МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ПАРХОМЕНКО ВІКТОРІЯ ВОЛОДИМИРІВНА

УДК: 616.33-018.73-06:[615.276:616.127-005.4]-053.9

ДИСЕРТАЦІЯ

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ЛІКУВАННЯ ГАСТРОПАТІЙ, ІНДУКОВАНИХ НЕСТЕРОЇДНИМИ ПРОТИЗАПАЛЬНИМИ ЗАСОБАМИ, У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ПОХИЛОГО ВІКУ

14.01.02 – внутрішні хвороби
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
_____ В.В. Пархоменко

Науковий керівник
СКРИПНИК Ігор Миколайович
доктор медичних наук, професор,
Заслужений діяч науки і техніки України

Полтава – 2021

АНОТАЦІЯ

Пархоменко В.В. Клініко-патогенетичні особливості та лікування гастропатій, індукованих нестероїдними протизапальними засобами, у хворих на ішемічну хворобу серця похилого віку. - Кваліфікаційна праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби, Українська медична стоматологічна академія, Полтава, 2021.

Захист відбудеться в Українській медичній стоматологічній академії, Полтава, 2021.

Актуальність. До найбільш розповсюдженої групи препаратів, які використовуються в лікарській практиці, відносяться нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), що зумовлено їх анальгетичними, антипіретичними і протизапальними ефектами. Серед осіб похилого віку спостерігається частий розвиток коморбідних станів, серед яких вагоме місце займають захворювання опорно-рухового апарату та кардіоваскулярна патологія, а саме ішемічна хвороба серця (ІХС). Ацетилсаліцилова кислота (АСК) і НПЗЗ підвищують ризик ульцерогенезу у осіб, інфікованих Helicobacter pylori (H. pylori) та є незалежними один від одного чинниками, потенціюючими ризик ерозивно-виразкових ушкоджень слизової оболонки шлунка (СОШ). Залишається недостатньо вивченою роль цитопротективної терапії у профілактиці та лікуванні НПЗЗ-гастропатії у пацієнтів групи високого ризику, яка активує захисні фактори слизового бар'єру, спричинені дією агресивних чинників.

Мета дослідження. Підвищити ефективність лікування НПЗЗ-гастропатій з супутньою ІХС у осіб похилого віку на підставі вивчення клініко-ендоскопічних проявів, патогенетичних механізмів ураження СОШ у залежності від інфікування H. pylori.

Завдання дослідження. Вивчити особливості клінічного перебігу, стан метаболічних процесів у СОШ, дисбалансу процесів перекисного окислення

ліпідів та антиоксидантного захисту у хворих на НПЗЗ-гастропатії похилого віку з супутньою ІХС у залежності від асоціації з H.pylori. Дослідити вплив H.pylori на стан ендотеліальної дисфункції, визначити характер структурних та мікроциркуляторних порушень у СОШ у хворих на НПЗЗ-гастропатію похилого віку з супутньою ІХС. Оцінити залежність ступеня тяжкості ерозивно-виразкових ушкоджень СОШ від інфікування H.pylori та стану метаболічних процесів у СОШ у хворих на НПЗЗ-гастропатії у поєднанні з ІХС у віковому аспекті. Вивчити ефективність застосування еупатіліну в комплексній терапії хворих на НПЗЗ-гастропатію з супутньою ІХС похилого віку та оцінити його вплив на стан слизопродукуючої функції СОШ, показники оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції.

Методи дослідження: загально-клінічне обстеження хворих, біохімічні дослідження: оцінка слизоутворюючої функції СОШ (концентрація N-ацетилнейрамінової кислоти (NANA) та фукопротеїдів у сироватці крові), вільнорадикального окиснення (вміст ТБК-реактантів), стан антиоксидантного захисту (активність каталази), системи NO (рівень пероксинітритів та активності iNOS, eNOS у сироватці крові), інструментальні методи (верхня ендоскопія з біопсією СОШ із наступним гістологічним дослідженням біоптатів, тест для визначення антигену H. pylori у фекаліях) та проведений математико-статистичний аналіз отриманих результатів.

Наукова новизна одержаних результатів. Знайшли подальшого вивчення особливості розвитку ерозивно-виразкових ушкоджень СОШ у хворих на НПЗЗ-гастропатію з супутньою ІХС похилого віку та визначені провідні патогенетичні чинники розвитку синтропії: доза та тривалість прийому НПЗЗ, активація оксидативного стресу, зниження захисних властивостей слизового бар'єра, ендотеліальна дисфункція, інфікування H. pylori. Уперше доведено, що інфікування H. pylori у хворих на НПЗЗ-гастропатію з супутньою ІХС похилого віку є незалежним предиктором активації процесів деполімеризації глікопротеїнів слизового шару шлунка та вільнорадикального окиснення, ендотеліальної дисфункції за рахунок зростання активності iNOS і накопичення

пероксинітритів на фоні ерозивно-виразкових ушкоджень, активного запального процесу в СОШ, що характерні для розвитку H. pylori-асоційованої гастропатії. Уперше вивчений вплив кислотосупресивної та антигелікобактерної терапії та їх комбінації з еупатіліном на патогенетичні механізми ушкодження СОШ у хворих на НПЗЗ-гастропатію з супутньою ІХС похилого віку, що характеризується нормалізацією вмісту глікопротеїдів, пригніченням активності оксидативного стресу, нормалізацією показників NO-системи на фоні загоєння ерозивно-виразкових ушкоджень, зниження активності проявів запалення, нормалізації стану мікроциркуляторного русла в СОШ.

