

**ДОНЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.ГОРЬКОГО**

БАГРІЙ Вадим Миколайович

УДК 616.33/.342-002.44-06:616.24-007.272-092-08

**ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ
ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ЕРОЗИВНО-
ВИРАЗКОВИХ УРАЖЕНЬ ШЛУНКА ТА
ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ
ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ**

14.01.02 – внутрішні хвороби

**Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

Донецьк – 2010

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Буковинському державному медичному університеті МОЗ України.

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор **Федів Олександр Іванович**, Буковинський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри внутрішньої медицини та ендокринології

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Чубенко Степан Степанович**, Донецький національний медичний університет ім. М.Горького МОЗ України, професор кафедри внутрішніх хвороб та загальної практики – сімейної медицини

доктор медичних наук, професор **Чернобровий В'ячеслав Миколайович**, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, завідувач кафедри внутрішньої та сімейної медицини

Захист дисертації відбудеться « 4 » червня 2010 року о 10 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 11.600.05 при Донецькому національному медичному університеті ім. М.Горького (83003, м. Донецьк, пр. Ілліча, 16)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Донецького національного медичного університету ім. М.Горького (83003, м. Донецьк, пр. Ілліча, 16)

Автореферат розісланий «29» квітня 2010 року

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор медичних наук, доцент

І.В. Мухін

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Важливість вивчення взаємозв'язку між ерозивно-виразковими ураженнями шлунка та дванадцятипалої кишки (ЕВУШДПК) і хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) визначається високою частотою їх одночасного перебігу, особливостями клінічної картини та необхідністю розробки комплексного лікування (Бирг Н.А., 2000; Білоконь Т.М., 2005; Височин М.В., Іванова Л.М., 2009; Kanbay M. et al., 2007).

На сьогодні ХОЗЛ займає 4-те місце за частотою смертей у світі (за даними на 2002 р., 2,75 млн. смертей на рік обумовлено ХОЗЛ). Згідно з прогнозами ВООЗ, до 2020 р. ХОЗЛ вийде на 3-тє місце серед причин смерті та обумовить 4,7 млн. смертей на рік (Лисенко Г.І., Ситюк Т.О., 2008; Перцева Т.А. та ін., 2008; Островський М.М., Кулинич-Міський М.О., 2009). Прогресування перебігу ХОЗЛ супроводжується наростанням легеневої недостатності, персистуючим запальним процесом, гіпоксемією, гіпоксією тканин, розвитком легеневої гіпертензії та легеневого серця, а також ураженням інших органів і систем, зокрема шлунка та дванадцятипалої кишки (Христич Т.М., 2006; Бова А.А., 2009; Roussos A. et al., 2006; Agusti A., Soriano J.B., 2008; Stockley R.A., 2009). ЕВУШДПК спостерігаються у кожного другого хворого на ХОЗЛ (Бирг Н.А., 2000). Останніми роками в Україні збільшується поширеність пептичної виразки (ПВ) шлунка та дванадцятипалої кишки (від 2239,7 на 100 тисяч населення в 1997 році до 2805,8 на 100 тисяч населення в 2006 році) (Філіппов Ю.О., 2009). У 15-20% хворих на ЕВУШДПК та у 13-17% хворих на ХОЗЛ виникають ускладнення (Нейко Є.М., Скробач Н.В., 2004; Свінцицький А.С. та ін., 2005; Фещенко Ю.І., 2006).

Досягнення в гастроентерології дозволили переглянути і по-новому висвітлити актуальні питання ульцерогенезу, зокрема щодо істотної ролі інфікування слизової оболонки (СО) гастродуоденальної зони *Helicobacter pylori* (НР) (Фадєєнко Г.Д., 2006; Бабак О.Я., 2009; Пасієшвілі Л.М., 2009; Передерій В.Г. та ін., 2009; Харченко Н.В. та ін., 2009). Хронічне запалення СО, асоційоване з НР, і зміна внаслідок цього гістоархітекtonіки стінки шлунка та дванадцятипалої кишки є основою для формування хронічної виразки. Водночас суттєвим чинником є рівень кровопостачання СО, що змінюється при шлунковій секреції. Це свідчить про опосередковану участь в ульцерогенезі кислотно-пептичної «агресії» (Щербиніна М.Б., 2005). У виникненні ЕВУШДПК певну роль відіграють порушення метаболічних процесів у слизовій оболонці шлунка (СОШ) та дванадцятипалої кишки (ДПК), зумовлені розладами в системі мікроциркуляції (Гріднев О.Е., 2005; Казимірко Н.К., Арешкович А.О., 2005, Нейко Є.М., Вишиванюк В.Ю., 2005; Хурсал В.С., 2006; Орловський О.В., 2007). Універсальною ланкою патогенезу багатьох захворювань внутрішніх органів, зокрема патології органів травлення та дихання, є виникнення ендотеліальної дисфункції поряд зі змінами структури

та функцій клітинних мембран (Опарін А.Г., Опарін А.А., 2002; Воєнкова Л.С. та ін., 2007).

Встановлені на даний час причини та механізми ульцерогенезу мають значення і в розвитку гастродуоденальних виразок у хворих на ХОЗЛ. Однак багато аспектів етіології та патогенезу ЕВУЩДПК на тлі ХОЗЛ залишаються ще не до кінця вивченими, зокрема щодо взаємозв'язку наявності *Helicobacter pylori*, змін функцій ендотелію, загального коагуляційного потенціалу крові, процесів фібринолізу та протеолізу, морфо-функціонального стану еритроцитів, оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, вмісту деяких цитокінів у крові. Важливим є розширення можливостей лікування ЕВУЩДПК у хворих на ХОЗЛ.

Зв'язок роботи з науковими темами. Дисертаційна робота є фрагментом планової комплексної науково-дослідницької роботи кафедри внутрішньої медицини та ендокринології Буковинського державного медичного університету на тему: „Шляхи оптимізації діагностики та лікування патології органів травлення, поєднаної із захворюваннями інших внутрішніх органів” (№ держреєстрації 25.01.0001.07). Здобувач є співвиконавцем даної теми.

Мета дослідження: визначити патогенетичні особливості ерозивно-виразкових уражень шлунка та дванадцятипалої кишки у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, на підставі чого удосконалити методіку диференційованого лікування залежно від виявлених порушень і наявності *Helicobacter pylori*.

Завдання дослідження:

1. Оцінити функціональний стан ендотелію та вміст деяких цитокінів у крові при ЕВУЩДПК у хворих на ХОЗЛ.
2. Виявити зміни оксидантно-протиоксидантного гомеостазу та протеолітичної системи крові при ЕВУЩДПК у хворих на ХОЗЛ.
3. Дослідити стан системи гемостазу та морфо-функціональні властивості еритроцитів при ЕВУЩДПК у хворих на ХОЗЛ.
4. Вивчити ефективність застосування амлодипіну та ребаміпіду в комплексній терапії *Helicobacter pylori* - негативних ЕВУЩДПК у хворих на ХОЗЛ.
5. Патогенетично обґрунтувати удосконалений спосіб лікування *Helicobacter pylori* - асоційованої ПВ шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднаної з ХОЗЛ.
6. Простежити гістологічні та гістохімічні зміни слизової оболонки шлунка при ЕВУЩДПК у хворих на ХОЗЛ у динаміці лікування за запропонованою методикою.

Об'єкт дослідження: ерозивно-виразкові ураження шлунка та дванадцятипалої кишки у хворих на ХОЗЛ.

Предмет дослідження: особливості патогенезу та обґрунтування

лікування ЕВУЩДПК у хворих на ХОЗЛ.

