за ознакою тяжкості гастроудоденальних уражень слизової оболонки, що могло би приводити до появи кровотеч.

Враховуючи те, що головною метою проведеного дослідження є оцінка стану ерозивно-виразкових уражень, які можуть бути причиною кровотеч, на першому етапі дослідження пацієнти були розподілені на дві групи: в I групу увійшли хворі з ХОЗЛ та наявністю ерозій в шлунку і цибуліні ДПК та (n=34), у II групу – пацієнти з ХОЗЛ та виразковими дефектами гастроудоденальної зони (n=34). Групу контролю склали 20 практично здорових осіб.

Середній вік хворих з даним коморбідним ураженням практично не відрізнявся при порівнянні двох груп: $48,76 \pm 1,74$ років для I групи та $50,59 \pm 1,32$ років для II групи. Середній стаж куріння дорівнював $22,91 \pm 1,67$ пачко/років для I групи та $24,94 \pm 1,44$ пачко/років для II групи; ОФВ₁ для пацієнтів I групи складав $48,93 \pm 1,77$ %, для пацієнтів II групи - $48,89 \pm 1,89$ % ($p > 0,05$); ЖЄЛ для хворих першої групи становила $52,67 \pm 1,84$ %, а для другої – $52,32 \pm 2,01$ % ($p > 0,05$).

Пацієнти для лікування ХОЗЛ приймали дексаметазон, амброксолу гідрохлорид, сальметерол у поєднанні з флютиказону пропіонатом, тіотропію бромід, еуфілін, фенотерол, а також антибіотики – цефтріаксон та азитроміцин.

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 експерсії легень, при аускультатії – ослаблення дихальних шумів, наявність сухих хрипів під час спокійного дихання.

Показники спірометрії у пацієнтів з ЕВУ гастродуоденальної зони у поєднанні з ХОЗЛ згідно критеріїв GOLD відповідали 2 та 3 стадіям захворювання та статистично достовірно не відрізнялися при порівнянні в обстежених групах.

Так, незначне зниження ОФВ₁ було виявлено всього у 10,3 % пацієнтів з ерозіями та виразками. Зменшення ОФВ₁ до 50,0 % також було практично однаково часто в обох групах (17,6 % проти 20,6 %). У той же час, показники значного зниження ОФВ₁ нижче 50,0 % були виявлені у хворих з ХОЗЛ у поєднанні з ерозіями у 67,6 % випадків та у поєднанні з виразками – у 70,6 %.

Величини ЖЄЛ коливались від 42,0 % до 76,0 % у пацієнтів з ХОЗЛ у поєднанні з ерозіями, що в середньому склало $52,67 \pm 1,84$ % та від 43,0 % до 78,0 % - у пацієнтів з ХОЗЛ у поєднанні з виразковими дефектами ($52,32 \pm 2,01$ %) ($p > 0,05$).

Важливим чинником ризику виникнення та наростання тяжкості перебігу ХОЗЛ у обстежених пацієнтів було тютюнокуріння.

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 ($r = -0,43$; $p < 0,01$) і ЖЄЛ ($r = -0,34$; $p < 0,01$) підтверджують загальні уявлення щодо основного чинника ризику ХОЗЛ та впливу тривалості куріння.

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 F.L. Lanza, 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 захворювання був малосимптомним, характеризувався стертою клінічною картиною, загальною слабкістю, обумовленою переважно розвитком дихальної недостатності на фоні II-III ступеня тяжкості бронхообструктивних порушень.

На даний час з'являється все більше публікацій щодо взаємозв'язку між респіраторними захворюваннями та гелікобактерною інфекцією, зокрема з виникненням ХОЗЛ, бронхіальної астми, хронічного бронхіту та раку легень [168, 175].

Базуючись на ряді метааналізів з вивчення асоціації ХОЗЛ з *H. pylori*-інфекцією, висловлюється припущення з приводу етіопатогенетичної ролі гелікобактерної інфекції у виникненні цих коморбідних станів [23, 30].

Тому одним із завдань нашого дослідження було оцінити зв'язок між рівнями anti-*H. pylori* IgG та даними спірометрії у пацієнтів з ХОЗЛ, можливі кореляційні зв'язки між гелікобактерною інфекцією та ОФВ₁ і ЖЄЛ. Встановлено достовірне зменшення показників зовнішнього дихання на фоні зростання ступеня обсіменіння *H. pylori*-інфекції.

Для усіх пацієнтів були притаманні обернені кореляційні зв'язки між anti-*H. pylori* IgG та ОФВ₁ ($r = -0,52$; $p < 0,01$), anti-*H. pylori* IgG і ЖЄЛ ($r = -0,45$; $p < 0,01$), 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 стажем куріння ($r = 0,26$; $p > 0,05$), який не був достовірним.

Таким чином, проведені дослідження підтверджують дані літератури, що на виникнення такої коморбідності впливають куріння та наявність *H. pylori*-інфекції. Таким чином, *H. pylori*-інфекція в цілому може відігравати прозапальну роль та виступати тригером наростання тяжкості перебігу ХОЗЛ.

За нашими результатами, у більшості пацієнтів з ХОЗЛ з коморбідним ураженням скарги з боку травного каналу були відсутні або незначні. Лише при детальному опитуванні хворих виявляли скарги на печію, відрижку та біль в епігастральній ділянці. Серед пацієнтів І групи з наявністю ерозій в шлунку або цибуліні ДПК больовий синдром реєстрували у 26,5 % пацієнтів, причому біль відчувався вранці через дві години після сніданку. Малосимптомний перебіг ерозій мали 73,53 % хворих.

У ІІ групі 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 етапом даного дослідження було визначення чинників агресії та захисту у шлунковому вмісті пацієнтів з ерозивно-виразковими

дефектами гастродуоденальної зони у поєднанні з ХОЗЛ, що оцінено за визначенням *H. pylori*-інфекції, загальною кислотністю, вмістом пепсину та маркера мукоїдної секреції *N*-ацетилнейрамінових кислот, внутрішньошлунковою рН-метрією.

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) ($p < 0,05$).

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 *H. pylori*-інфекції, посилення агресивних властивостей кислото-пептичного фактора та послаблення захисту слизової оболонки при появі ерозій та виразок.

В останні роки більша увага приділяється дослідженням ролі біомаркерів у формуванні патогенетичних процесів, що може бути

використано для моніторингу перебігу запалення у респіраторному тракті пацієнтів з ХОЗЛ. Разом з тим, питання впливу прозапального цитокіну при поєднанні ХОЗЛ з гастродуоденальним ураженням залишається неясним.

У деяких повідомленнях вказують на позитивний ефект призначення ППІ в лікуванні хворих з ХОЗЛ, що сприяло зменшенню ризику ускладнень основного захворювання та покращувало якість життя таких пацієнтів. Разом з тим, така лікувальна тактика ще не набула широкого розповсюдження в профілактиці ХОЗЛ та потребує подальших клінічних досліджень.

На другому етапі дослідження визначали роль $\text{TNF-}\alpha$ і PGE_2 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 вміст $\text{TNF-}\alpha$ виявився достовірно вищим у порівнянні з практично здоровими особами. Вміст $\text{TNF-}\alpha$ у здорових осіб коливався від 2,45 до 32,4 пг/мл, склавши в середньому $15,75 \pm 2,74$ пг/мл. В той же час у хворих з ХОЗЛ коливання $\text{TNF-}\alpha$ складали від 33,2 до 147,0 пг/мл, у середньому $106,16 \pm 6,64$ пг/мл, що узгоджується з подібними результатами, отриманими іншими дослідженнями [124, 248]. Враховуючи ті обставини, що більшість пацієнтів з гастродуоденальними ураженнями у поєднанні ХОЗЛ були курцями, вищі величини $\text{TNF-}\alpha$ можуть бути пояснені впливом куріння, на що вказують інші автори [128, 249].

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

При розгляді кореляційних зв'язків, окрім класичної кореляції між ОФВ_1 та ЖЄЛ, встановлено негативний взаємозв'язок між ОФВ_1 та $\text{TNF-}\alpha$ у пацієнтів з ХОЗЛ в поєднанні з гостродуоденальними ураженнями.

В цілому призначення рабепразолу чи комбінації рабепразолу з ребаміпідом в поєднанні з базовою терапією ХОЗЛ сприяло зникненню клінічних ознак з боку гастродуоденальної зони завдяки епітелізації виразкових та ерозивних дефектів в шлунку та цибулині ДПК.

Серед чинників захисту слизової оболонки гастродуоденальної зони провідну роль відіграє PGE_2 . У відповідності з поставленими завданнями та дизайном дослідження, порівнювали показники PGE_2 у практично здорових осіб, пацієнтів з ХОЗЛ у поєднанні з гастродуоденальною патологією, та трьома варіантами терапії – базовою, АГТ з рабепразолом чи комбінацією рабепразолу з ребаміпідом.