Практичне значення одержаних результатів. Клінічне дослідження дало змогу оптимізувати лікувальну тактику патогенетично обґрунтованого лікування хворих на НПЗЗ-гастропатію з супутньою ІХС похилого віку шляхом впливу на механізми формування синтропії. Отримані результати мають теоретичне та практичне значення у галузях медицини: терапії, гастроентерології, кардіології, сімейній медицині, геронтології. Визначено, що основними факторами, які визначають тяжкість НПЗЗ-гастропатії з супутньою ІХС похилого віку, є вік пацієнтів, кількість та тривалість прийому НПЗЗ, стан резистентності слизового бар'єра СОШ, оксидативний стрес, активація iNOS з накопиченням метаболітів обміну NO на фоні зниження активності eNOS у сироватці крові, інфікування H. pylori. Обґрунтовано вибір еупатіліну з метою проведення гастроцитопротекторної терапії у пацієнтів із НПЗЗ-гастропатією та супутньою ІХС похилого віку на фоні кислотосупресивної або АГБТ.

Результати. H. pylori, тривалість та доза одночасного прийому НПЗЗ, наявність виразкової хвороби в анамнезі є визначальними факторами клінічних проявів НПЗЗ-гастропатії у хворих похилого віку з супутньою ІХС (стенокардія напруги II ФК). Абдомінальний больовий та диспепсичний синдроми мали помірну інтенсивність, однак у хворих на НПЗЗ-гастропатію, асоційовану з H. pylori, відповідні показники були вищими у 1,4 рази ($p<0,05$) та у 1,6 рази ($p<0,05$) порівняно з хворими із H. pylori-негативним статусом. Зниження резистентності слизового бар'єра у хворих на НПЗЗ-гастропатію з супутньою

ІХС похилого віку за відсутності інфікування H. pylori характеризується зростанням концентрації NANA у 1,4 раза ($p<0,001$) та зниженням вмісту фукопротеїдів у сироватці крові у 1,9 раза, а на фоні інфікування H. pylori – у 1,6 раза та у 2,3 раза ($p<0,001$) відповідно. Активація оксидативного стресу не залежала від H. pylori-статусу та супроводжувалась зростанням концентрації ТБК-реактантів у сироватці крові у 1,9 раза на фоні зниження активності каталази у 1,5 раза ($p<0,001$) в порівнянні з відповідними показниками практично здорових. У хворих на НПЗЗ-гастропатію, асоційовану з H. pylori, з супутньою ІХС активність iNOS була вищою у 1,3 раза ($p<0,02$) на фоні збільшення концентрації пероксинітриту у сироватці крові у 1,4 раза ($p<0,01$) порівняно з H. pylori-негативними хворими, що доводить важливу роль H. pylori в патогенезі ендотеліальної дисфункції. Ступінь структурних змін СОШ залежав він інфікування H. pylori та характеризувався наявністю запальної інфільтрації власної пластинки, фовеолярною гіперплазією, зниженим слизоутворенням та порушенням мікроциркуляції. Тяжкість ерозивно-виразкових уражень СОШ за шкалою Lanzascore у хворих на НПЗЗ-гастропатію з супутньою ІХС похилого віку визначається віком пацієнтів ($r=0,69$; $p=0,027$), кількістю та тривалістю прийому НПЗЗ ($r=0,72$; $r=0,63$; $p=0,025$), інфікуванням H. pylori ($\varphi=3,314$; $p<0,05$), підвищеною концентрацією NANA ($r=0,71$; $p=0,017$) та збільшеною активністю iNOS у сироватці крові ($r=0,63$; $p=0,030$), ступенем інфільтрації СОШ поліморфноядерними лейкоцитами ($r=0,72$; $p=0,027$) на фоні зворотного кореляційного зв’язку зі зниженою активністю каталази ($r=-0,41$; $p=0,030$) та eNOS ($r=-0,48$; $p=0,031$). Призначення еупатіліну на фоні АГБТ та базисного лікування хворим на НПЗЗ-гастропатію, асоційовану з H. pylori, з супутньою ІХС похилого віку через 14 та 45 днів комбінованої терапії сприяє зменшенню інтенсивності епігастрального болю у 1,9 рази ($p<0,05$) та у 2,8 рази ($p<0,01$) відповідно. Через 1,5 місяці комбінованої терапії встановлено зниження деградації сіалопротеїдів у 1,2 рази ($p<0,05$) на фоні зростання вмісту фукопротеїдів у 1,5 рази ($p<0,02$), зменшення у 1,5 рази ($p<0,02$) концентрації ТБК-активних продуктів та зростання у 1,2 рази ($p<0,05$) активності каталази у