Методи дослідження: клінічні, біохімічні (визначення вмісту продуктів пероксидного окиснення ліпідів та окиснювальної модифікації білків, глутатіону відновленого, церулоплазміну, монооксиду нітрогену, активностей глутатіонпероксидази, глутатіон-S-трансферази та каталази у крові; загального коагуляційного потенціалу крові; фібринолітичної та протеолітичної активностей плазми крові); імуноферментні (визначення вмісту судинно-ендотеліального фактора росту, інтерлейкінів ІЛ-1в, ІЛ-6, ІЛ-10 у плазмі крові); фільтраційні (індекс деформабельності еритроцитів і відносна в'язкість еритроцитарної суспензії); інструментальні (верхня ендоскопія з прицільною біопсією слизової оболонки шлунка, внутрішньошлункова рН-метрія, дослідження функції зовнішнього дихання, антиген *Helicobacter pylori* у випорожненнях), гістологічні та гістохімічні методи дослідження, дослідження якості життя хворих.

Наукова новизна одержаних результатів. Вивчені нові механізми виникнення ЕВУЩДПК у хворих на ХОЗЛ, що полягають у поглибленні порушень функціонального стану ендотелію, цитокінового статусу, оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, протеолітичної активності плазми крові, морфо-функціональних властивостей еритроцитів і розладів гемокоагуляції та фібринолізу. Встановлені гістологічні та гістохімічні особливості уражень СОШ при ЕВУЩДПК на тлі ХОЗЛ, а саме: зростання частоти виявлення хронічного запалення та кишкової метаплазії в СОШ, порушення продукції слизу, підсилення процесів апоптозу епітеліальних клітин, одним із механізмів якого є інтенсифікація окиснювальної модифікації білків в їх цитоплазмі.

Уперше показана доцільність включення до лікувального комплексу амлодипіну при НР-негативних ЕВУЩДПК на тлі ХОЗЛ, що підтверджується істотним збільшенням після лікування вмісту монооксиду нітрогену в плазмі крові та індексу деформабельності еритроцитів, а також зменшенням рівня васкулоендотеліального фактора росту в плазмі крові, відносної в'язкості еритроцитарної суспензії, загального коагуляційного потенціалу крові та фібринолітичної активності плазми крові, усуненням мікроциркуляторних порушень у СОШ. Уперше доведений позитивний вплив ребаміпіду щодо істотного зменшення системної запальної відповіді (підтверджується зниженням рівня ІЛ-1в, ІЛ-6); протеолітичної активності плазми крові; покращання функціонування захисних протиоксидантних систем, результатом чого є виражене зменшення інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів та окиснювальної модифікації білків. Виявлено, що комбіноване використання амлодипіну та ребаміпіду в складі комплексного лікування дозволяє найбільш ефективно впливати на патогенетичні особливості НР-негативних ЕВУЩДПК у хворих на ХОЗЛ. Уперше запропоновано удосконалення методики лікування

НР-асоційованої ПВ шлунка та ДПК, поєднаної з ХОЗЛ, шляхом застосування як терапії «першої лінії» альтернативної схеми 10-денної протигелікобактерної терапії (рабепразол, амоксицилін, левофлоксацин) та включення до лікувального комплексу амлодипіну та ребаміпіду, що сприяє підвищенню рівня ерадикації *Helicobacter pylori*, ефективнішому послабленню ендотеліальної дисфункції, усуненню порушень цитокінового профілю, зменшенню метаболічних і гемокоагуляційних розладів, відновленню цілісності слизового шару, покращанню мікроциркуляції у СОШ і показників якості життя пацієнтів.

Практичне значення отриманих результатів. Аналіз результатів дослідження дозволяє поглибити уявлення про патогенетичні особливості ЕВУШДПК у хворих на ХОЗЛ, визначити можливості ранньої діагностики та лікування залежно від характеру виявлених порушень. Обґрунтована необхідність диференційованого застосування амлодипіну та ребаміпіду з урахуванням їх впливу на функціональний стан ендотелію, цитокіновий профіль, оксидантно-протиоксидантний гомеостаз, протеолітичну активність плазми крові, згортаючу та протизгортаючу системи крові, морфофункціональні властивості еритроцитів. Встановлено, що оптимальною для лікування хворих на НР-асоційовану ПВ шлунка та ДПК, поєднану з ХОЗЛ, є програма комплексного лікування із застосуванням амлодипіну та ребаміпіду на тлі альтернативної схеми 10-денної протигелікобактерної терапії (рабепразол, амоксицилін, левофлоксацин). Пріоритетність результатів дослідження підтверджується 2 патентами на корисну модель України.

Наукові розробки впроваджено в практику лікувально-профілактичних закладів України (ОКУ «Чернівецька обласна клінічна лікарня», Сторожинецька ЦРЛ Чернівецької області, Закарпатська обласна клінічна лікарня ім.А.Новака, Кримська республіканська установа «Клінічна лікарня ім. М.О.Семашко», міська клінічна лікарня №2 м. Дніпропетровська, Тернопільська міська комунальна установа №2), що підтверджено відповідними актами впровадження. Результатами впровадження є підвищення якості своєчасної діагностики наявності ерозивно-виразкових уражень шлунка та дванадцятипалої кишки у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, зниження частоти рецидивів і запобігання розвитку ускладнень.

Матеріали дисертації використовуються в лекційному курсі та на практичних заняттях терапевтичними кафедрами Буковинського державного медичного університету, Івано-Франківського національного медичного університету, Кримського державного медичного університету ім. С.І. Георгієвського, медичного факультету Ужгородського національного університету, Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського.

Особистий внесок здобувача. Матеріали, які подані в роботі, є особистим внеском автора у вирішення задач, що вивчаються. Здобувачем проведений аналіз наукової літератури за проблемою, визначена мета та сформульовані завдання дисертаційної роботи, розроблені план і методологія дослідження. Дисертант особисто здійснив клінічний етап роботи, який включав відбір, фізичне обстеження хворих та осіб із групи контролю, проводив визначення якості життя хворих, брав участь у проведенні інструментальних та лабораторних досліджень із подальшою статистичною обробкою, науковим аналізом отриманих результатів і підготовкою матеріалів до друку. Самостійно написав всі розділи роботи, здійснивши аналіз та узагальнення результатів дослідження. Інтерпретація результатів, основні наукові положення належать автору. Автором забезпечено впровадження практичних рекомендацій у навчальний процес та лікувальну практику. Здобувачем не були використані результати та ідеї співавторів публікацій.

Апробація результатів дослідження. Дисертаційна робота апробована на спільному засіданні кафедр внутрішньої медицини та ендокринології, внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, внутрішньої медицини, реабілітації та спортивної медицини, пропедевтики внутрішніх хвороб, клінічної імунології та алергології Буковинського державного медичного університету. Основні наукові положення дисертаційної роботи викладені на Всеукраїнській науково-практичній конференції «Здобутки та перспективи внутрішньої медицини» (Тернопіль, 2006, 2008); підсумкових наукових конференціях професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (Чернівці, 2007–2009); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасна гастроентерологія і гепатологія: фундаментальні і прикладні аспекти» (Полтава, 2007); міжобласній науково-практичній конференції «Діагностика і терапія поєднаних хвороб органів травлення» (Тернопіль, 2007); науково-практичних симпозіумах «Сучасні діагностичні та лікувальні технології в гастроентерології» (Вінниця, 2008), «Захворювання органів травлення: новації діагностики та лікування» (Вінниця, 2009).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 14 наукових праць, у тому числі 4 статті у журналах, 2 статті - у збірниках наукових праць, 6 - у матеріалах наукових форумів, отримано 2 патенти на корисну модель. 6 робіт опубліковано у фахових виданнях, визнаних ВАК України. 2 роботи виконано здобувачем самостійно.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 186 сторінках комп'ютерного друку і складається зі вступу, огляду літератури, матеріалу та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, який

містить 174 джерела вітчизняних та 114 зарубіжних авторів. Дисертаційна робота ілюстрована 24 рисунками та 39 таблицями.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи досліджень. Обстежено 44 (чоловіків – 30 і жінок – 14) хворих на НР-негативні ЕВУШДПК на тлі ХОЗЛ (I група), 28 (чоловіків – 19 і жінок – 9) хворих на ХОЗЛ (II група), 42 (чоловіків – 28 і жінок – 14) хворих на НР-асоційовану ПВ шлунка та ДПК, поєднану з ХОЗЛ (III група), 32 (чоловіків – 22 і жінок – 10) хворих на НР-асоційовану ПВ шлунка та ДПК (IV група). Контрольну групу склали 36 (чоловіків – 25 та жінок – 11) практично здорових осіб (V група), рандомізованих із хворими за віком і статтю.