Встановлено, що рівень PGE_2 у пацієнтів з гастродуоденальним 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 PGE_2 ($1329,50 \pm 97,94$ пг/мл) ($p < 0,01$). Аналогічні зміни вмісту PGE_2 відбувалися при застосуванні ІПП з ребаміпідом, вміст PGE_2 становив $1380,11 \pm 74,22$ пг/мл ($p < 0,01$).

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 стажом куріння і ОФВ₁ та ЖЄЛ. Також підтверджено негативний взаємозв'язок між anti-H. pylori IgG та ОФВ₁ і ЖЄЛ. 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 ІПП рабепразолу у складі АГТ, чи комбінації рабепразолу з ребаміпідом на тлі базової терапії основного захворювання призводило до вірогідного зменшення TNF- α та до зростання рівня PGE2.

Отже, при виборі лікувальної тактики для подібної поєднаної патології 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 гастроуденальної 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 куріння 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 фактору 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Rubinsztajn R, Przybyłowski T, Grabicki M, Karwat K, Maskey-Warzęchowska M, Batura-Gabryel H, et al. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease: Results of a national multicenter research projekt. *Adv Clin Exp Med*. 2019;28(3):319-324.
2. Golpe R, Martín-Robles I, Sanjuán-López P, Cano-Jiménez E, Castro-Añón O, Mengual-Macennlle N, et al. Prevalence of major comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease caused by biomass smoke or tobacco. *Respiration*. 2017;94(1):38-44.
3. Синяченко ОВ, Гмошинський МВ, Єрмолаєва МВ, Пилипенко ВВ. Роль коморбідної патології при виразкових гастроуденальних кровотечах. *Буковинський медичний вісник*. 2018;22(4):107-112.
4. Chetty U, McLean G, Morrison D, Agur K, Guthrie B, Mercer S. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities: a large cross-sectional study in primary care. *BJGP*. 2017;67(658):e321-328.
5. Divo M, Cote C, Torres JP, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;1(86):155-161.
6. Smith MC, Wrobel JP. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:871–888.
7. Cavailles A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A, Goupil F, Gut-Gobert C, Marchand-Adam S, et al. Comorbidities of COPD. *Eur Res Rev*. 2013;22(130):454-75.
8. Cazzola M, Calzetta L, Rogliani P, Lauro D, Novelli L, Page CP, et al. High glucose enhances responsiveness of human airways smooth muscle via the Rho/ROCK pathway. *J Respir Cell Mol Biol*. 2012;47(4):509-16.
9. Feary JR, Rodrigues LC, Smith CJ, Hubbard RB, Gibson JE. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax*. 2010;65(11):956-62. doi:10.1136/thx.2009.128082.

10. Miller J, Edwards LD, Agusti A, Bakke P, Calverley PM, Celli B, et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med.* 2013;107:1376-1384.
11. Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M, Gaffron S, van Empel VP, Bruijnzeel PL, et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187:728-735.
12. Бирг НА. Хронические неспецифические заболевания легких и гастродуоденальные язвы при их сочетанном течении. *Терапевт архив.* 1991;7:147-152.
13. Huang KW, Luo JC, Leu HB, Lin HC, Lee FY, Chan WL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: an independent risk factor for peptic ulcer bleeding. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* 2012;35(7):796-802.
14. Huang KW, Kuan YC, Chi NF, Huang YH, Luo JC, Chien LN. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with increased recurrent peptic ulcer bleeding risk. *European Journal of Internal Medicine.* 2017;37:75-82.
15. Христич ТН. К вопросу о патогенезе сочетанных заболеваний органов пищеварения и бронхолегочной системы. *Український терапевтичний журнал.* 2006;2:88-91.
16. Siva R, Birring SS, Berry M, Rowbottom A, Pavord ID. Peptic ulceration, helicobacter pylori seropositivity and chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology.* 2013;18(4):728-731.
17. Grabicki M., Parysek H., Batura-Gabryel H. Comorbidities as an element of multidimensional prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of physiology and pharmacology.* 2008;59(6):297-301.
18. Christensen S, Thomsen RW, Torring ML, Riis A, Norgaard M, Sorensen HT. Impact of COPD on outcome among patients with complicated peptic ulcer. *Chest.* 2008;133:1360-1366.

19. Гребенев АЛ, Шептулин АА. Симптоматические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Болезни пищевода и желудка. Москва:Медицина; 1995. Том 1; с. 534-549.
20. Александрович В Д. Острые язвы и острые эрозии слизистой оболочки желудка при артериальной гипертензии, системном атеросклерозе, хронических обструктивных заболеваниях легких. Военная медицина. 2008;4:63-68.
21. Маев ИВ, Воробьев ЛП, Бусарова ГА. Состояние органов пищеварения при хроническом бронхите, бронхиальной астме и эмфиземе легких. Пульмонология. 2002;4:85-92.
22. Маев ИВ, Юренев ГЛ, Бурков АА. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Терапевт архив. 2007;3:57-66.
23. Malfertheiner MV, Kandulski A, Schreiber J, Malfertheiner P. Helicobacter pylori Infection and the respiratory system: a systematic review of the literature. Digestion. 2011;84:212–220. DOI: 10.1159/000329351.
24. Wang L, Guan Y, Li Y, Liu X, Zhang Y, Wang F, et al. Association between chronic respiratory disease and helicobacter pylori: A-Meta-Analysis. Arch Bronconeumol //2015.- 51(6): 273-278. DOI: 10.1016/j.arbr.2015.04.002.
25. Sindén NJ, Stockley RA. Systemic inflammation and comorbidity in COPD: a result of 'overspill' of inflammatory mediators from the lungs? Review of the evidence. Thorax. 2010;65(10):930-936. DOI: 10.1136/thx.2009.130260.
26. Bailey KL, Goraya J, Rennard SL. The role of systemic inflammation in COPD. Respir Med. 2012;2:15-30.
27. El-Shimy WS, El-Did AS, Nagy HM, Sabry W. A study of IL-6, IL-8 and TNF- α as inflammatory markers in COPD patients. The Egyptian Journal of Bronchology. 2014;8(2):91-99. DOI: 10.4103/1687-8426.145698.
28. Putcha N, Puhán MA, Hansel NN, Drummond MB, Boyd CM. Impact of co-morbidities on self-rated health in self-reported COPD: an analysis of NHANES 2001–2008. COPD. 2013;10(3):324–332.
29. Lahousse L, Seys LJM, Joos GF, Franco OH, Stricker BH, Brusselle GG. Epidemiology and impact of chronic bronchitis in chronic obstructive pulmonary

disease. *Eur Respir J*. 2017;50(2):1602470. DOI: 10.1183/13993003.02470-2016.

30. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, et al. European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of Helicobacter pylori infection — the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6-30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288.

31. Циммерман Я.С. Этиология, патогенез и лечение язвенной болезни, ассоциированной с Helicobacter pylori-инфекцией: состояние проблемы и перспективы. *Клин мед*. 2006;3:9-19.

32. Скляр ОЯ, Косий ЕР, Скляр СЯ. Основи гастроентерології. Львів: Кварт; 2011. 289 с.

33. Abdo-Francis J M. Peptic ulcer, NSAID and Helicobacter. *Rev Gastroenterol Mex*. 2013;78:8-9.

34. Allen A, Flemstrom G. Gastroduodenal mucus bicarbonate barrier: protection against acid and pepsin. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2005;288:1-43.

35. Бабак ОЯ. Повышение эффективности лечения пептических язв. *Сучасна гастроентерол*. 2009;24:54-57.

36. Amandeep K, Robin S, Ramica S, Sunil K. Peptic Ulcer: A Review on Etiology and Pathogenesis. *Int Res J Pharm*. 2012;3(6):34.

37. Шевчук ВГ, Мороз ВМ, Белан СМ, Гжегоцький МР, Йолтухівський МВ. Фізіологія: підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів Вінниця: Нова Книга; 2012. 448 с.

38. Щербинина МБ. Язвенная болезнь: современный взгляд на вопросы патогенеза. *Лікування та діагностика*. 2005;22-23:26-34.

39. Передерий ВГ, Ткач СМ. Маастрихтський консенсус IV — 2010: основные положения и их актуальность для Украины. *Сучасна гастроентерол*. 2011;26(62):133-136.

40. Amieva MR, El-Omar EM. Host-bacterial interactions in Helicobacter pylori infection. *Gastroenterology*. 2008;134:306-323.