сироватці крові, відновлення потенціалу NO-системи за рахунок зниження активності iNOS у 1,6 рази ($p<0,005$), вмісту пероксинітритів у 2,0 раза ($p<0,001$) у сироватці крові. Еупатілін на фоні АГБТ прискорює досягнення клініко-ендоскопічної ремісії через (4,1±0,3) доби проти (5,9±0,6) доби ($p<0,05$) та ерадикацію H. pylori у 90% проти 82,6% пацієнтів, які отримували АГБТ відповідно. Еупатілін на фоні кислотосупресивної терапії та базисного лікування через 1,5 місяця спостереження у хворих на НПЗЗ-гастропатію, неасоційовану з H. pylori, з супутньою ІХС похилого віку відтворює цитопротективний ефект, пригнічуючи деполімеризацію глікопротеїнів слизу (зниження у 1,2 раза вмісту NANA на фоні зростання концентрації фукопротеїдів у 1,3 раза ($p<0,01$) у сироватці крові), нормалізуючи показники активності оксидативного стресу та виявляючи ендотелій-протективний ефект за рахунок зниження активності iNOS у сироватці крові у 1,4 рази ($p<0,02$) та зменшення концентрації пероксинітритів у 1,3 рази ($p<0,001$). Призначення еупатіліну на фоні кислотосупресивної або АГБТ сприяло зниженню ступеня тяжкості ерозивно-виразкових уражень СОШ за шкалою Lanzascore у 1,5 раза ($p<0,02$) та у 2,4 раза ($p<0,01$) відповідно. Еупатілін на фоні прийому ІПП сприяє нормалізації структурних змін СОШ, зменшуючи інфільтрацію СОШ поліморфноядерними лейкоцитами та мононуклеарами у 1,2 раза ($p<0,05$) та у 1,4 раза ($p<0,01$) відповідно, відновлює слизоутвореннння та мікроциркуляцію. У хворих, які отримували еупатілін на фоні АГБТ, ступінь інфільтрації СОШ поліморфноядерними лейкоцитами та мононуклеарами зменшився у 2,3 раза ($p<0,05$) та у 1,7 раза ($p<0,01$) відповідно на фоні відсутності фовеолярної гіперплазії, набряку СО, підвищеного слизоутворення, нормалізації складових мікроциркуляторного русла.

Висновки. У дисертаційній роботі наведене теоретичне узагальнення та нове вирішення наукового завдання, що полягає у підвищенні ефективності лікування НПЗЗ-гастропатії у хворих похилого віку з супутньою ІХС шляхом вивчення патогенетичних механізмів синтропії та розробки лікувальних комплексів задля корекції виявлених порушень з включенням цитопротектору – еупатіліну.

Ключові слова: нестероїдні протизапальні засоби, гастропатія, ішемічна хвороба серця, похилий вік, патогенез, цитопротекція, еупатілін.

SUMMARY

Parkhomenko V.V. Clinical and pathogenetic features and treatment of gastropathies induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs in elderly patients with ischemic heart disease. – Manuscript.

Dissertation for obtaining the scientific degree of the Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.02 – Internal diseases. – Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, 2021.

The defense will be held in Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, 2021.

Actuality. The most common group of drugs used in medical practice is nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), due to their analgesic, antipyretic and anti-inflammatory effects. There is a frequent development of comorbid conditions in the elderly patients, among which a significant place is occupied by diseases of the musculoskeletal system and cardiovascular pathology, namely ischemic heart disease (IHD). Acetylsalicylic acid (ASA) and NSAIDs increase the risk of ulcerogenesis in persons infected with Helicobacter pylori (H. pylori) and are independent factors that potentiate the risk of erosive ulcerative injuries of the gastric mucosa (GM). The role of cytoprotective therapy in the prevention and treatment of NSAID gastropathy in high-risk patients, which activates mucosal barrier protection caused by aggressive factors, remains insufficiently studied.

The aim of the study. To increase the effectiveness of NSAID gastropathies treatment in elderly patients with concomitant ischemic heart disease on the basis of the study of clinical and endoscopic manifestations, pathogenetic mechanisms of GM injury depending on H. pylori infection presence.

Research objectives. To study the role of GM metabolic processes, lipid peroxidation and antioxidant protection imbalance in the mechanisms of the gastric

mucosal barrier injury in elderly patients with NSAID gastropathy and concomitant ischemic heart disease, depending on the association with H. pylori. To study the H. pylori impact on the endothelial dysfunction and to determine the nature of histomorphological and microcirculatory disorders in GM in elderly patients with NSAID gastropathy and concomitant ischemic heart disease. To evaluate the dependence of the GM erosive-ulcerative lesions severity on H. pylori infection and the state of GM metabolic processes in patients with NSAID gastropathy in combination with ischemic heart disease in the age aspect. To study the effectiveness of eupatilin in the complex therapy of elderly patients with NSAID gastropathy and concomitant ischemic heart disease and to evaluate its effect on the state of mucus-producing function, oxidative stress, endothelial dysfunction in GM. To investigate the effect of eupatilin in the complex therapy of elderly patients with NSAID gastropathy and concomitant ischemic heart disease on GM histomorphological changes.

Research methods: general-clinical examination, biochemical studies: assessment of GM mucos-producing function (concentration of N-acetylneuraminic acid (NANA) and fucoproteins in the blood serum), free radical oxidation (content of TBA reactive products), antioxidant protection state (catalase activity), NO system (peroxynitrites and iNOS, eNOS activity in the blood serum); instrumental methods (upper endoscopy with GM biopsy followed by histological examination, H. pylori antigen test in faeces) and mathematical-statistical analysis of the results was performed.