Діагноз ЕВУШДПК верифікували на основі комплексної оцінки скарг хворих, даних анамнезу, результатів клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень. Всім хворим до початку лікування та через 4 тижні (у частини хворих – через 6 місяців) після його завершення проводили фіброгастроуденоскопію з прицільною біопсією СОШ з використанням апарату «GIF Q-40» компанії «Olympus» (Японія). Отримані біоптати використовували для гістологічного та гістохімічного досліджень із забарвленням гематоксилін-еозином (для описової характеристики мікроскопічних змін), азур-II-еозином (для кількісного визначення НР-подібних мікроорганізмів та для діагностики апоптотичних тілець), PAS-реакцією (для оцінки слизопродукуючих властивостей різних епітеліальних клітин СОШ), комп'ютерною спектрометрією на основі методики забарвлення Мікель-Кальво (для оцінки ОМБ в епітеліоцитах СОШ). НР виявляли за допомогою швидкого тесту для визначення антигену НР у фекаліях (Cito test H.pylori Ag, компанія «Фармаско», Україна).

Діагноз ХОЗЛ верифікували на підставі даних анамнезу, загального клінічного та лабораторного обстеження, ЕКГ, рентгенографії органів грудної клітки, визначення функції зовнішнього дихання згідно з наказом МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р.

За допомогою української версії опитувальника Medical Outcomes Study Short Form 36 (MOS-36) проводили дослідження якості життя хворих. Встановлено, що найнижчі показники фізичного ($26,3 \pm 1,1$ у.о. [24,8-28,1]) та психічного ($25,3 \pm 1,9$ у.о. [23,9-27,2]) статусу спостерігалися у хворих на НР-асоційовану ПВ шлунка та ДПК, поєднану з ХОЗЛ.

Досліджували також вміст продуктів окиснювальної модифікації білків (ОМБ) - альдегід- і кетондинітрофенілгадразонів (АКДНФГ) нейтрального (НХ) та основного характеру (ОХ) - у сироватці крові (Дубініна О.Ю. та ін., 1995 в модифікації Мещишена І.Ф., 1998), пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) - малонового діальдегіду – в плазмі крові (МДАпл) та еритроцитах (МДАер) (Владимиров Ю.А., Арчаков А.І., 1972), ізольованих подвійних зв'язків (ІПЗ), дієнових кон'югатів (ДК), кетодієнів і спряжених трієнів (К/СТ) – у крові

(Волчегорський І.А. та ін., 1989); вміст глутатіону відновленого (ГВ) (Мещишен І.Ф., Петрова І.В., 1983), активності глутатіонпероксидази (ГП) (Мещишен І.Ф., 1982), глутатіон-S-трансферази (ГТ) (Мещишен І.Ф., 1987), каталази (Кт) (Королюк М.А. та ін., 1988) у крові. Активність зазначених ферментів розраховували на 1 г гемоглобіну (Нв). Вміст церулоплазміну (ЦП) у сироватці крові визначали за методом Ревіна.

За допомогою реактивів фірми «Danish Ltd.» (м. Львів) оцінювали загальний коагуляційний потенціал крові: час рекальцифікації плазми (ЧРП), протромбіновий час (ПЧ), тромбіновий час (ТЧ), активований парціальний тромбoplastиновий час (АПТЧ), рівень фібриногену в плазмі крові, активності антитромбіну III (АТIII), XIII фактора (ФХIII); потенційну активність плазміногену (ПАП), Хагеманзалежний фібриноліз (ХЗФ). З використанням реактивів цієї ж фірми визначали фібринолітичну активність плазми крові (сумарну (СФА), ферментативну (ФФА) та неферментативну (НФА)) та протеолітичну активність плазми крові (за лізисом азоальбуміну, азоказеїну та азоколу). Досліджували також індекс деформабельності еритроцитів (ІДЕ) та відносну в'язкість еритроцитарної суспензії (ВВЕС) (Федорова З.Д. та ін., 1989).

Функціональний стан ендотелію судин оцінювали за вмістом у плазмі крові стабільних метаболітів монооксиду нітрогену - NO (нітритів, нітратів) за методикою L.S.Green et al. (1982). Крім того, шляхом проведення імуноферментного дослідження на аналізаторі RT-2100 C («Ray to Electronics Inc.» Китай) досліджували вміст у цитратній плазмі судинно-ендотеліального фактора росту (vascular endothelial growth factor - VEGF) - з використанням набору реактивів фірми «BioSource™» (США), ІЛ-1в, ІЛ-6 та ІЛ-10 - з використанням наборів реактивів фірми «Вектор Бест» (Новосибірськ, Росія).

Залежно від проведеного лікування хворих із НР-негативними ЕВУЩДПК на тлі ХОЗЛ розподілено на чотири групи: І-А група (n=8) – отримували базисну терапію (БТ) + амлодипін (нормодипін) – по 5 мг на добу впродовж 4 тижнів; І-Б група (n=7) – отримували БТ + ребаміпід (мукоген) – по 100 мг 3 рази на добу впродовж 4 тижнів; І-В група (n=10) – отримували БТ + амлодипін (нормодипін) – по 5 мг на добу та ребаміпід (мукоген) – по 100 мг 3 рази на добу впродовж 4 тижнів; І-Г група (n=19) – отримували БТ (рабепразол – по 20 мг 2 рази на добу 28 днів та симптоматичне лікування (за необхідності) - прокінетики (мотиліум) та/або спазмолітики (но-шпа, дуспаталін)).

Залежно від призначених лікувальних комплексів хворих на НР-асоційовану ПВ шлунка та ДПК, поєднану з ХОЗЛ, розподілили на три групи: ІІ-А група (n=12) – отримували альтернативну протигелікобактерну терапію - АПГТ (рабепразол – по 20 мг 2 рази на добу впродовж 28 днів, амоксицилін – по 1000 мг 2 рази на добу і левофлоксацин – по 500 мг 1 раз на добу впродовж 10 днів) + амлодипін (нормодипін) – по 5 мг на добу та ребаміпід (мукоген) –

по 100 мг 3 рази на добу (впродовж 4 тижнів); III-Б група (n=16) – отримували АПГТ; III-В група (n=14) – отримували стандартну схему протигелікобактерної терапії (рабепразол – по 40 мг на добу - 28 днів, амоксицилін – по 2000 мг на добу і кларитроміцин – по 1000 мг на добу перорально впродовж 7 днів).

Пацієнтам, у яких не була досягнута ерадикація НР, призначалась «друга лінія» протигелікобактерної терапії: рабепразол 40 мг/добу (28 днів), вісмуту субцитрат 480 мг/добу, метронідазол 1000 мг/добу, тетрациклін 2000 мг/добу впродовж 10 днів.