41. Schreiber S, Nguyen TH, Konradt M. Recovery from gastric mucus depletion in the intact guinea pig mucosa. *Scand J Gastroenterol.* 2003;38:1136-1143.
42. Фадєєнко ГД, Нікіфорова ЯВ. Вплив колоїдного субцитрату вісмуту на етіопатогенез хронічного гастриту: новий виток вивчення старої проблеми. *Сучасна гастроентерологія.* 2015;6(86):74-81.
43. Laine L, Schoenfeld P, Fennerty MB. Therapy for *Helicobacter pylori* in patients with non-ulcer dyspepsia: A meta- analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intein Med.* 2001;134:361-369.
44. Schaeper U, Gehring NH, Fuchs KP, Sachs M, Kempkes B, Birchmeier W. Coupling of Gab1 to c-Met, Grb2, and Shp2 mediates biological responses. *J Cell Biol.* 2000;149:1419-1432.
45. Hatakeyama M. *Helicobacter pylori* CagA - a potential bacterial oncoprotein that functionally mimics the mainmalian Gab fainily of adaptor proteins. *Microbes Infect.* 2003;5:143-150.
46. Li N, Feng Y, Hu Y, He C, Xie C, Ouyang Y, et al. *Helicobacter pylori* CagA promotes epithelial mesenchymal transition in gastric carcinogenesis via triggering oncogenic YAP pathway. *J Exp Clin Cancer Res.* 2018;37(1):280. DOI: 10.1186/s13046-018-0962-5.
47. Song X, Xin N, Wang W, Zhao C. Wnt/ β -catenin, an oncogenic pathway targeted by *H. pylori* in gastric carcinogenesis. *Oncotarget.* 2015; 6(34):35579–35588. DOI: 10.18632/oncotarget.5758.
48. Авраменко АО. Частота виявлення активних форм гелікобактерної інфекції і метаплазії за шлунковим типом на слизовій оболонці дванадцятипалої кишки у хворих на хронічний неатрофічний гастрит без виразкових уражень дуоденальної зони. *Сучасна гастроентерологія.* 2014;76:19-26.
49. Авраменко АА, Гоженко АИ, Гойдык ВС. Язвенная болезнь (очерки клинической патофизиологии). Одесса: АРТ-В; 2008. 304 с.

50. Кушніренко ІВ, Майкова ТВ, Сиротенко ІА. Нарушения моторно-эвакуаторной функции желудка. Современные методы их коррекции при хроническом гастродуодените. Нов мед фармац. 2011;382:13-17.
51. Коваленко ОМ, Саленко АВ, Бреславец ЮС. Дуоденогастральный рефлюкс та його взаємозв'язок з інфекцією *Helicobacter pylori*. Гастроентерологія. 2015;3(57):15-17.
52. Осипенко МФ, Ливзан МА. Подходы к диагностике и терапии гастрита, ассоциированного с рефлюксом желчи. Лечащий врач. 2012;2:50.
53. Циммерман ЯС. Язвенная болезнь: актуальные проблемы этиологии, патогенеза, дифференцированного лечения. Клиническая медицина. 2012;8:11-18.
54. Передерий ВГ, Безюк ММ. Стрес і його наслідки. Український медичний часопис. 2003;6(38):65-69.
55. Плотникова НЮ, Селедцов АМ, Шамрай МА, Талицкая Е.А. и др. Психосоматические аспекты в гастроэнтерологии. Лечащий врач. 2012;10:96-102.
56. Іваницька ОМ, Попович ІЛ, Модрицький ЯМ, Флюнт ІС. Нейро-гуморальна регуляція шлункової секреції. Медична гідрологія та реабілітація. 2013;2:53-62.
57. Schubert ML, Peura DA. Control of gastric acid secretion in health and disease. Gastroenterology. 2008;134(7):1842-1860.
58. Ткач С.М. Современные подходы к профилактике и лечению НПВП-гастропатий. Сучасна гастроентерол. 2011;6(62):56-65.
59. Дзяк ГВ, Степанов ЮМ, Кушніренко ІВ. Гастроінтестинальні ускладнення залежно від селективності нестероїдного протизапального препарату. Гастроентерологія. 2013;1:30-35.
60. Ливзан МА, Лялюкова ЕА, Костенко МБ. Нестероидные противовоспалительные препараты: оценка рисков и пути повышения безопасности терапии. Лечащий врач. 2016;5:78-81.

61. Могильная ГМ. Гастроинтестинальный защитный барьер. Морфология. Рос акад мед наук. 2007;4:9-16.
62. Зак МЮ. Нужна ли гастропротекция у больных с хроническим гастритом при приеме низких доз ацетилсалициловой кислоты? Сучасна гастроентерологія. 2015;3(83):85-91.
63. Маев ИВ, Андреев ДН, Кучерявый ЮА, Дичева ДТ. Синдром Золлингера-Эллисона: современные аспекты диагностики и лечения. РЖГГК. 2014;4:57-69.
64. Бек НС, Радченко ОМ, Оленич ЛВ, Оленич ЛМ. Первинний гіперпаратиреоз: особливості діагностики (власне епостереження). Актуальні проблеми сучасної медицини. 2015;1(15):241-245.
65. Вахрушев ЯМ, Муравцева ОВ. Исследование слизообразующей функции желудка при лечении больных язвенной болезнью различными антисекреторными препаратами. Эксперим клин гастроэнтерол. 2002;2:29-31.
66. Циммерман ЯС, Михалева ЕН. Состояние иммунной системы у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и влияние на нее современной терапии и иммуномодулирующих средств. Клин мед. 2003;1:40-44.
67. Laine L, Takeuchi K, Tarnawski A. Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. Gastroenterology. 2008;135(1):41-60.
68. Lanza FL, Royer GJ, Nelson RS. Endoscopic evaluation of the effects of aspirin, buffered aspirin, and enteric-coated aspirin on gastric and duodenal mucosa. N Engl J Med. 1980;303:136-138.
69. Fuller-Thomson E, Chiholm RS, Brennenstuhl S. COPD in a population-based of never-smokers: interaction among sex, gender, and race. Int J Chronic Dis. 2016;2016:5862026. DOI: 10.1155/2016/5862026.
70. Yin HL, Yin SQ, Lin QY, Xu Y, Xu HW, Liu T. Prevalence of comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease patients: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2017;96(19):e6836. DOI: 10.1097/MD.00000000000006836.

71. Hillas G, Perlikos F, Tsiligianni I, Tzanakis N. Managing comorbidities in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10: 95–109. DOI: 10.2147/COPD.S54473.
72. Kim J, Lee JH, Kim Y, Kim K, Oh YM, Yoo KH, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and gastroesophageal reflux disease: a national cross- sectional cohort study. *BMC Pulm Med*. 2013;13:51.
73. Benson V, Müllerová H, Vestbo J, Wedzicha J, Patel A, Hurst J. Associations between gastro-oesophageal reflux, its management and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Resp Med*. 2015;109(9):1147-1154.
74. Kim SW, Lee JH, Sim YS, Ryu YJ, Chang JH. Prevalence and risk factors for reflux esophagitis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Korean J Intern Med*. 2014;29:466-473. DOI: 10.3904/kjim.2014.29.4.466.
75. Su VY, Liao HF, Perng DW, Chou YC, Hsu CC, Chou CL, et al. Proton pump inhibitors use is associated with a lower risk of acute exacerbation and mortality in patients with coexistent COPD and GERD. *Int J of Chron Obstr Pulm Dis*. 2018;13:2907-2915.
76. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2018.
77. Regan EA, Lynch DA, Curran-Everett D, Curtis JL, Austin JH, Grenier PA, et al. Clinical and radiologic disease in smokers with normal spirometry. *JAMA Intern Med*. 2015;175(9):1539-1549. DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.2735.
78. Grigsby M, Siddharthan T, Chowdhury MA, Siddiquee A, Rubinstein A, Sobrino E, et al. Socioeconomic status and COPD among low- and middle-income countries. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:2497-2507.
79. Ben-Zaken Cohen S, Pare PD, Man SF, Sin DD. The growing burden of chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer in women: examining sex differences in cigarette smoke metabolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(2):113–120.