Scientific novelty of the results. Further study was obtained for features of GM erosive-ulcerative lesions development in elderly patients with NSAID gastropathy and concomitant ischemic heart disease and identified the leading pathogenetic factors of syntropy: NSAIDs dose and duration, oxidative stress activation, protective mucosal properties reduction, endothelial dysfunction, H. pylori infection.

It was proved that H. pylori infection in elderly patients with NSAID gastropathy and concomitant ischemic heart disease is an independent predictor of glycoproteins depolymerization activation in the gastric mucosa and free radical oxidation activation, endothelial dysfunction development due to iNOS increased activity and accumulation

of peroxynitrite on the background of erosive and ulcerative lesions, active inflammatory process in GM, intestinal metaplasia, which are characteristic of the H. pylori-associated gastropathy development. For the first time the effect of acid-suppressive and antihelicobacter therapy and their combination with eupatilin on the pathogenetic mechanisms of GM injury in elderly patients with NSAID gastropathy and concomitant ischemic heart disease was studied. It was characterized by glycoprotein content normalization, suppression of oxidative stress activity, NO-system parameters normalization, reduced inflammation activity, GM microcirculation normalization.

The practical value of the results. The clinical study made it possible to optimize the pathogenetically based treatment tactics in elderly patients with NSAID gastropathy and concomitant ischemic heart disease by influencing the mechanisms of syntropy development. The obtained results have theoretical and practical significance in the fields of medicine: therapy, gastroenterology, cardiology, family medicine, gerontology. It was proved that the main factors that determine NSAID gastropathy severity in elderly patients with concomitant ischemic heart disease are the age of patients, the number and duration of NSAIDs, the mucosal barrier state, the oxidative stress, the iNOS activation with accumulation of NO metabolites on the background of eNOS decreased activity in the blood serum, H. pylori infection. The choice of eupatilin for gastrocytoprotective therapy in elderly patients with NSAID gastropathy and concomitant ischemic heart disease combined with acid-suppressive or antihelicobacter therapy was justified.

Results. H. pylori, NSAIDs duration and doses, peptic ulcer disease history were determining factors in the clinical manifestations of NSAID gastropathy in elderly patients with concomitant ischemic heart disease (IHD). Abdominal pain and dyspeptic syndromes were moderate intensity, but in patients with NSAID gastropathy associated with H. pylori, the corresponding rates were 1.4 times higher ($p<0.05$) and 1.6 times higher ($p<0.05$) compared with H. pylori-negative patients. The decrease in mucosal barrier resistance in elderly patients with NSAID gastropathy and concomitant ischemic heart disease in the absence of H. pylori was characterized by 1.4-fold

increased NANA concentration ($p<0.001$) and 1.9-fold decreased serum fucoproteins content, and in patients with H.pylori infection – 1.6-fold and 2.3-fold ($p<0.001$), respectively. Oxidative stress activation did not depend on H. pylori status and was accompanied by 1.9-fold increased TBA reactive products concentration in the blood serum with simultaneous 1.5-fold decreased catalase activity ($p<0.001$) compared with the corresponding values of almost healthy individuals. In patients with NSAID gastropathy associated with H. pylori, with concomitant ischemic heart disease, the iNOS activity was 1.3 times higher ($p<0.02$) compared with H. pylori-negative patients and peroxynitrite concentration in the blood serum was 1.4-fold increased ($p<0.01$), which proves the important role of H. pylori in the pathogenesis of endothelial dysfunction. The severity of GM erosive-ulcerative lesions according to Lanzascore in elderly patients with NSAID gastropathy and concomitant ischemic heart disease was determined by patients' age ($r=0.69$; $p=0.027$), the number and duration of NSAIDs ($r=0.72$; $r=0.63$; $p=0.025$), the presence of H. pylori ($\varphi=3.314$; $p<0.05$), increased NANA concentration ($r=0.71$; $p=0.017$) and increased serum iNOS activity ($r=0.63$; $p=0.030$), the degree of GM infiltration by polymorphonuclear leukocytes ($r=0.72$; $p=0.027$) against the background of inverse correlation with reduced catalase activity ($r=-0.41$; $p=0.030$) and eNOS ($r=-0.48$; $p=0.031$). Administration of eupatilin together with antihelicobacter therapy (AHBT) in elderly patients with NSAID gastropathy associated with H.pylori and concomitant ischemic heart disease after 14 and 45 days of combined therapy helped to reduce the intensity of epigastric pain in 1.9 times ($p<0.05$) and 2.8 times ($p <0.01$), respectively. After 1.5 months of complex therapy, the sialoproteins degradation was 1.2-fold reduced ($p<0.05$) while fucoprotein's content was 1.5-fold increased ($p<0.02$), TBA reactive products concentration – 1.5-fold decreased ($p<0.02$), and 1.2-fold increased serum catalase activity ($p<0.05$); recovery of the NO system by reducing iNOS activity by 1.6-fold ($p<0.005$), peroxynitrite content in 2.0 times ($p<0.001$) in the blood serum. Combined treatment with eupatilin and AHBT accelerated the achievement of clinical and endoscopic remission after (4.1 ± 0.3) days versus (5.9 ± 0.6) days ($p<0.05$) and eradication of H.pylori in 90% versus 82.6% of patients who received AHBT alone, respectively.