Всім хворим була призначена стандартна базисна схема лікування ХОЗЛ, враховуючи основні принципи терапії, наведені в Наказі МОЗ України №128 від 19.03.2007 р.

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень проведено на персональному комп'ютері з використанням пакетів ліцензійних програм „Биостатистика” та “Statistica 6.0” (StatSoft, Inc.). Оцінювали середні значення (M), їх помилки (m), коефіцієнти кореляції (r), критерії Стьюдента (S), Манна-Уїтні (U), Вілкоксона (W), Хі-квадрат (χ^2), достовірність статистичних показників (p). Статистично значущі відмінності визначали при рівні $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення. Аналіз результатів дослідження показав, що за наявності НР-негативних ЕВУЩДПК у хворих на ХОЗЛ спостерігається порушення функціонального стану ендотелію та збільшення активності запального процесу, що проявляється істотнішими, ніж за відсутності ЕВУЩДПК, зменшенням вмісту NO (на 50% та 30% відповідно); зростанням рівнів VEGF (в 2,8 та 2,2 рази відповідно) та прозапальних цитокінів (ІЛ-1в – в 2,3 та 1,7 рази, ІЛ-6 – в 2,2 та 1,5 рази відповідно) на тлі більш вираженого компенсаторного збільшення вмісту протизапального ІЛ-10 (в 2,4 та 1,7 рази відповідно) в плазмі крові. НР-асоційована ПВ шлунка та ДПК, поєднана з ХОЗЛ, супроводжується погіршенням функціонального стану ендотелію та підсиленням системної запальної відповіді в порівнянні з НР-негативними ЕВУЩДПК, що перебігають на тлі ХОЗЛ (вміст NO менший на 29%, а рівні VEGF, ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-10 більші на 21%, 63%, 88% та 70% відповідно).

При проведенні кореляційно-регресійного аналізу встановлений тісний прямий кореляційний зв'язок між вмістом VEGF та ІЛ-1в у крові у хворих на НР-негативні ЕВУЩДПК на тлі ХОЗЛ ($r=0,942$; $n=28$; $p<0,001$), а також у пацієнтів з НР-асоційованою ПВ шлунка та ДПК, поєднаною з ХОЗЛ - ($r=0,982$; $n=20$; $p<0,001$), що підтверджує наявність взаємного впливу між системним запаленням і рівнями циркулюючого VEGF.

Виникнення НР-негативних ЕВУЩДПК у хворих на ХОЗЛ під час загострення захворювання супроводжується істотнішим, ніж за їх відсутності, підсиленням інтенсивності процесів ПОЛ (збільшення вмісту ІІЗ – на 108% та 81%, ДК – на 77% та 57%, К/СТ – на 101% та 67%, МДАпл. – на 75% та 34%,

МДАер - на 86% та 67% відповідно), ОМБ (збільшення вмісту АКДНФГ НХ – на 116% та 80,7% та АКДНФГ ОХ – на 48% та 30% відповідно) та протеолітичної активності плазми крові (збільшення лізису азоальбуміну – на 51% та 32%, азоказеїну – на 104% та 77% та азоколу – на 56% та 23% відповідно) на тлі погіршення функціонування систем антиоксидантного захисту - зменшення вмісту ГВ (на 30% та 19%); зниження активності Кт (на 42% та 34%) на тлі компенсаторного зростання вмісту ЦП (на 41% та 14%), активностей глутатіонпероксидази (на 34% та 21%) і глутатіон-S-трансферази в крові (на 25% та 16% відповідно). У хворих на НР-асоційовану ПВ шлунка та ДПК, поєднану з ХОЗЛ, дисбаланс оксидантно-протиоксидантного гомеостазу та підсилення процесів необмеженого протеолізу були істотнішими.

Співставлення показників функціонального стану ендотелію, цитокінового статусу з вмістом у крові молекулярних продуктів ПОЛ та ОМБ показало, що вірогідними були тісні кореляційні зв'язки між показниками у парах VEGF – ІПЗ ($r=0,941$; $n=20$; $p<0,001$), VEGF – МДА пл. ($r=0,583$; $n=20$; $p<0,01$), ІЛ-1в – ІПЗ ($r=0,890$; $n=20$; $p<0,001$), ІЛ-1в-МДА пл. ($r=0,529$; $n=20$; $p<0,05$), ІЛ-10 – МДА ер. ($r=0,461$; $n=20$; $p<0,05$), VEGF – АКДНФГ НХ ($r=0,983$; $n=20$; $p<0,001$), ІЛ-1в – АКДНФГ ОХ ($r=0,984$; $n=20$; $p<0,001$) тільки у хворих на НР-асоційовану ПВ, поєднану з ХОЗЛ.

Компенсаторне підсилення процесів необмеженого протеолізу при ЕВУЩДПК у хворих на ХОЗЛ може бути зумовлене нагромадженням оксидативно модифікованих білків, що призводить до зміни активності протеїназ. Це підтверджується виявленим нами позитивним кореляційним зв'язком між показниками окиснювальної модифікації білків і необмеженого протеолізу у хворих на НР-негативні ЕВУЩДПК на тлі ХОЗЛ – АКДНФГ НХ - лізис азоказеїну ($r=0,386$; $n=44$; $p<0,05$).

У хворих із ерозивно-виразковими ураженнями шлунка та ДПК на тлі ХОЗЛ спостерігаються більш виражені, ніж за відсутності супровідної патології, зміни загального коагуляційного потенціалу крові (зменшення ЧРП – на 19% та 9%, ПЧ – на 22,3% та 12,3%, ТЧ – на 18% та 10%, АПТЧ – на 21% та 9%, АТШ – на 16% та 11%, ФХШ – на 28% та 22% відповідно) на тлі істотнішого компенсаторного підвищення фібринолітичної активності крові (СФА - на 52% та 30%, ФФА – на 65% та 25% відповідно), потенційної активності плазміногену (на 19% та 9% відповідно), виснаження внутрішнього механізму активації плазміногену (збільшення часу лізису еуглобулінового згустка на 62,4% та 40,0%) і порушень морфо-функціональних властивостей еритроцитів (зменшення ІДЕ – на 42% та 30%, збільшення ВВЕС – на 71% і 39% відповідно). Найсуттєвіші гемостазіологічні порушення виявлені у хворих на НР-асоційовану ПВ шлунка та ДПК, поєднану з ХОЗЛ.

Застосування амлодипіну в комплексному лікуванні НР-негативних ЕВУЩДПК у хворих на ХОЗЛ істотніше, ніж за включення до лікувального

комплексу ребаміпіду, впливало на функціональний стан ендотелію (збільшення вмісту NO - в 1,9 та 1,6 рази відповідно, зменшення рівня VEGF - в 2 та 1,7 рази відповідно), сприяючи ефективнішому усуненню порушень згортаючої та протизгортаючої систем крові, а також покращанню морфофункціонального стану еритроцитів (зростання ІДЕ – в 1,7 та 1,3 рази, зменшення ВВЕС у 1,5 та 1,2 рази відповідно). З іншого боку, призначення на тлі базисної терапії ребаміпіду призводить до суттєвішого, ніж за включення до лікувального комплексу амлодипіну, зменшення концентрації про- та протизапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6 - в 1,7 та 1,5 рази, ІЛ-10 – в 1,8 та 1,3 рази відповідно), протеолітичної активності плазми крові, а також покращання функціонування захисних протиоксидатних систем, результатом чого є істотніше зменшення інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів та окиснювальної модифікації білків (зниження рівня ІПЗ на 41% і 27%; ДК – на 39% і 17%; К/СТ – на 42% і 35%; МДАпл – на 32% і 22%; МДАер – на 39% і 23%; АКДНФГ НХ – на 42% і 22%; АКДНФГ ОХ – на 32% і 16% відповідно). Комбіноване використання амлодипіну та ребаміпіду в складі комплексного лікування найбільш ефективно впливає на патогенетичні особливості НР-негативних ЕВУШДПК у хворих на ХОЗЛ, клінічним еквівалентом чого є швидше усунення проявів больового та диспепсичного синдромів, досягнення та подовження клініко-ендоскопічної ремісії, покращання якості життя хворих.