80. Caramori G, Casolari P, Barczyk A, Durham AL, Di Stefano A, Adcock I. COPD immunopathology. *Semin Immunopathol.* 2016;38(4):497-515. DOI: 10.1007/s00281-016-0561-5.
81. Eagan TML, Ueland T, Wagner PD, Hardie JA, Mollnes TE, Damas JK, et al. Systemic inflammatory markers in COPD: results from the Bergen COPD Cohort Study. *Eur Respir J.* 2010;35:540-548.
82. Agustí A, Faner R. Systemic Inflammation and Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2012;9(2):43-46.
83. Huang AX, Lu LW, Liu WJ, Huang M. Plasma Inflammatory Cytokine IL-4, IL-8, IL-10, and TNF- α Levels Correlate with Pulmonary Function in Patients with Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Overlap Syndrome. *Med Sci Monit.* 2016;22:2800–2808. DOI: 10.12659/MSM.896458.
84. Колпакова АФ, Дегтярева ТЮ, Белянина ЕА. Болезни органов пищеварения у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких. *Сибирское медицинское обозрение.* 2012;1:6-10.
85. Huang KW, Luo JC, Leu HB, Lin HC, Lee FY, Chan WL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: an independent risk factor for peptic ulcer bleeding: a nationwide population-based study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(7):796-802. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05028.x.
86. Brown JP, Martinez CH. Chronic obstructive pulmonary disease comorbidities. *Curr Opin Pulm Med.* 2016;22(2):113-8. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000241.
87. Lee HY, Kim JW, Lee JK, Heo EY, Chung HS, Kim DK. Association between *Helicobacter pylori* seropositivity and mild to moderate COPD: clinical implications in an Asian country with a high prevalence of *H. pylori*. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11: 2055–2062. DOI: 10.2147/COPD.S106922.
88. Eisa SA, Almehy GF, Eisa HA, Omar MZ, Essawy TS, Elnass AAA. Study of the *Helicobacter pylori* infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Egypt J Chest Dis Tuberc.* 2016;65(3):567-571.
89. Miłkowska-Dymanowska J, Białas AJ, Zalewska-Janowska A, Górski P, Piotrowski WJ. Underrecognized comorbidities of chronic obstructive

pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1331-1341.

DOI: 10.2147/COPD.S82420.

90. Mirza S, Clay RD, Koslow MA, Scanlon PD. COPD Guidelines: a review of the 2018 GOLD report. *Mayo Clin Proc*. 2018;93(10):1488-1502.

DOI:10.1016/j.mayocp.2018.05.026.

91. Четаїкіна АВ, Склярова ОЄ. Вплив куріння на ефективність загоєння пептичної виразки. *Wiadomości Lekarskie*. 2014;67(2):273-275.

92. Press VG, Cifu AS, White SR. Screening for chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*. 2017;318:1702–1703.

93. Перцева ТО, Мироненко ОВ. Тютюнопаління як фактор формування дисфункції дихальних м'язів у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень. *Український пульмонологічний журнал*. 2005;2:47-48.

94. Antuni JD, Peter J. Barnes Evaluation of Individuals at Risk for COPD: Beyond the Scope of the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2016;3(3):653–667. DOI: 10.15326/jcopdf.3.3.2016.0129.

95. Salvi S. Tobacco smoking and environmental risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med*. 2014;35(1):17-27.

96. Iwamoto H, Yokoyama A, Kitahara Y, Ishikawa N, Haruta Y, Yamane K, et al. Airflow limitation in smokers is associated with subclinical atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:35–40.

97. Jaganath D, Miranda JJ, Gilman RH, Wise RA, Diette GB, Miele CH, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and variation in risk factors across four geographically diverse resource-limited settings in Peru. *Respir Res*. 2015;16:40. DOI: 10.1186/s12931-015-0198-2.

98. Assad NA, Balmes J, Mehta S, Cheema U, Sood A. Chronic obstructive pulmonary disease secondary to household air pollution. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36(03):408-421.

99. Ingebrigtsen T, Thomsen SF, Vestbo J, van der Sluis S, Kyvik KO, Silverman EK, et al. Genetic influences on chronic obstructive pulmonary disease - a twin study. *Respir Med*. 2010;104(12):1890-1895.

100. Stockley RA. Alpha-1-antitrypsin review. Clin Chest Med. 2014;35(1):39-50.
101. Topic A, Milovanovic V, Lazic Z, Ivosevic A, Radojkovic D. Oxidized Alpha-1-Antitrypsin as a Potential Biomarker Associated with Onset and Severity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Adult Population. COPD. 2018;15(5):472-478. DOI: 10.1080/15412555.2018.1541448.
102. Foreman MG, Zhang L, Murphy J, Hansel NN, Make B, Hokanson JE, et al. Early-onset chronic obstructive pulmonary disease is associated with female sex, maternal factors, and African American race in the COPDGene study. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184(4):414-420. DOI: 10.1164/rccm.201011-1928OC.
103. Bruse S, Sood A, Petersen H, Liu Y, Leng S, Celedon JC, et al. New Mexican hispanic smokers have lower odds of chronic obstructive pulmonary disease and less decline in lung function than non-Hispanic whites. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184(11):1254-1260. DOI: 10.1164/rccm.201103-0568OC.
104. Han MK, Postma D, Mannino DM, Giardino ND, Buist S, Curtis JL, Martinez FJ. Gender and chronic obstructive pulmonary disease: why it matters. Am J Respir Crit Care Med. 2007;176(12):1179-1184. DOI: 10.1164/rccm.200704-553CC.
105. Sansores RH, Ramirez-Venegas A. COPD in women: susceptibility or vulnerability? Eur Respir J. 2016;47:19-22. DOI: 10.1183/13993003.01781-2015.
106. Gan WQ, Man SFP, Postma DS, Camp P, Sin DD. Female smokers beyond the perimenopausal period are at increased risk of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. Respir Res. 2006;7(1):52-52. DOI: 10.1186/1465-9921-7-52.
107. Tam A, Churg A, Wright JL, Zhou S, Kirby M, Coxson HO, et al. Sex differences in airway remodeling in a mouse model of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2016;193(8):825-834. DOI: 10.1164/rccm.201503-0487OC.

108. Barnes PJ. Sex differences in chronic obstructive pulmonary disease mechanisms. *Am J Respir Crit Care.* 2016;193(8):813-814. DOI: 10.1164/rccm.201512-2379ED.
109. Jones PW, Gelhorn H, Wilson H, Benson VS, Karlsson N, Menjoge S, et al. Socioeconomic Status as a Determinant of Health Status Treatment Response in COPD Trials. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2017;4(2):150-158. DOI: 10.15326/jcopdf.4.2.2017.0132.
110. Eisner MD, Blanc PD, Omachi TA, Yelin EH, Sidney S, Katz PP, et al. Socioeconomic status, race and COPD health outcomes. *J Epidemiol Community Health.* 2011;65(1):26-34.
111. Huang B, De Vore D, Chirinos C, Wolf J, Low D, Willard-Grace R, et al. Strategies for recruitment and retention of underrepresented populations with chronic obstructive pulmonary disease for a clinical trial. *BMC Med Res Methodol.* 2019;19(1):39. DOI: 10.1186/s12874-019-0679-y.
112. Bchir S, ben Nasr H, Bouchet S, Benzarti M, Garrouch A, Tabka Z, Concomitant elevations of MMP-9, NGAL, proMMP-9/NGAL and neutrophil elastase in serum of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cell Mol Med.* 2017;21(7):1280-1291. DOI: 10.1111/jcmm.13057.
113. Polverino F, Seys LJM, Bracke KR, Owen CA. B cells in chronic obstructive pulmonary disease: moving to center stage. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2016;311(4):687-L695. DOI: 10.1152/ajplung.00304.2016.
114. Agustí AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2003;21:347-360.
115. Nakamura H, Aoshiba K. Chronic obstructive pulmonary disease. A systemic inflammatory disease. Singapore: Springer science + business media; 2017:352 p.
116. Faner R, Gutiérrez-Sacristán A, Castro-Acosta A, Grosdidier S, Gan W, Sánchez-Mayor M. Molecular and clinical disease of comorbidities in exacerbated COPD patients. *Eur Respir J.* 2015;46(4):1001-1010. DOI: 10.1183/13993003.00763-2015.

117. Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet*. 2007;370:797–799.
118. Dahl M, Vestbo J, Zacho J, Lange P, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. C reactive protein and chronic obstructive pulmonary disease: a Mendelian randomisation approach. *Thorax*. 2011;66:197–204.
119. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2000;343(4):269-280.
120. Bartal M. COPD and tobacco smoke. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2005;63(4):213-225.
121. MacNee W. Systemic inflammatory biomarkers and co-morbidities of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Med*. 2013;45(3):291-300.
122. Jia TG, Zhao JQ, Liu JH. Serum inflammatory factor and cytokines in AECOPD. *Asian Pac J Trop Med*. 2014;7:1005–1008.
123. Gan WQ, Man SF, Sin DD. The interactions between cigarette smoking and reduced lung function on systemic inflammation. *Chest*. 2005;127(2):558-64.
124. El-Shimy WS, El-Did AS, Nagy HM, Sabry W. A study of IL-6, IL-8 and TNF- α as inflammatory markers in COPD patients. *Egypt J Bronchol*. 2014;8(2):91-99.
125. Mukhopadhyay S, Hoidal JR, Mukherjee TK. Role of TNF-alpha in pulmonary pathophysiology. *Respir Res*. 2006;7:125.
126. Amer MS, Wahba HMF, Ashmawi SSA, Mabrouk RR, Sharaf Eldeen AAE, Hamza SA. Proinflammatory cytokines in Egyptian elderly with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung India*. 2010;27(4):225–229.
127. Selvarajah S, Todd I, Tighe PJ, John M, Bolton CE, Harrison T, Fairclough LC. Multiple circulating cytokines are coelevated in chronic obstructive pulmonary disease. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:3604842. DOI: 10.1155/2016/3604842.
128. Montuschi P, Kharitonov SA, Ciabattini G, Barnes PJ. Exhaled leukotrienes and prostaglandins in COPD. *Thorax*. 2003;58(7):585-588.

129. Dong R, Xie L, Zhao K, Zhang Q, Zhou M, He P. Cigarette smoke-induced lung inflammation in COPD mediated via LTB₄/BLT1/SOCS1 pathway. *Int Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;11:31-41.
130. Wang Y, Xu J, Meng Y, Adcock IM, Yao X. Role of inflammatory cells in airway remodeling in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:3341–3348. DOI: 10.2147/COPD.S176122.
131. Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med*. 2014;35(1):71–86.
132. Profita M, Giorgi RD, Saia A, Bonanno A, Riccobono L, Mirabella F, et al. Muscarinic receptors, leukotriene B₄ production and neutrophilic inflammation in COPD patients. *Allergy*. 2005;60(11):1361-1369.
133. Мбаркі М, Склярів ЄЯ, Склярів ОЄ, Четаїкіна 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.
134. Gyires K, Toth VE, Zadori ZS. Gastric mucosal protection: from the periphery to the central nervous system. *J Physiol Pharmacol*. 2015;66(3):319-29.
135. Au BT, Teixeira MM, Collins PD, Williams TJ. Effect of PDE4 inhibitors on zymosan-induced IL-8 release from human neutrophils: synergism with prostanoids and salbutamol. *Br J Pharmacol*. 1998;123:1260-1266.
136. Montuschi P. Exhaled breath condensate analysis in patients with COPD. *Clin Chim Acta*. 2005;356(1-2):22-34.
137. Deng ZC, Zhao P, Cao C, Sun SF, Zhao F, Lu CY, Ma HY. C-reactive protein as a prognostic marker in chronic obstructive pulmonary disease. *Exp Ther Med*. 2014;7(2):443–446. DOI: 10.3892/etm.2013.1441.
138. Szilazi M, Dolinay T, Nemes Z, Strausz J: Pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Pathol Onco1 Research*. 2006;12:52-60.
139. Samaha HMS, Elsaid AR, NasrEldin E. Total serum IgE level in COPD patients. *Egypt J Chest Dis Tuberc*. 2015;64(3):573-577.

140. Samareh-Fekri M, Bajgani SMH, Rasti A, Yazdani R, Mollaie HR. Detection of helicobacter pylori in bronchoalveolar lavage of patients with chronic obstructive pulmonary disease by real time polymerase chain reaction. Jundishapur J Microbiol. 2015;8(1):e14551. DOI: 10.5812/jjm.14551.
141. Шмелёв ЕИ. Хроническая обструктивная болезнь лёгких. Москва; 2003. 248 с.
142. Четаїкіна АВ, Склярів ЄЯ.Н.pylori-інфекція у пацієнтів з ХОЗЛ у поєднанні з гастропатіями. Вісник наукових досліджень. 2018;2:11-13.
143. Склярів ЄЯ, Четаїкіна АВ. Серопозитивність Helicobacter pylori у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень. Матеріали 1-го міжнародного симпозиуму "Medicine update 2017 SMART LION" (Львів, 5-6 жовтня 2017 р).22-23.
144. Kurtaran H, Ulyar ME, Kasapoglu B. Role of Helicobacter pylori in pathogenesis of upper respiratory system disease. J Natl Med Assoc. 2008;100(10):1224-1230.
145. Chan HS, Ko FW, Chan JW, So LK, Lam DC, Chan VL, et al. Comorbidities, mortality, and management of chronic obstructive pulmonary disease patients who required admissions to public hospitals in Hong Kong – computerized data collection and analysis. Int J of COPD. 2018;2018:1913-1925. DOI: 10.2147/COPD.S163659.
146. Roussos A, Philippou N, Krietsipi V, Anastasakou E, Alepopoulou D, Koursarakos P, et al: Helicobacter pylori seroprevalence in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Respir Med. 2005;99(3):279–284
147. Roussos A, Tsimpoukas F, Anastasakou E, Alepopoulou D, Paizis I, Philippou N: Helicobacter pylori seroprevalence in patients with chronic bronchitis. J Gastroenterol. 2002;37:332–335.
148. Pandolfi P, Zanasi A, Musti MA, Stivanello E, Pisani L, Angelini S. Socio-Economic and Clinical Factors as Predictors of Disease Evolution and Acute Events in COPD Patients. PLoS One. 2015;10(8):e0135116. DOI: 10.1371/journal.pone.0135116.

149. Gencer M, Ceylan E, Yidiz Zeyrek F, Aksoy N. Helicobacter pylori seroprevalence in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its relation topulmonary function tests. *Respiration*. 2007;74(2):170-175.
150. Hashemi SH, Nadi E, Hajilooi M, Seif-Rabiei MA, Roustaei U. Relationship between helicobacter pylori infection and chronic obstructive pulmonary disease. *Acta Med Iran*. 2011;49(11):721-724.
151. Deerpaul D, Hui SY. The Study of Association between Helicobacter pylori (H. pylori) and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *J Pulm Respir Med*. 2014;4:171. DOI:10.4172/2161-105X.1000171.
152. Romero Adrià T, Leal Montiel J. Helicobacter pylori infection: regulatory t-cells and their participation in the immune response. *Jundishapur J Microbiol*. 2013;6(4):5183. DOI: 10.5812/jjm.5183.
153. Tabaru A, Gorguner M, Akgun M, Meral M, Sahin A. Helicobacter Pylori infections in chronic obstructive pulmonary disease. *Eurasian J Med*. 2012;44(3):144–148.
154. Mehmet N, Refik M, Harputluoglu M, Ersoy Y, Aydin NE, Yildirim B. Serum and gastric fluid levels of cytokines and nitrates in gastric diseases infected with Helicobacter pylori. *New Microbiol*. 2004;27(2):139–48.
155. Parasher G, Eastwood GL Smoking and peptic ulcer in the Helicobacter pylori era. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000;12(8):843-53.
156. Aro P, Ronkainen J, Storskrubb T, Vieth M, Engstrand L, Johansson SE, et al. Use of tobacco products and gastrointestinal morbidity: an endoscopic population- based study (the Kalixanda study). *Eur J Epidemiol*. 2010;25(10):741-50. DOI: 10.1007/s10654-010-9495-8.
157. Garrow D, Delegge MH. Risk factors for gastrointestinal ulcer disease in the US population. *Dig Dis Sci*. 2010;55: 66-72.
158. Thomas GA, Rhodes J, Ingram JR. Mechanisms of disease: nicotine — a riview of its actions in the context of gastrointestinal disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2005;2(11):536-544.

159. Kurata JH, Nogawa AN. Meta-analysis of risk factors for peptic ulcer. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, *Helicobacter pylori*, and smoking. *J Clin Gastroenterol* .1997;24:2-17.
160. Khattab NF, El-Nashar NA, El-Margoshy NM, Henna LN. Seroprevalence of *Helicobacter Pylori* in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and its Relation to Pulmonary Function Tests. *Med J Cairo Univ*. 2010;78(1):223-229.
161. Barkun A, Leontiadis G. Systematic review of the symptom burden, quality of life impairment and costs associated with peptic ulcer disease. *Am J Med*. 2010;123(4):358-66.e2. DOI: 10.1016/j.amjmed.2009.09.031.
162. Magnussen H, Watzl H. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and asthma: relation with comorbidities. *Proc Thorac Soc*. 2009;6:648-651.
163. Maity P, Biswas K, Roy S, Banerjee RK, Bandyopadhyay U. Smoking and the pathogenesis of gastroduodenal ulcer--recent mechanistic update. *Mol Cell Biochem*. 2003;253(1-2):329-38.
164. Michalski J, Kanaji N, Liu X, Nogel S, Wang X, Basma H, et al. Attenuation of inhibitory prostaglandin E2 signaling in human lung fibroblasts is mediated by phosphodiesterase 4. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2012;47(6):729-37.
165. Endoh K, Leung FW. Effects of smoking and nicotine on the gastric mucosa: a review of clinical and experimental evidence. *Gastroenterology*. 1994;107(3):864-78.
166. Nakamura M, Haruma K, Kamada T, Mihara M, Yoshihara M, Sumioka M, et al. Cigarette smoking promotes atrophic gastritis in *Helicobacter pylori*-positive subjects. *Dig Dis Sci*. 2002;47(3):675-81.
167. Kang JM, Kim N, Kim JH, Oh E, Lee BH, Shin CM, et al. Effect of aging on gastric mucosal defense mechanisms: ROS, apoptosis, angiogenesis, and sensory neurons. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010;299:G 1147-53. DOI: 0.1152/ajpgi.00218.2010.