After 1.5 months of treatment in elderly patients with NSAID gastropathy H.pylori-negative with concomitant ischemic heart disease, eupatilin showed the cytoprotective effect, inhibiting the depolymerization of mucus glycoproteins (1.2-fold decreased NANA content on the background of increased concentration of fucoproteins in 3 times ($p<0.01$) in the blood serum), normalizing the activity of oxidative stress and showing endothelium-protective effect by reducing the iNOS activity in the blood serum in 1.4 times ($p<0.02$) and reducing the peroxynitrites concentration in 1.3 times ($p<0.001$). In elderly patients with NSAID gastropathy and concomitant ischemic heart disease the severity of GM erosive-ulcerative lesions according to Lanzascore decreased in 1.5 times ($p<0.02$) during treatment, regardless of H.pylori status. The eupatilin appointment helped to reduce the GM infiltration with polymorphonuclear leukocytes and mononuclear cells in 1.6 times ($p<0.05$), to restore mucus formation and microcirculation, to reduce the edema of the lamina propria stroma.

Conclusions. The dissertation presents a theoretical generalization and a new solution of the scientific problem, which is to increase the effectiveness of NSAID gastropathy treatment in elderly patients with concomitant ischemic heart disease by studying the pathogenetic mechanisms of syntropy and development of therapeutic complexes for these disorders correction with cytoprotector – eupatilin.

Key words: NSAID gastropathy, ischemic heart disease, elderly patients, pathogenesis, cytoprotection, eupatilin.

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні
наукові результати дисертації

1. Скрипник ІМ, Пархоменко ВВ, Гопко ОФ, Акімов ОЄ, Якимішина ЛІ. Вплив еупатиліну на показники ендотеліальної дисфункції на НПЗЗ-гастропатії з супутньою ішемічною хворобою серця. Вісник проблем біології і медицини. 2020;2(156):162-6. *(Здобувачем проведено літературний пошук, обстеження хворих, аналіз та статистична обробка результатів, написання тексту. Співавтори: проф. Скрипник ІМ. - редагування тексту, концепція та дизайн дослідження, доц. Гопко ОФ. - консультативна допомога в інтерпретації результатів, ас. Акімов ОЄ. - консультативна допомога при проведенні лабораторних досліджень, ас. Якимішина ЛІ. - консультативна допомога при наборі пацієнтів).*
2. Пархоменко ВВ, Скрипник ІМ, Старченко ІІ, Гопко ОФ. Особливості пошкодження слизової оболонки шлунку у хворих на НПЗЗ-гастропатію з супутньою ішемічною хворобою серця та шляхи їх корекції. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020;2(70):70-5. *(Здобувачем проведено літературний пошук, обстеження хворих, аналіз та статистична обробка результатів, написання тексту. Співавтори: проф. Скрипник ІМ. - редагування тексту, концепція та дизайн дослідження, доц. Гопко ОФ. - консультативна допомога в інтерпретації результатів, проф. Старченко ІІ. - проведення морфологічних досліджень).*
3. Пархоменко ВВ, Гопко ОФ, Скрипник ІМ. Підвищення ефективності антиоксидантної та цитопротекторної терапії у хворих на НПЗЗ-гастропатію з супутньою ішемічною хворобою серця. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020; 1(69):111-114. *(Здобувачем проведено літературний пошук, обстеження хворих, аналіз та статистична обробка результатів, написання тексту. Співавтори: проф. Скрипник ІМ. - редагування тексту,*

концепція та дизайн дослідження, доц. Гопко ОФ. – консультативна допомога в інтерпретації результатів).

4. Скрипник ІМ, Пархоменко ВВ, Гопко ОФ. Оптимізація лікування НПЗЗ-гастропатії, асоційованої з Helicobacter pylori, у поєднанні з ішемічною хворобою серця. Сучасна гастроентерологія. 2020;2(112):24-9. *(Здобувачем проведено літературний пошук, обстеження хворих, аналіз та статистична обробка результатів, написання тексту. Співавтори: проф. Скрипник ІМ. - редагування тексту, концепція та дизайн дослідження, доц. Гопко ОФ. - консультативна допомога в інтерпретації результатів).*
5. Пархоменко ВВ, Скрипник ІМ, Гопко ОФ. Взаємозв'язок патогенетичних механізмів розвитку НПЗЗ-гастропатії у хворих похилого віку із супутньою ішемічною хворобою серця. Сімейна медицина. 2020;3(88):80-3. *(Здобувачем проведено літературний пошук, обстеження хворих, аналіз та статистична обробка результатів, написання тексту. Співавтори: проф. Скрипник ІМ. - редагування тексту, концепція та дизайн дослідження, доц. Гопко ОФ. - консультативна допомога в інтерпретації результатів).*

Наукові праці,

які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Skrypnyk I, Parkhomenko V, Gopko O. The effects of Eupatilin of NSAID-gastropathy associated with H. pylori. (Accepted Abstracts EHMSG – 33rd International Workshop on Helicobacter &Microbiota in Inflammation & Cancer (Virtual Conference; September 12, 2020). Helicobacter. 2020;25(1):33.
2. Пархоменко В.В. Оптимізація лікування НПЗЗ-гастропатій у хворих з ішемічною хворобою серця. Сучасна медицина очима молоді: проблеми і перспективи вирішення. Мат. наук.-практ. конф. молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів, присвяченої Дню науки (22 травня 2020 р., Харків). Харків,2020:33.