Слід зазначити, що за комбінованого призначення зазначених лікарських засобів після лікування спостерігалось найбільш виражене покращання показників якості життя, зокрема фізичного статусу, який складав ($54,3 \pm 2,1$ у.о. [50,2-57,6]), що вірогідно ($p < 0,05$) перевищувало такий за ізольованого призначення амлодипіну ($47,3 \pm 1,6$ у.о. [42,5-50,3]) чи мукогену ($45,9 \pm 1,8$ у.о. [43,6-48,2]) або базисної терапії ($39,3 \pm 1,8$ у.о. [36,4-41,6]). Аналогічними були зміни психічного статусу: ($52,8 \pm 1,8$ у.о. [49,6-55,8]), ($43,5 \pm 2,2$ у.о. [41,5-46,1]), ($45,8 \pm 2,1$ у.о. [42,3-47,6]) та ($32,4 \pm 1,9$ у.о. [30,2-35,9]) відповідно.

Проведення фіброгастроуденоскопії через 4 тижні після отриманого лікування показало, що у пацієнтів I-A, I-B та I-B груп загоєння ерозивно-виразкових уражень шлунка та дванадцятипалої кишки спостерігалось у 87,5%, 85,7%; 90% випадків відповідно. Водночас при застосуванні базисної схеми лікування (I-Г група хворих) зазначений показник складав 68,4%.

Для визначення віддалених результатів лікування у частини хворих (10 осіб з I-B групи та 19 пацієнтів з I-Г групи) через 6 місяців після завершення курсу лікування було проведено повторне обстеження. При цьому виявлено рецидив захворювання у 10% обстежених I-B групи та у 26,3% пацієнтів I-Г групи.

Застосування 10-денної альтернативної схеми протигелікобактерної терапії (рабепразол, амоксицилін, левофлораксацин) як першої лінії лікування НР-асоційованої ПВ шлунка та ДПК у хворих на ХОЗЛ сприяє підвищенню

рівня ерадикації *Helicobacter pylori* до 87,5% (при використанні традиційної 7-денної схеми з рабепразолом, амоксициліном та кларитроміцином - 71,4%). Включення до лікувального комплексу амлодипіну (нормодипіну) та ребаміпіду (мукогену) на тлі альтернативної протигелікобактерної терапії призводить до покращання функціонального стану ендотелію (нормалізувався вміст монооксиду нітрогену та істотно зменшився рівень судинно-ендотеліального фактора росту – на 58,7%), зменшення системної запальної відповіді (істотно знизився вміст ІЛ-1в – на 57,1%, нормалізувався вміст ІЛ-6 на тлі суттєвого зниження початково компенсаторно підвищеного рівня протизапального цитокіну ІЛ-10 – на 54,1%), зниження інтенсивності процесів ПОЛ та ОМБ на тлі покращання функціонування системи протиоксидантного захисту, усунення розладів гемокоагуляції та фібринолізу та порушень морфо-функціональних властивостей еритроцитів.

Корекція зазначених особливостей патогенезу НР-асоційованої ПВ шлунка та ДПК у хворих на ХОЗЛ супроводжувалась швидшим зменшенням інтенсивності больового та диспепсичного синдромів, досягненням і подовженням тривалості клініко-ендоскопічної ремісії.

Проведення фіброгастродуоденоскопії через 4 тижні після отриманого лікування показало, що у пацієнтів III-A та III-B груп загоєння ерозивно-виразкових уражень шлунка та дванадцятипалої кишки спостерігалось у 91,7%, 87,5% випадків відповідно. Водночас при застосуванні традиційної схеми лікування (III-B група хворих) зазначений показник склав 71,4%.

Для визначення віддалених результатів лікування у частини хворих (12 осіб з III-A групи та 14 пацієнтів з III-B групи) через 6 місяців після завершення курсу лікування було проведено повторне обстеження. При цьому виявлено рецидив захворювання у 7,1% обстежених III-A групи та у 21,4% пацієнтів III-B групи.

Ці зміни можливо пов'язані зі зростанням ступеня ерадикації НР, швидшим та якіснішим загоєнням виразкового дефекту, ефективним відновленням показників мікроциркуляції, зниженням активності прооксидантної системи, зростанням антиоксидантних властивостей, зниженням концентрації прозапальних цитокінів. Тобто включення до базисної терапії амлодипіну (нормодипіну) та ребаміпіду (мукогену) при ЕВУЩДПК у хворих на ХОЗЛ, незалежно від наявності НР, є науково обґрунтованим, що підтверджується як лабораторними даними, так і покращанням якості життя хворих із поєднаною патологією.

Встановлено, що найсуттєвіше покращання показників фізичного статусу після лікування відзначалося при застосуванні на тлі альтернативної протигелікобактерної терапії амлодипіну та мукогену ($52,3 \pm 2,8$ у.о. [49,7-54,6]), що вірогідно ($p < 0,05$) перевищувало відповідний показник у хворих, яким призначалась тільки АПГТ ($46,5 \pm 2,1$ у.о. [43,8-49,2]) або стандартна

протигелікобактерна терапія ($52,4 \pm 3,9$ у.о. [50,3-55,7]). Аналогічною була динаміка ПС: ($58,6 \pm 2,3$ у.о. [53,8-59,1]), ($46,9 \pm 1,9$ у.о. [42,8-48,7]) та ($40,5 \pm 2,1$ у.о. [37,9-44,2]) відповідно.

Результати гістологічних та гістохімічних досліджень СОШ у динаміці лікування підтверджують, що ХОЗЛ зумовлює зростання частоти виявлення у хворих на ЕВУШДПК хронічного запалення та кишкової метаплазії СОШ найсуттєвіші за наявності *Helicobacter pylori*. Морфологічні зміни в СОШ при зазначеній патології супроводжуються порушенням формування слизового бар'єра СОШ. При ЕВУШДПК на тлі ХОЗЛ підсилюються процеси апоптозу епітеліальних клітин (апоптотичний індекс сягає $1,8 \pm 0,03\%$ - за відсутності НР, $2,7 \pm 0,05\%$ - за наявності НР), чим пояснюється виникнення кишкової метаплазії як наслідку порушених процесів регенерації епітеліоцитів. Одним із механізмів ушкодження епітеліальних клітин є підсилення ОМБ в їх цитоплазмі, що особливо проявляється за умов наявності *Helicobacter pylori*.

Застосування амлодипіну (нормодипіну) при ерозивно-виразкових ураженнях шлунка та дванадцятипалої кишки у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень сприяє усуненню мікроциркуляторних порушень у слизовій оболонці шлунка, у той час як призначення ребаміпіду (мукогену) на тлі базисної терапії призводить до відновлення цілісності слизового шару та зростання рівня ерадикації *Helicobacter pylori* до 91,7%.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне узагальнення результатів вивчення нових механізмів виникнення ерозивно-виразкових уражень шлунка та дванадцятипалої кишки у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень на підставі дослідження змін функціонального стану ендотелію, вмісту ІЛ-1, ІЛ-6 та ІЛ-10 у плазмі крові, оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, протеолітичної системи крові, системи гемостазу, морфо-функціональних властивостей еритроцитів та нове вирішення актуальної наукової задачі – удосконалення методики диференційованого лікування залежно від патогенетичних особливостей захворювання та наявності *Helicobacter pylori* шляхом включення до комплексної терапії амлодипіну та ребаміпіду.