168. Mannino DM, Watt G, Hole D, Gillis C, Hart C, McConnachie A, et al. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2006;27:627–643.
169. Rothnie KJ, Müllerová H, Smeeth L, Quint JK. Natural History of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations in a General Practice-based Population with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(4):464-471. DOI: 10.1164/rccm.201710-2029OC.
170. Абрагамович ОО, Фаюра ОП, Абрагамович УО. Коморбідність: сучасний погляд на проблему; класифікація (повідомлення перше). *Львівський клінічний вісник*. 2015;4(13):56-64.
171. Shiao TH, Liu CJ, Luo JC, Su KC, Chen YM, Chen TJ, et al. Sleep apnea and risk of peptic ulcer bleeding: a nationwide population-based study. *Am J Med*. 2013;126(3):249-255. DOI: 10.1016/j.amjmed.2012.08.017.
172. Sverdén E. Complicated peptic ulcer disease – prevention and treatment. Stockholm: Karolinska Institutet; 2017.50 p.
173. Pirina P, Martinetti M, Spada C, Zinellu E, Pes R, Chessa E, et al. Prevalence and management of COPD and heart failure comorbidity in the general practitioner setting. *Resp Med*. 2017;131:1-5.
174. Чумак ЕП, Козлова ИВ. Клинико-морфологические особенности гастродуоденальной зоны при хронической обструктивной болезни легких. *Рос журн гастроэнтерол, гепатол, колопроктол*. 2006;(5):41.
175. Putcha N, Han MK, Martinez CH, Foreman MG, Anzueto AR, Casaburi R, et al. Comorbidities of COPD have a major impact on clinical outcomes, particularly in African Americans. *J COPD Found*. 2014;1:105-114.
176. 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.
177. Шойхет ЯН, Клестер ЕБ. Патология пищеварительной системы у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ишемической болезнью сердца. *Терапевт архив*. 2010;2:25-28.

178. Kim V, Han MK, Vance GB, Make BJ, Newell JD, Hokanson JE, et al. The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPD Gene Study. *Chest*. 2011;140:626-633.
179. 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.
180. Sklyarov YY, Chetaikina AV (2017) 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).CB/P/5.
181. Передерій В, Чернявський В, Ситников А. Проблема чи вирішене питання? Печія як прояв кислото залежних захворювань. *Ліки України*. 2005;9:73-74.
182. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:557–582.
183. Hungin APS, Raghunath AS, Wiklund I. Beyond heartburn: a systematic review of the extraoesophageal spectrum of reflux-induced disease. *Family Practice*. 2005;22:591-603.
184. Eastburn MM, Katelaris PH, Chang AB. Defining the relationship between gastroesophageal reflux and cough: probabilities, possibilities and limitations. *Cough*. 2007;3:4.
185. Корабельников ДИ, Чучалин АГ. Бронхиальная астма и сопутствующие заболевания органов пищеварения. *Пульмонология*. 2002;5:87- 92.
186. Иванова ОВ, Исаков ВА, Морозов СВ. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Болезни органов пищеварения*. 2004;2:15-21.

187. El-Serag HB, Sonnenberg A. Comorbid occurrence of laryngeal or pulmonary disease with esophagitis in United States military veterans. *Gastroenterology*. 1997;113:755-760.
188. Fortunato GA, Machado M.M., Andrade CF, Felicetti JC, Camargo JP, Cardoso PF. Prevalence of gastroesophageal reflux in lung transplant candidates with advanced lung disease. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2008;34(10):772- 778.
189. Niklasson A, Strid H, Simrén M, Engström CP, Björnsson E. Prevalence of gastrointestinal symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20(4):335-341.
190. Трухманов АС. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Рус врач*. 2004;8:4-8.
191. Casanova C, Baudet JS, del Valle Velasco M, Martin JM, Aguirre-Jaime A, de Torres JP. Increased gastro-oesophageal reflux disease in patients with severe COPD. *Eur Respir J*. 2004;23:841-845.
192. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro- esophageal reflux diseases: systematic review. *Gut*. 2005;54:710- 717.
193. Mokhlesi B, Morris AL, Huang CF, Curcio AJ, Barrett TA, Kamp DW. Increased prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in patients with COPD. *Chest*. 2001;119:1043-1048.
194. Phulpoto MA, Qayyum S, Rizvi N, Khuhawar SM. Proportion of gastroesophageal reflux symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Pak Med Assoc*. 2005;55:276-279.
195. Rodriguez LAG, Ruigomez A, Martin-Merino E, Johansson S, Wallander MA. Relationship between gastroesophageal reflux disease and COPD in UK primary care. *Chest*. 2008;134:1223-1230.
196. Bor S, Kitapcioglu G, Kasap E. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in a country with a high occurrence of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol*. 2017;23(3):525-532. DOI: 10.3748/wjg.v23.i3.525.

197. Bor S, Lazebnik LB, Kitapcioglu G, Manannikof I, Vasiliev Y. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in Moscow. *Dis Esophagus*. 2016;29:159–165.
198. Pacheco-Galvan A, Hart SP, Morice AH. Relationship between gastro-oesophageal reflux and airway diseases: the airway reflux paradigm. *Arch Bronconeumol*. 2011;47:195–203.
199. Liu H. Assessment of anti-reflux treatment on pulmonary ventilation function and inflammatory cytokines in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease combined with gastroesophageal reflux. *Exp and Ther Med*. 2018;15(6):5528-5536.
200. Ingebrigtsen TS, Marott JL, Vestbo J, Nordestgaard BG, Hallas J, Lange P. Gastro-esophageal reflux disease and exacerbations in chronic obstructive pulmonaty disease. *Respirology*. 2015;20:101-107.
201. Wedzicha JA, Brill SE, Allinson JP, Donaldson GC. Mechanisms and impact of the frequent exacerbator phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Med*. 2013;11:181. DOI: 10.1186/1741-7015-11-181.
202. Halpin D, Miravittles M, Metzdorf N, Celli B. Impact and prevention of severe exacerbations of COPD: a review of the evidence. *Int J of Chron Obstr Pulm Dis*. 2017;12:2891-2908.
203. Kempainen RR, Savic K, Whelan TP, Dunitz JM, Herrington CS, Billings JL. High prevalence of proximal and distal gastroesophageal reflux disease in advanced COPD // *Chest*. 2007;131:1666-1671.
204. Jung YH, Lee DY, Kim SS, Heo EY, Chung HS, Kim DK. Clinical significance of laryngopharyngeal reflux in patients with chronic obstructive pulmonary disease *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1343–1351.
205. Terada K, Muro S, Sato S, Ohara T, Haruna A, Marumo S, et al. Impact of gastro-esophageal reflux disease symptoms on COPD exacerbation. *Thorax*. 2008;63(11):951-955.
206. Usman U, Irfan M, Faisal M. Frequency of GERD in COPD Patients. *APMC* 2016;10(3):111-114.

207. Goseva Z, Gjorcev A, Jovanovska-Janeva E, Arbutina S. Gastroesophageal Reflux Symptoms in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Maced J Med Sci*. 2014;7(3):461-463.
208. Miyazaki M, Nakamura H, Chubachi S, Sasaki M, Haraguchi M, Yoshida S, et al. Keio COPD Comorbidity Research (K-CCR) Group Analysis of comorbid factors that increase the COPD assessment test scores. *Respir Res*. 2014;15:13.
209. Putcha N, Drummond MB, Wise RA, Hansel NN. Comorbidities and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Prevalence, Influence on Outcomes, and Management. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36(4):575-591. DOI: 10.1055/s-0035-1556063.
210. Lee AL, Button BM, Denehy L, Roberts SJ, Bamford TL, Ellis SJ, et al. Proximal and distal gastro-oesophageal reflux in chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis. *Respirology*. 2014;19(2):211–217.
211. Greulich T, Weist BJD, Koczulla AR, Janciauskiene S, Klemmer A, Lux W, et al. Prevalence of comorbidities in COPD patients by disease severity in a German population. *Respir Med*. 2017;132:132-138. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.10.007.
212. Pizarro C, Skowasch D. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Dtsch Med Wochenschr*. 2019; 144(1):28-33. DOI: 10.1055/a-0659-0999.
213. Martinez CH, Mannino DM, Divo MJ. Defining COPD-related comorbidities, 2004-2014. *J COPD Found*. 2014;1:51-63.
214. Ni Y, Shi G, Yu Y, Hao J, Chen T, Song H. Clinical characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease with comorbid bronchiectasis: a systemic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1465-75. DOI: 10.2147/COPD.S83910.
215. Broers C, Tack J, Pauwels A. Review article: gastro-oesophageal reflux disease in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(2):176-191. DOI: 10.1111/apt.14416.