Наукові праці, які додатково відображають
наукові результати дисертації

1. Скрипник ІМ, Гопко ОФ, Пархоменко ВВ, Приходько НП. Спосіб оптимізації лікування НПЗЗ-гастропатії, асоційованої з Helicobacter pylori, у поєднанні з ішемічною хворобою серця. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я 2020. №118-2020 – Вип. 4 з проблеми «Терапія». К.; 2020. 4 с.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ 2
SUMMARY 7
ЗМІСТ 15
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ 17
ВСТУП 18
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ ТА ЛІКУВАННЯ НПЗЗ-ГАСТРОПАТІЇ У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ ІЗ СУПУТНЬОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ
(огляд літератури) 25
1.1. Нові уявлення про роль НПЗЗ та H. pylori в механізмах ураження слизового бар'єра гастродуоденальної зони 25
1.2. Механізми вікових змін слизового бар'єру гастродуоденальної зони 38
1.3. Сучасна цитопротекторна терапія НПЗЗ-гастропатії 43
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ 56
2.1. Характеристика об'єктів і дизайну дослідження 56
2.2. Біохімічні методи дослідження 61
2.3. Інструментальні та морфологічні методи дослідження 62
2.4. Імунохроматографічний тест 63
2.5. Методи математико-статистичного аналізу 64
РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ, ЕНДОСКОПІЧНІ ТА МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ НПЗЗ-ГАСТРОПАТІЇ У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ З СУПУТНЬОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ 65
3.1 Особливості клінічного перебігу НПЗЗ-гастропатії у хворих похилого віку з супутньою ішемічною хворобою серця 65

3.2. Особливості обміну глікопротеїнів слизового бар'єра, активності оксидативного стресу та ендотеліальної дисфункції у хворих на НПЗЗ-гастропатію похилого віку з супутньою ішемічною хворобою серця 70
3.3. Ендоскопічні та гістоморфологічні зміни слизової оболонки шлунка у хворих на НПЗЗ-гастропатію похилого віку з супутньою ішемічною хворобою серця 76
РОЗДІЛ 4. ОЦІНКА ПАТОГЕНЕТИЧОГО ВПЛИВУ ЕУПАТІЛІНУ НА КЛІНІЧНІ, БІОХІМІЧНІ, ЕНДОСКОПІЧНІ ТА ГІСТОМОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ НПЗЗ-ГАСТРОПАТІЇ У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ З СУПУТНЬОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ 88
4.1 Особливості клінічного перебігу НПЗЗ-гастропатії у хворих похилого віку з супутньою ішемічною хворобою серця в динаміці лікування 88
4.2. Вплив еупатіліну на стан слизового бар'єра, активність оксидативного стресу та ендотеліальної дисфункції у хворих на НПЗЗ-гастропатію похилого віку з супутньою ішемічною хворобою серця 93
4.3. Вплив еупатіліну на ендоскопічні та гістоморфологічні зміни слизової оболонки шлунка у хворих на НПЗЗ-гастропатію похилого віку з супутньою ішемічною хворобою серця у динаміці лікування 103
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ 130
ВИСНОВКИ 153
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ 156
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 157
ДОДАТКИ 186

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГБТ	- антигелікобактерна терапія
АСК	- ацетилсаліцилова кислота
ВАШ	- візуально-аналогова шкала
ГДЗ	- гастродуоденальна зона
ДІ	- довірчий інтервал
ДПК	- дванадцятипала кишка
ЕКГ	- електрокардіографія
ІЛ	- інтерлейкін
ІПП	- інгібітори протонної помпи
ІХС	- ішемічна хвороба серця
НПЗЗ	- нестероїдні протизапальні засоби
ПГ	- простагландин
РКД	- рандомізоване клінічне дослідження
СО	- слизова оболонка
СОШ	- слизова оболонка шлунка
ТБК	- тіобарбітурова кислота
ЦОГ	- циклооксигеназа
ШКК	- шлунково-кишкова кровотеча
ШКТ	- шлунково-кишковий тракт
eNOS	- ендотеліальна NO-синтаза
iNOS	- індуцибельна NO-синтаза
NO	- оксид азоту
NOS	- NO-синтаза
NOOO-	- пероксинітрити
TNF-α	- туморнекротичний фактор-α
Vac	- вакуолюючий цитотоксин

ВСТУП

Актуальність теми. Ішемічна хвороба серця (ІХС) посідає провідне місце у структурі захворюваності та смертності у світі та є причиною смерті понад 17 млн людей щорічно. У структурі поширеності хвороб системи кровообігу ІХС становить 34,1%, а смертність – 67,6% [7, 24, 82].

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) відносяться до найбільш призначаємої групи препаратів, що зумовлено їх анальгетичними, антипіретичними і протизапальними ефектами [16, 70, 245].

У осіб похилого віку спостерігається частий розвиток коморбідних станів, серед яких вагоме місце займають захворювання опорно-рухового апарату та кардіоваскулярна патологія. З віком збільшується частота прийому НПЗЗ: до 40 років їх приймає 25,4% населення, а серед осіб 80 років і старше – 66,5% [15, 236]. Наслідком розповсюдженого, інколи безконтрольного прийому НПЗЗ, є висока частота уражень слизової оболонки (СО) гастродуоденальної зони (ГДЗ), які розвиваються у 60-100% пацієнтів через 1-2 тижні від початку їх прийому [40, 161].