1. Виникнення НР-негативних ЕВУШДПК та НР-асоційованої ПВ шлунка та ДПК у хворих на ХОЗЛ характеризується істотним зменшенням вмісту NO (на 50% і 62% відповідно) як важливого показника функціонального стану ендотелію, підвищенням рівнів VEGF (в 2,8 і 3,4 рази), прозапальних цитокінів ІЛ-1в (в 2,3 і 3,1 рази), ІЛ-6 (в 2,2 і 3,2 рази) та вираженого компенсаторного підвищення рівня протизапального ІЛ-10 (в 2,4 і 3,4 рази) в плазмі крові.
2. Суттєвим патогенетичним фактором виникнення ЕВУШДПК на тлі

ХОЗЛ є інтенсифікація процесів необмеженого протеолізу, пероксидного окиснення ліпідів, окиснювальної модифікації білків за зменшення вмісту в крові глутатіону відновленого, зниження активності каталази та компенсаторного зростання вмісту церулоплазміну, активностей глутатіонпероксидази та глутатіон-S-трансферази. Дисбаланс окидантно-протиоксидантного гомеостазу та підсилення протеолітичної активності плазми крові найбільш виражені у хворих на НР-асоційовану ПВ шлунка та ДПК, поєднану з ХОЗЛ.

3. Одним із механізмів розвитку ЕВУЩДПК у хворих на ХОЗЛ є збільшення загального коагуляційного потенціалу крові (вкорочення часових характеристик згортання крові, зменшення активностей антитромбіну III та XIII фактора згортання крові) на тлі компенсаторного підвищення фібринолітичної активності крові, виснаження внутрішнього механізму активації плазміногену (збільшення часу лізису еуглобулінового згустка) та порушень морфо-функціональних властивостей еритроцитів (зменшення індексу деформабельності еритроцитів, збільшення відносної в'язкості еритроцитарної суспензії). Найсуттєвіші зміни спостерігаються у хворих на НР-асоційовану ПВ шлунка та ДПК, поєднану з ХОЗЛ.
4. Застосування амлодипіну в комплексному лікуванні НР-негативних ЕВУЩДПК у хворих на ХОЗЛ істотніше, ніж за включення до лікувального комплексу ребаміпиду, впливає на функціональний стан ендотелію, сприяючи ефективнішому усуненню порушень системи гемостазу, покращанню морфо-функціонального стану еритроцитів. Призначення на тлі базисної терапії ребаміпиду призводить до суттєвішого, ніж за включення до лікувального комплексу амлодипіну, зменшення концентрації про- та протизапальних цитокінів, протеолітичної активності плазми крові, інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів та окиснювальної модифікації білків. Найефективніша корекція виявлених порушень досягається поєднаним використанням амлодипіну та ребаміпиду в складі комплексного лікування, клінічним еквівалентом чого є швидше усунення проявів больового та диспепсичного синдромів, досягнення та подовження тривалості клініко-ендоскопічної ремісії, покращання якості життя хворих.
5. Застосування 10-денної альтернативної схеми протигелікобактерної терапії (рабепразол, амоксицилін, левофлораксацин) як «першої лінії» лікування НР-асоційованої ПВ шлунка та ДПК у хворих на ХОЗЛ сприяє підвищенню рівня ерадикації *Helicobacter pylori* до 87,5%

(при використанні традиційної 7-денної схеми з рабепразолом, амоксициліном та кларитроміцином - 71,4%). При цьому включення до лікувального комплексу амлодипіну та ребаміпіду сприяє ефективнішому усуненню порушень функціонального стану ендотелію, цитокінового профілю, оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, протеолітичної системи плазми крові, морфо-функціональних властивостей еритроцитів і розладів гемокоагуляції та фібринолізу, що зумовлює прискорення досягнення клініко-ендоскопічної ремісії, зменшення кількості рецидивів, покращання якості життя пацієнтів.

6. Хронічне обструктивне захворювання легень зумовлює зростання частоти виявлення у хворих на ЕВУШДПК хронічного запалення з надмірним накопиченням у стромі лімфоцитів і макрофагів та кишкової метаплазії слизової оболонки шлунка, порушення продукції слизу, підсилення процесів апоптозу епітеліальних клітин (апоптотичний індекс сягає $1,8 \pm 0,03\%$ - за відсутності *H.pylori*, $2,7 \pm 0,05\%$ - за наявності *H.pylori*), одним із механізмів якого є інтенсифікація окиснювальної модифікації білків у їх цитоплазмі. Застосування амлодипіну та ребаміпіду на тлі базисної терапії сприяє усуненню мікроциркуляторних порушень у слизовій оболонці шлунка, відновленню цілісності слизового шару та зростанню рівня ерадикації *Helicobacter pylori* до 91,7%.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою оптимізації діагностики та лікування ЕВУШДПК у хворих на ХОЗЛ доцільно вивчати показники функціонального стану ендотелію, цитокінового профілю, оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, протеолітичної активності плазми крові, системи гемостазу, морфо-функціональних властивостей еритроцитів та якості життя хворих, що дозволяє застосувати ефективні індивідуалізовані заходи з метою усунення виявлених порушень.
2. Ефективним способом покращання функціонального стану ендотелію, усунення порушень системи гемостазу та морфо-функціонального стану еритроцитів при НР-негативних ЕВУШДПК у хворих на ХОЗЛ є призначення амлодипіну по 5 мг на добу впродовж 4 тижнів на тлі базисної терапії.
3. Для корекції змін цитокінового профілю, протеолітичної активності плазми крові, оксидантно-протиоксидантного гомеостазу при НР-негативних ЕВУШДПК у хворих на ХОЗЛ рекомендується включення до складу лікувального комплексу ребаміпіду по 100 мг 3 рази на добу впродовж 4 тижнів.

4. З метою підвищення ступеня ерадикації *Helicobacter pylori*, швидшого досягнення клініко-ендоскопічної ремісії та покращання якості життя у хворих на НР-асоційовану ПВ шлунка та ДПК, поєднану з ХОЗЛ, рекомендується застосовувати як «першу лінію» лікування альтернативну схему 10-денної протигелікобактерної терапії (рабепразол – 40 мг/добу, амоксицилін – 2000 мг/добу, левофлорксацин – 500 мг на добу) з включенням до лікувального комплексу амлодипіну (5 мг/добу впродовж 4 тижнів) та ребаміпіду (по 100 мг 3 рази на добу впродовж 4 тижнів).