216. Федорова ТА, Спирина ЛЮ, Черняховская НЕ и др. Состояние желудка и двенадцатиперстной кишки у больных хроническими обструктивными болезнями легких. Клинич медицина. 2003;10:31-33.
217. Sipponen P, Maaroos HI. Chronic gastritis. Scand J Gastroenterol. 2015;50(6):657-667. DOI: 10.3109/00365521.2015.1019918.
218. Філіпов ЮО. Хвороби органів травлення в Україні: якість медичної допомоги населенню. Нов медицины и фармации. 2008;239:6-7.
219. Мосійчук ЛМ. Обґрунтування диференційованого лікування хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу, поєднану з пептичною виразкою 12-палої кишки з урахуванням типу захисних реакцій. Сімейна медицина. 2006;2:23 – 26.
220. Maher MM, Darwish AA. Study of respiratory disorders in endoscopically negative and positive gastroesophageal reflux disease. Saudi J Gastroenterol. 2010;16(2):84-89.
221. Соломатин ВП, Бредихина НА. Роль фактора некроз опухолей (TNF-а) у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Эксперим и клинич гастроентерологія. 2007;4:25-28.
222. Бобик ЛР, Левинська НІ, Піддубна АА, Вівсянник ВВ, Сажин НІ. Метаболічні особливості ерозивно-виразкових уражень шлунка та дванадцятипалої кишки у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. Медичні науки 2018;11(63):13-16.
223. Гоженко АІ, Ковалевська ЛА, Кучер ОВ. Клініко-патогенетичне обґрунтування комплексної терапії ХОЗЛ і супутніх гастропатій. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2013;3(33):88-94.
224. Костюкевич ОИ, Карнута ГГ. Симптоматические (вторичные) гастродуоденальные язвы в клинической практике. РМЖ. 2016;17:1153-1157.
225. Шептулин АА. Симптоматические гастродуоденальные язвы. Медицинский сонет. 2015;4:72-75.

226. Литовский ИА, Гордиенко АВ. Дискуссионные вопросы патогенеза гастродуоденальных язв. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2015;4(52):197-204.
227. Авдеев СН. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание. Пульмонология. 2007;2:104-116.
228. Фещенко ЮИ. Глобальная стратегия диагностики, лечения, профилактики ХОЗЛ: что нового в 2013 году? Здоров'я України. 2013;17(318):45-46.
229. Crooks MG, Brown T, Morice AH. Is cough important in acute exacerbations of COPD? Respiratory Physiology and Neurobiology. 2018;257:30-35.
230. Никита С. Клинико-функциональные особенности поражений гастродуоденальной зоны при хронической обструктивной болезни легких. Arta Medica. 2008;5(32):40-44.
231. Franssen FM, Rochester CL. Comorbidities in patients with COPD and pulmonary rehabilitation: do they matter? European Respiratory Review. 2014;23:131-141. DOI:10.1183/09059180.00007613.
232. Alfarroba S, Rodrigues F, Papoila AL, Santos AF, Morais L. Pulmonary rehabilitation in COPD according to Global initiative chronic obstructive lung disease categories. Respiratory Care. 2016;1(1):1-10.
233. Schneidr KM, O'Donnell BE, Dean D. Prevalence of multiple chronic conditions in the United States' Medicare population. Health Qual Life Outcomes. 2009;7:82.
234. Cholongitas E, Pipili C, Dasenaki M, Goudras S. Are upper gastrointestinal symptoms associated with exace bations of COPD? Int J Clin Pract. 2008;62:967.
235. Sakae TM, Pizzichini MM, Teixeira PJZ, Silva RM, Trevisol DJ, Pizzichini E. Exacerbation of COPD and symptoms of gastroesophageal reflux: a systematic rewiew and meta-analysis. J Bras Pneumol. 2013;39(3):259-271.

236. Наказ МОЗ України № 555 від 27.06.2013 р. "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень".
237. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, Zu Wallack R, Nici L, Rochester C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8):e13-64. DOI: 10.1164/rccm.201309-1634ST.
238. Наказ МОЗ України № 613 від 03.09.2014 р. "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при пептичній виразці шлунка та дванадцятипалої кишки".
239. Наказ МОЗ України № 639 від 01.10.2015 р. "Про внесення змін до Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань".
240. Тын НВ. Метод определения пепсина в желудочном соке с использованием колориметрии. *Лабораторное дело*. 1976;11:656-657.
241. Шараєв ПН. Визначення сіалових кислот резорциновим методом. *Лабораторное дело*. 1990;11:38-40.
242. Мыш ВГ. Определение кислотности желудочного сока. *Лабораторное дело*. 1986;4:212-215.
243. Четайкіна 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.
244. Mathanraj S, Vysak Kumar, Yuvarajan S, Vikram Reddy. Correlation of serum TNF alpha level with severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Res Med Sci*. 2017;5(8):3309-3316.
245. Демидова АЛ, Склярів ОЄ, Четайкіна АВ. Ефективність ребаміпіду в комплексному лікуванні хворих на пептичну виразку шлунка і дванадцятипалої кишки. *Львівський клінічний вісник*. 2017;1:38-42.

246. Склярова ОЄ, Мбаркі М, Четайкіна АВ. Профілактика гастроентерологічних ускладнень у практиці сімейного лікаря. В: 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"; 2015 Квітень 21-23; Львів. С. 54-55.
247. Скляров ЄЯ, Вергун АР, Четайкіна АВ, винахідники; ЛНМУ, патентовласник. Спосіб лікування гастропатій у пацієнтів з хронічним обструктивним запаленням легень. Патент України № 104733. 2016 лют. 10.
248. Скляров ЄЯ, Вергун ОМ, Четайкіна АВ, Вергун АР, винахідники; ЛНМУ, патентовласник.. Спосіб лікування виразкової хвороби із застосуванням гастроцитопротекторів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. Патент України № 103803. 2015 гру. 25.
249. Tanni ES, Pelegriño NR, Angeleli AY, Correa C, Godoy I. Smoking status and tumor necrosis factor- α mediated systemic inflammation in COPD patients. J Inflamm. 2010;7:29.

ДОДАТКИ

Додаток А

Список публікацій здобувача за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати 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. Демидова АЛ, Склярова ОЄ, Четайкіна АВ. Ефективність ребапіпиду 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).*
3. Скляров ЄЯ, Четайкіна 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).*
4. Четайкіна АВ, Скляров ЄЯ. Н. руйорі-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).*
5. 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).

6. Четайкіна 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).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

7. Склярів ОЄ, Мбаркі М, Четайкіна 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).*

8. Склярів ЄЯ, Четайкіна 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).*

9. 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).*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати
дисертації

10. Мбаркі М, Склярів ЄЯ, Склярів 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).*

11. Склярів ЄЯ, Вергун АР, Четайкіна 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).*

12. Склярів ЄЯ, Вергун ОМ, Четайкіна 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).*

Додаток Б

Відомості про апробацію результатів дисертації

1. Склярова ОЄ, Мбаркі М, Четайкіна 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. *Публікація тез*
2. Скляров ЄЯ, Четайкіна 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. *Публікація тез*
3. 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). CB/P/5. *Публікація тез*

Додаток В

Акти впровадженнь у лікувальний процес

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар КНП

«Львівська 1-а міська клінічна

лікарня імені Князя Лева»

Д.М. Джафарова

«13»

20 17 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб лікування гастропатій у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень.
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Покарська, 69.
3. **Джерело інформації:** Патент на корисну модель №104733 (UA) від 10.02.2016, заявка № u201509333, Винахідники: Слюсар Є.Я., Вергун А.В., Чотайкіна А.В. Патентоутримувач: ЛНМУ.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** КНП «1-а міська клінічна лікарня імені Князя Лева».
5. **Форма впровадження:** впроваджено в практику терапевтичного відділення КНП «1-ої міської клінічної лікарні імені Князя Лева».
6. **Термін впровадження:** з 2016 року до даного часу.
7. **Загальна кількість спостережень:** 120.
8. **Оцінка науково-технічної розробки згідно зі "Шкалою ґрадації доказів і сили рекомендацій":** 2+С.