Механізм терапевтичного і токсичного ефекту НПЗЗ обумовлений інгібуванням синтезу простагландинів і простаноїдів арахідонової кислоти, блокадою мітохондріальних ферментних систем епітеліальних клітин, ушкодженням мікросудинного ендотелію, що призводить до порушення мікроциркуляції в СОШ, сприяє активації клітинного апоптозу, нейтрофільного запалення, зумовлюючи в подальшому ураження СОШ і, відповідно, підвищення ризику розвитку шлунково-кишкових кровотеч (ШКК) [10, 14, 61, 72, 200, 218]. Згідно з положеннями консенсусу Маастрихт-V (2016), застосування ацетилсаліцилової кислоти (АСК) і НПЗЗ підвищує ризик ульцерогенезу у осіб, інфікованих Helicobacter pylori (H. pylori) [180]. Інфекція H. pylori і НПЗЗ є незалежними один від одного чинниками, які потенціюють один одного, підвищуючи ризик розвитку ерозивно-виразкових ушкоджень СОШ [76, 89, 94, 129, 174].

У хворих на ІХС похилого віку спостерігається зниження ефективності механізмів захисту СОШ від ушкоджуючого впливу факторів агресії за рахунок зменшення кількості функціонуючих капілярів, порушення реологічних властивостей крові та стану ендотелію СОШ [29, 230]. З цієї точки зору, особливого значення має дослідження ролі оксиду азоту (NO) як важливої складової ендогенної системи захисту СОШ та її відновлення при дії ушкоджуючих чинників за рахунок покращення стану мікроциркуляторного русла [31, 142]. Продукція NO регулюється NO-синтазою (NOS), зокрема ендотеліальна синтаза NO (eNOS) забезпечує регуляцію репаративних процесів у СОШ. Проте в умовах оксидативного стресу внаслідок активації макрофагів спостерігається надмірний синтез індуцибельної NOS (iNOS). Гіперпродукція NO призводить до його взаємодії з молекулярним киснем і супероксиданіоном з утворенням реактивних форм NO, які сприяють порушенню ендотелій-залежної вазодилатації та виявляють безпосередньо ушкоджуючу дію на СОШ [59, 106]. Даний патогенетичний механізм ураження СОШ у хворих на ІХС похилого віку, які приймають АСК і НПЗЗ, потребує подальшого вивчення з метою розробки методів профілактики уражень СОШ.

Традиційно для лікування НПЗЗ-гастропатій застосовуються кислотосупресивні засоби (інгібітори протонної помпи (ІПП), блокатори Н2-гістамінових рецепторів), які рекомендовані консенсусом ICONG-2018 [138]. Залишається недостатньо вивченою роль цитопротективної терапії, яка активує захисні механізми слизового бар'єру, спричинені дією агресивних чинників, у профілактиці та лікуванні НПЗЗ-гастропатій у пацієнтів групи високого ризику [25, 62, 53, 140]. З цієї точки зору особливого значення набуває дослідження впливу еупатіліну, враховуючи його цитопротекторний, антиоксидантний і протизапальний ефекти [207, 210, 223, 260], на провідні патогенетичні механізми розвитку НПЗЗ-гастропатії у хворих на ІХС похилого віку.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментами двох науково-дослідницьких робіт кафедри внутрішньої медицини № 1 Української медичної стоматологічної академії МОЗ

України: «Розробка нових методів профілактики, лікування та реабілітації захворювань органів травлення у хворих з поліморбідною патологією на підставі вивчення патогенетичних ланок формування синтропії» (№ держреєстрації теми 0111U004881) та «Удосконалення діагностичних підходів та оптимізація лікування захворювань органів травлення у поєднанні з іншими хворобами систем організму» (№ держреєстрації 0117U000300). Здобувач є безпосереднім співвиконавцем вищезазначених тем.

Мета – підвищити ефективність лікування НПЗЗ-гастропатій з супутньою ІХС у осіб похилого віку на підставі вивчення клініко-ендоскопічних проявів, патогенетичних механізмів ураження СОШ у залежності від інфікування H. pylori.

Завдання дослідження:

1. Вивчити особливості клінічного перебігу, стан метаболічних процесів у СОШ, дисбалансу процесів перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту у хворих на НПЗЗ-гастропатії похилого віку з супутньою ІХС у залежності від асоціації з H.pylori.
2. Дослідити вплив H.pylori на стан ендотеліальної дисфункції, визначити характер структурних та мікроциркуляторних порушень у СОШ у хворих на НПЗЗ-гастропатію похилого віку з супутньою ІХС.
3. Оцінити залежність ступеня тяжкості ерозивно-виразкових ушкоджень СОШ від інфікування H.pylori та стану метаболічних процесів у СОШ у хворих на НПЗЗ-гастропатії у поєднанні з ІХС у віковому аспекті.
4. Вивчити ефективність застосування еупатіліну в комплексній терапії хворих на НПЗЗ-гастропатію з супутньою ІХС похилого віку та оцінити його вплив на стан слизопродукуючої функції СОШ, показники оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції.
5. Дослідити вплив еупатіліну в комплексній терапії хворих на НПЗЗ-гастропатію з супутньою ІХС похилого віку на структурні зміни СОШ.