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Багрій В.М. Гістохімічні зміни слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / В.М. Багрій, І.С. Давиденко, О.І. Федів // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2009. – Т.8, №3. – С.27-32 *(Особисто здобувачем проведене обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, формулювання висновків).*

2. Багрій В.М. Інтенсивність окислювальної модифікації білків у сироватці крові та біоптатах слизової оболонки шлунка при ерозивно-виразкових ураженнях шлунка та дванадцятипалої кишки у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / В.М. Багрій, І.С. Давиденко, О.І. Федів // Клінічна та експериментальна патологія. – 2009. - Т.8, №3. - С. 10-13 *(Особисто здобувачем проведене обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, формулювання висновків).*

3. Багрій В.М. Патогенетичне обґрунтування диференційованого лікування *Helicobacter pylori* - асоційованої пептичної виразки у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / В.М. Багрій // Клінічна та експериментальна патологія. – 2010. - Т.9, №1 (31). - С.1-4 *(Роботу виконано самостійно).*

4. Багрій В.М. Ефективність лікування ерозивно-виразкових уражень шлунка у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / В.М. Багрій // Ефективність лікування ерозивно-виразкових уражень шлунка у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / В.М. Багрій // Світ медицини та біології. – 2010. – № 2. – Частина I. – С. 14-18 *(Роботу виконано самостійно).*

5. Багрій В.М. Стан системи гемостазу та протеолітичної активності плазми крові у хворих на *Helicobacter pylori*-асоційовану виразкову хворобу дванадцятипалої кишки, поєднану з хронічним обструктивним захворюванням легень / В.М. Багрій, О.І. Федів // Проблеми військової охорони здоров'я: Зб. наук. праць (присвячений 15-ти річчю Української військово-медичної академії та кафедри військової терапії). – Київ, 2008. - Вип. 23. – С. 31-36 *(Особисто здобувачем проведене обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, формулювання висновків).*

6. Багрій В.М. Ефективність застосування нормодипіну та мукогену у хворих з *Helicobacter pylori*-негативними ерозивно-виразковими ураженнями шлунка, які перебігають на тлі хронічного обструктивного захворювання легень / В.М. Багрій, О.І. Федів // Гастроентерологія: міжвід. зб. – Дніпропетровськ, 2009. – Вип. 42. - С.304-310 *(Особисто здобувачем проведене обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, формулювання висновків).*

7. Пат. 38474 Україна, МПК А61К 31/195 (2008.01); А61Р 11/00. Спосіб

лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з *Helicobacter pylori*-асоційованою виразковою хворобою шлунка та дванадцятипалої кишки / О.І. Федів, В.М. Багрій; заявник і патентовласник Бук. держ.мед.ун-т. - № u2008 10208; заявл. 08.08.2008; опубл. 12.01.2009; Бюл. №1 *(Особисто здобувачем проведене обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, формулювання висновків)*.

8. Пат. 38476 Україна, МПК А61К 31/085. Спосіб корекції мікроциркуляторних розладів у хворих на *Helicobacter pylori*-негативні ерозивно-виразкові ураження шлунка та дванадцятипалої кишки, які перебігають на тлі хронічного обструктивного захворювання легень / Багрій В.М., Федів О.І., Гараздюк О.І.; заявник і патентовласник Бук. держ.мед.ун-т. - № u2008 10205; заявл. 08.08.2008; опубл. 12.01.2009; Бюл. №1 *(Особисто здобувачем проведене обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, формулювання висновків)*.

9. Багрій В.М. Особливості клінічного перебігу ерозивно - виразкових уражень слизової оболонки шлунка у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / В.М. Багрій, О.І. Федів // Всеукраїнська науково-практична конференція «Здобутки та перспективи внутрішньої медицини» (19-20 жовтня 2006 р., м.Тернопіль): Збірник наукових робіт / Під заг. ред. проф. М.І.Шведа. - Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига», 2006. - С. 100-100 *(Особисто здобувачем проведене обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, формулювання висновків)*.

10. Багрій В.М. Ефективність локсофу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з супутніми ерозивно-виразковими ураженнями шлунка/ В.М. Багрій, О.І. Федів // Новітні підходи до лікування: Матеріали V міжнародної науково-практичної конф. студентів та молодих вчених (м. Ужгород, 17-19 квітня 2007 року). - Ужгород, 2007 – С.72-72 *(Особисто здобувачем проведене обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, формулювання висновків)*.

11. Багрій В.М. Вплив нормодипіну на процеси пероксидного окиснення ліпідів та протеолітичної активності плазми крові у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з супутніми ерозивно-виразковими ураженнями шлунка / В.М. Багрій, О.І. Федів // Працюємо, творимо, презентуємо: Тези доповідей 76-ї міжвузівської наукової конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю (м.Івано-Франківськ, 26-27 квітня 2007 року). – Івано-Франківськ, 2007. – С.36-37 *(Особисто здобувачем проведене обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, формулювання висновків)*.

12. Багрій В.М. Стан системи гемостазу при ерозивно-виразкових ураженнях шлунка та дванадцятипалої кишки у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / В.М. Багрій, О.І. Федів // Вісник

Вінницького національного медичного університету. – 2008. – Т.12, №1. – С. 213-214 (*Особисто здобувачем проведене обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, формулювання висновків*).

13. Багрій В.М. Ендотеліальна дисфункція у хворих на *Helicobacter pylori*-асоційовану виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки, яка перебігає на тлі хронічного обструктивного захворювання легень / В.М. Багрій, О.І. Федів // Здобутки та перспективи внутрішньої медицини: Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції (13-14 жовтня 2008 р.). – Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига», 2008. - С.16-17 (*Особисто здобувачем проведене обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, формулювання висновків*).

14. Багрій В.Н. Влияние нормодипина на эндотелиальную дисфункцию у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки на фоне хронической обструктивной болезни легких / Багрій В.Н., Федив А.И. // Материалы Пятнадцатой Российской Гастроэнтерологической недели (12-14 октября 2009 г., Москва), Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. - Т. 19, № 5. – Приложение № 34. – С. 20-20 (*Особисто здобувачем проведене обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, формулювання висновків*).

АНОТАЦІЯ

Багрій В.М. Патогенетичне обґрунтування диференційованого лікування ерозивно-виразкових уражень шлунка та дванадцятипалої кишки у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. - Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби – Донецький національний медичний університет ім. М.Горького МОЗ України, Донецьк, 2010 р.

Дисертація присвячена обґрунтуванню удосконаленого диференційованого лікування ерозивно-виразкових уражень шлунка та дванадцятипалої кишки у 86 хворих на хронічне обструктивне захворювання легень шляхом застосування 10-денної альтернативної схеми протигелікобактерної терапії (рабепразол, амоксицилін, левофлораксацин) у випадку *H.pylori* – асоційованої пептичної виразки та включення до лікувального комплексу амлодипіну та ребаміпіду (незалежно від наявності *H.pylori*), що сприяло покращанню функціонального стану ендотелію, морфофункціональних властивостей еритроцитів, усуненню проявів гіперкоагуляційного синдрому; зменшенню інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів, окиснювальної модифікації білків, протеолітичної активності плазми крові та вмісту ІЛ-1в, ІЛ-6, ІЛ-10. Клінічним еквівалентом ефективності лікування є швидше усунення проявів больового та

диспепсичного синдрому, досягнення та подовження тривалості клініко-ендоскопічної ремісії, покращання якості життя хворих.

Ключові слова: ерозивно-виразкові ураження шлунка та дванадцятипалої кишки, хронічне обструктивне захворювання легень, амлодипін, ребаміпід, *Helicobacter pylori*.

АННОТАЦІЯ

Багрий В.Н. Патогенетическое обоснование дифференцированного лечения эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки у больных хроническим обструктивным заболеванием легких. - Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – внутренние болезни. – Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького МЗ Украины, Донецк, 2010г.

Диссертация посвящена изучению патогенетических механизмов эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки (ЭЯПЖДК) у больных хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) и обоснованию дифференцированного лечения путем включения в лечебный комплекс амлодипина и ребамипида.