Показники	За даними	
	Розробників	Організації, що впровадила
Спосіб лікування гастропатії у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень.	100 %	100 %

9. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження
запідувач терапевтичним відділенням
КНП «1-ої міської клінічної лікарні
імені Князя Лева»

Єнкало Д.П.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар комунального
некомерційного підприємства

«Моршинська міська лікарня»

Юкшицький І.І.

«24» травня

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

- Пропозиція для впровадження:** Спосіб лікування гастропатії у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень.
- Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького.
- Джерело інформації:** Патент на користь модель №104733 (UA) від 10.02.2016, заявка № u201509333. Винахідники: Складов Є.Я., Вергун А.В., Четаїк І.А. Патентоутримувач: ІНМУ.
- Базова установа, яка проводить впровадження:** Комунальне некомерційне підприємство «Моршинська міська лікарня» моршинської міської ради.
- Форма впровадження:** впроваджено в практику терапевтичного відділення комунального некомерційного підприємства «Моршинська міська лікарня» моршинської міської ради.
- Термін впровадження:** 2017 до даного часу.
- Загальна кількість спостережень:** – 70.
- Оцінка науково-технічної розробки згідно зі "Шкалою градаций доказів і сили рекомендацій":** 2+С.

Показник	За даними	
	Розроблювачів	Організації, що впровадила
Спосіб лікування гастропатії у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень з використанням ребаміпіду	100%	100%

- Зауваження, пропозиції:** немає, доцільне подальше впровадження в практику.

Відповідальний за впровадження

Завідувач терапевтичним відділенням

Чорношаків Р.Ю.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор ДП «Санаторій «Моршинський»



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Пропозиція для впровадження:** Спосіб лікування гастропатій у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень.
- Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького.
- Джерело інформації:** Патент на корисну модель №104733 (UA) від 10.02.2016, заявка № u201509333 Вишхідники: Скіяров Є.Я., Вергун А.В., Четаїкіна А.В. Патентовласник: ЛНМУ.
- Базова установа, яка проводить впровадження:** Державне підприємство «Санаторій «Моршинський».
- Форма впровадження:** впроваджено в практику медичного відділення Державного підприємства «Санаторій «Моршинський».
- Термін впровадження:** 2017 до даного часу.
- Загальна кількість спостережень** 80.
- Оцінка науково-технічної розробки згідно зі "Шкалою градатії доказів і сили рекомендацій":** 2–С.

Показники	За даними	
	Розроблювачів	Організації, що впровадила
Спосіб лікування гастропатій у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень з використанням ребаміпіду	100%	100%

- Зауваження, пропозиції:** немає, доцільне подальше впровадження в практику.

Відповідальний за впровадження
Завідувач медичним відділенням

А.М.Четаїкіна

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

«Товариства з обмеженою

відповідальністю

«Агенція Трускавецькурорт»

М.І. Аксентійчук

«03» серпня 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб лікування гастропатій у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень.
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69.
3. **Джерело інформації:** Патент на корисну модель №104733 (UA) від 10.02.2016, заявки № u201509333, Винахідники: Склярів Є.Я., Вергун А.В., Четаїкина А.В. Патентоутримувач: ЛНМУ.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** «Товариство з обмеженою відповідальністю «Агенція Трускавецькурорт»
5. **Форма впровадження:** впроваджено в практику терапевтичного відділення «Товариства з обмеженою відповідальністю «Агенція Трускавецькурорт» Ліцензія медична практика №05.03.02-04/61224 від 03.10.2014 р.
6. **Термін впровадження:** з 2019 року до даного часу.
7. **Загальна кількість спостережень:** 120.
8. **Оцінка науково-технічної розробки згідно зі "Шкалою градації доказів і сил рекомендацій":** 2—С.

Показники	За даними	
	Розробників	Організацій, що впровадила
Спосіб лікування гастропатій у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень.	100 %	100 %

9. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження
Головний лікар «Товариства з обмеженою
відповідальністю «Агенція
Трускавецькурорт»



Аксентійчук М.І.

Додаток Д

Акти впровадженнь у навчальний процес

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор
з науково-педагогічної роботи
член-кореспондент НАМН України
проф. М.Р. Гажуцький

М.П. «17» 03 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи здобувача Четайківної А.В.

"Клініко-патогенетичні особливості перебігу ерозивно-виразкових уражень
гастродуоденальної зони у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень."

Ми, члени комісії у складі: проф. Радченко О.М.,

доц. Камаринська О.П., доц. Міллер А.В.

склали та підписали акт про те, що на кафедрі внутрішньої медицини № 2 запроваджені в
навчальний процес результати дисертаційної роботи здобувача Четайківної А.В.

У курс лекцій, семінарів та практичних занять студентів, які навчаються на кафедрі
зпроваджені наступні теми:

- Гастродуоденальна патологія у пацієнтів з хронічним обструктивним
захворюванням легень є частим екстрапульмональним ускладненням ХОЗЛ.
- Застосування інгібітора протонної помпи або інгібітора протонної помпи і
гастроцитпротектора на фоні базової терапії основного захворювання призводить до
суттєвого зниження вмісту TNF- α та покращення загального стану хворих.
- Включення рабспразолу або рабспразолу з рабаміцидом до базової терапії хворих з
хронічним обструктивним захворюванням легень в поєднанні з гастродуоденальною
патологією призводить до зменшення клінічних симптомів з боку гастродуоденальної зони.

Голова комісії:

проф. Радченко О.М.

Члени комісії:

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи здобувача Четайкіної А.В.

"Клініко-лабораторні особливості перебігу ерозивно-виразкових уражень
гастроододенальної зони у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень"

Ми, члени комісії у складі: проф. Кіляка Юліана Григорівна
доц. Кондратюк Ольга Олександрівна
доц. Слободі Наталії Анатоліївни

склали даний акт про те, що на кафедрі сімейної медицини факультету післядипломної освіти впроваджені в навчальний процес результати дисертаційної роботи здобувача Четайкіної А.В.

У курс лекцій, семінарів та практичних занять інтернів та курсантів, які навчаються на кафедрі впроваджені наступні дані:

- Гастропатії є одним з позалегенних проявів хронічного обструктивного захворювання легень, які знаходяться у таких хворих з тривалим анамнезом захворювання.
- Підвищення рівня TNF- α може корелювати з важкістю перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та викликати розвиток системної коморбідності, асоційованої з ХОЗЛ.
- Включення рабепразолу або рабепразолу з рабамінідом до базової терапії хворих з хронічним обструктивним захворюванням легень в поєднанні з гастроододенальною патологією призводить до зменшення клінічних симптомів з боку гастроододенальної зони.

Голова комісії:

проф. Кіляка Ю.Г.

Члени комісії:

доц. Кондратюк О.О.
доц. Слободі Н.А.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор
з науково-педагогічної роботи
член-кореспондент НАМН України
проф. М.Р.Тажеєвський

М.П. 14.03.2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи здобувача Четаїкінної А.В.

"Клініко-патогенетичні особливості перебігу ерозивно-виразкових уражень
гастроудоденальної зони у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень"

Ми, члени комісії у складі: проф. Скларова Євгена Яковича, доц. Демидової Анни
Леонідівни, доц. Вергун Оксани Михайлівни склали даний акт про те, що на кафедрі терапії
№ 1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології факультету післядипломної освіти
виражені в навчальний процес результати дисертаційної роботи здобувача Четаїкінної
А.В.

У курс лекцій, семінарів та практичних занять інтернів та курсантів, які навчаються на
кафедрі впроваджені наступні дані:

- Гастрити є одним з позалегеневих проявів хронічного обструктивного
захворювань легень, які знаходять у таких хворих з тривалим апамвезем захворювання.
- Підвищення рівня TNF- α може корелювати з важкістю перебігу у хронічного
обструктивного захворювань легень та нісипикати розвиток системної коморбідності,
асоційованої з ХОЗЛ.
- Виключення ребспразолу або ребспразолу з ребамінідом до базової терапії хворих з
хронічним обструктивним захворюванням легень в поєднанні з гастроудоденальною
патологією призводить до зменшення клінічних симптомів з боку гастроудоденальної зони.

Голова комісії:

проф. Скларов Є.Я.

Члени комісії:

доц. Демидова А.Л.

доц. Вергун О.М.