При обследовании 86 больных установлено, что возникновение НР-отрицательных ЭЯПЖДК и НР-ассоциированной пептической язвы (ПЯ) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) у больных ХОЗЛ сопровождается существенным уменьшением содержания оксида азота (на 50% и 62% соответственно) как важного показателя функционального состояния эндотелия и повышением уровня васкулоэндотелиального фактора роста (в 2,8 и 3,4 раза), провоспалительных цитокинов ИЛ-1в (в 2,3 и 3,1 раза), ИЛ-6 (в 2,2 и 3,2 раза) и выраженного компенсаторного повышения уровня противовоспалительного ИЛ-10 (в 2,4 и 3,4 раза) в плазме крови.

Существенным патогенетическим фактором возникновения ЭЯПЖДК у больных ХОЗЛ является интенсификация процессов неограниченного протеолиза, перекисного окисления липидов (ПОЛ), окислительной модификации белков (ОМБ) при уменьшении содержания в крови глутатиона восстановленного, снижения активности каталазы и компенсаторного увеличения содержания церулоплазмينا, активности глутатионпероксидазы и глутатион-S-трансферазы. Дисбаланс оксидантно-антиоксидантного гомеостаза и усиление протеолитической активности плазмы крови были наиболее выражены у больных НР-ассоциированной ПЯ желудка и ДПК в сочетании с ХОЗЛ.

Одним из механизмов развития ЭЯПЖДК у больных ХОЗЛ является увеличение общего коагуляционного потенциала крови на фоне компенсаторного увеличения фибринолитической активности крови,

истощения внутреннего механизма активации плазминогена (увеличения времени лизиса эуглобулинового сгустка) и нарушений морфо-функциональных свойств эритроцитов. Самые существенные изменения наблюдаются у больных НР-ассоциированной ПВШ и ДПК в сочетании с ХОЗЛ.

Применение амлодипина в комплексном лечении НР-отрицательных ЭЯПЖДПК у больных ХОЗЛ существеннее (чем при применении ребамипида) влияло на функциональное состояние эндотелия, способствуя более эффективному устранению нарушений системы гемостаза, улучшению морфо-функциональных свойств эритроцитов. Назначение же ребамипида на фоне базисной терапии сопровождается более существенным уменьшением концентрации провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, протеолитической активности плазмы крови, интенсивности ПОЛ и ОМБ. Наиболее выраженный эффект наблюдался при комбинированном использовании указанных препаратов.

Применение 10-дневной альтернативной схемы антихеликобактерной терапии (рабепразол, амоксицилин, левофлоксацин) как первой линии лечения НР-ассоциируемой ПЯ желудка и ДПК у больных ХОЗЛ способствует повышению уровня эрадикации *Helicobacter pylori* до 87,5% (при использовании традиционной 7-дневной схемы с рабепразолом, амоксицилином и кларитромицином - 71,4%). При этом включение в лечебный комплекс амлодипина и ребамипида способствует более эффективному устранению нарушений функционального состояния эндотелия, цитокинового профиля, оксидантно-антиоксидантного гомеостаза, протеолитической системы плазмы крови, морфо-функциональных свойств эритроцитов, гемокоагуляции и фибринолиза. Клиническим эквивалентом эффективной коррекции выявленных нарушений является более быстрое устранение проявлений болевого и диспепсического синдромов, достижение и удлинение клинико-эндоскопической ремиссии, улучшение качества жизни больных.

ЭЯПЖДПК у больных ХОЗЛ сопровождаются большей частотой выявления хронического воспаления и кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка (СОЖ), особенно при наличии *Helicobacter pylori*. Морфологические изменения в СОЖ при отмеченной патологии сопровождаются нарушением формирования слизистого барьера СОЖ, усилением ОМБ в цитоплазме эпителиальных клеток. Применение амлодипина и ребамипида на фоне базисной терапии при ЭЯЖДПК у больных ХОЗЛ способствует устранению нарушений микроциркуляции в СОЖ, возобновлению целостности слизистого слоя и увеличению уровня эрадикации *Helicobacter pylori* до 91,7%.

Ключевые слова: эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, хроническое обструктивное заболевание легких, амлодипин, ребамипид, *Helicobacter pylori*.

ANNOTATION

Bahrii V.M. Pathogenetic substantiation of differential treatment of erosive-ulcerous lesions of the stomach and duodenum in patients with chronic obstructive pulmonary disease. – The manuscript.

The thesis for obtaining the academic degree of a Candidate of Medical Sciences in speciality 14.01.02 – Internal diseases – Donetsk National Medical University named after M. Gorkyi of Ukraine's MHP, Donetsk, 2010.

The dissertation deals with a substantiation of improved differential treatment of gastric and duodenal erosive-ulcerous lesions in 86 patients with chronic obstructive pulmonary disease by means of applying a 10-day alternative regimen of antihelicobacter therapy (rabeprazol, amoxicillin, levofloxacin) in the case of H.pylori – associated peptic ulcer and the inclusion of amlodipine and rebamipid to the multidrug regimen (irrespective of H.pylori presence) which contributed to an improvement of the functional condition of the endothelium, the morphofunctional properties of the red blood cells, an elimination of the signs of hypercoagulable syndrome, a reduction of the intensity of lipid peroxidation, oxidative modification of proteins, the blood plasma proteolytic activity and the content of IL-1 β , IL-6, IL-10. A rapid elimination of the manifestations of the pain and dyspeptic syndromes, the attainment and lengthening of the duration of clinicoendoscopic remission, improving patients' quality of life are a clinical equivalent of treatment efficacy.

Key words: stomach and duodenum erosive-ulcerative lesions, chronic obstructive pulmonary disease, amlodipine, rebamipid, Helicobacter pylori.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АКДНФГ НХ	- альдегід- і кетондинітрофенілгідрозони нейтрального характеру
АКДНФГ ОХ	- альдегід- і кетондинітрофенілгідрозони основного характеру
БТ	- базисна терапія
АПГТ	- альтернативна протигелікобактерна терапія
АПТЧ	- активований парціальний тромбопластиновий час
АТШ	- антитромбін Ш
ВВЕС	- відносна в'язкість еритроцитарної суспензії
ГВ	- глутатіон відновлений
ГП	- глутатіонпероксидаза
ГТ	- глутатіон-S-трансфераза
ДК	- дієнові кон'югати
ДПК	- дванадцятипала кишка
ЕВУЩДПК	- ерозивно-виразкові ураження шлунка та дванадцятипалої кишки

ІДЕ	- індекс деформабельності еритроцитів
ІЛ	- інтерлейкін
ІПЗ	- ізольовані подвійні зв'язки
К/СТ	- кетодієни та спряжені трієни
Кт	- каталаза
МДА	- малоновий діальдегід
НФА	- неферментативна фібринолітична активність крові
ОМБ	- окиснювальна модифікація білків
ПАП	- потенційна активність плазміногену
ПВ	- пептична виразка
ПОЛ	- пероксидне окиснення ліпідів
ПЧ	- протромбіновий час
СО	- слизова оболонка
СОШ	- слизова оболонка шлунка
СФА	- сумарна фібринолітична активність крові
ТЧ	- тромбіновий час
ФФА	- ферментативна фібринолітична активність крові
ФХІІІ	- ХІІІ фактор згортання крові
ХОЗЛ	- хронічне обструктивне захворювання легень
ЦП	- церулоплазмін
ЧРП	- час рекальцифікації плазми крові
НР	- <i>Helicobacter pylori</i>
NO	- монооксид нітрогену
VEGF	- судинно-ендотеліальний фактор росту

Підписано до друку 26.04.2010. Формат 60 x 84/16. Папір офсетний.
Гарнітура Times New Roman. Друк офсетний.
Умовн. друк.арк. 0,9. Обл.-вид.арк. 0,9
Тираж 100 прим. Зам. №

Віддруковано СПД Лівак Д.М. Реєстр №11420032
58018, м. Чернівці, вул. Головна 249А/508. Тел.:45632