Об'єкт дослідження – НПЗЗ як предиктор розвитку та прогресування гастропатії в залежності від інфікування H.pylori з урахуванням вікового аспекту.

Предмет дослідження – клініко-патогенетичні особливості НПЗЗ-гастропатії у хворих на ІХС похилого віку, оптимізація лікування з урахуванням особливостей клінічного перебігу та спільних патогенетичних механізмів синтропії.

Методи дослідження: загально-клінічне обстеження хворих, біохімічні дослідження: оцінка слизоутворюючої функції СОШ (концентрація N-ацетилнейрамінової кислоти (NANA) та фукопротеїдів у сироватці крові), вільнорадикального окиснення (вміст ТБК-реактантів), стан антиоксидантного захисту (активність каталази), системи NO (рівень пероксинітритів та активності iNOS, eNOS у сироватці крові), інструментальні методи (верхня ендоскопія з біопсією СОШ із наступним гістологічним дослідженням біоптатів), визначення антигену H. pylori у фекаліях, математико-статистичний аналіз отриманих результатів.

Наукова новизна одержаних результатів. Знайшли подальшого вивчення особливості розвитку ерозивно-виразкових ушкоджень СОШ у хворих на НПЗЗ-гастропатію з супутньою ІХС похилого віку та визначені провідні патогенетичні чинники розвитку синтропії: доза та тривалість прийому НПЗЗ, активація оксидативного стресу, зниження захисних властивостей слизового бар'єра, ендотеліальна дисфункція, інфікування H. pylori.

Уперше доведено, що інфікування H. pylori у хворих на НПЗЗ-гастропатію з супутньою ІХС похилого віку є незалежним предиктором активації процесів деполімеризації глікопротеїнів слизового шару шлунка та вільнорадикального окиснення, ендотеліальної дисфункції за рахунок зростання активності iNOS і накопичення пероксинітритів на фоні ерозивно-виразкових ушкоджень, активного запального процесу в СОШ, кишкової метаплазії, що характерні для розвитку H. pylori-асоційованої гастропатії.

Уперше вивчений вплив кислотосупресивної та антигелікобактерної терапії (АГБТ) та їх комбінації з еупатіліном на патогенетичні механізми ушкодження СОШ у хворих на НПЗЗ-гастропатію з супутньою ІХС похилого віку, що характеризується нормалізацією вмісту глікопротеїдів, пригніченням

активності оксидативного стресу, нормалізацією показників NO-системи на фоні загоєння ерозивно-виразкових ушкоджень, зниження активності проявів запалення, нормалізації стану мікроциркуляторного русла в СОШ.

Практичне значення одержаних результатів. Клінічне дослідження дало змогу оптимізувати лікувальну тактику патогенетично обґрунтованого лікування хворих на НПЗЗ-гастропатію з супутньою ІХС похилого віку шляхом впливу на механізми формування синтропії. Отримані результати мають теоретичне та практичне значення у галузях медицини: терапії, гастроентерології, кардіології, сімейній медицині, геронтології. Визначено, що основними факторами, які визначають тяжкість НПЗЗ-гастропатії з супутньою ІХС похилого віку, є вік пацієнтів, кількість та тривалість прийому НПЗЗ, стан резистентності слизового бар'єра СОШ, оксидативний стрес, активація iNOS з накопиченням метаболітів обміну NO на фоні зниження активності eNOS у сироватці крові, інфікування H. pylori.

Обґрунтовано вибір еупатіліну з метою проведення гастроцитопротекторної терапії у пацієнтів із НПЗЗ-гастропатією та супутньою ІХС похилого віку на фоні кислотосупресивної або АГБТ.

Матеріали дисертації впроваджені у практику роботи відділу вивчення захворювань органів травлення та їх коморбідності з неінфекційними захворюваннями ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», гастроентерологічних відділень ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня», Дніпровської клінічної лікарні на залізничному транспорті філії «Центр охорони здоров'я» ПАТ «Укрзалізниця», КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради», КНП СОР «Сумська обласна клінічна лікарня», відділення хронічної ІХС КНП «Івано-Франківський обласний клінічний кардіологічний центр Івано-Франківської обласної ради», терапевтичного відділення №2 з гастроентерологічними ліжками КП «Полтавський обласний клінічний госпіталь для ветеранів війни Полтавської обласної ради», клініки гастроентерології Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь» МО України.

Результати роботи використовуються у навчальному процесі кафедр внутрішньої медицини №1 Української медичної стоматологічної академії, внутрішньої медицини №2 та медсестринства ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», внутрішньої медицини №2 і фтизіатрії ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», внутрішньої медицини та інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету, військової терапії Української військово-медичної академії, внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини медичного інституту Сумського державного університету, внутрішньої медицини №3 та ендокринології Харківського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням, яке виконане на базі кафедри внутрішньої медицини №1 Української медичної стоматологічної академії. Здобувачем особисто проведений патентно-інформаційний пошук, проаналізовані дані наукової літератури з проблеми, самостійно обстежено 125 пацієнтів, розроблені і впроваджені сучасні медикаментозні комплекси для лікування хворих на НПЗЗ-гастропатію з супутньою ІХС похилого віку у залежності від асоціації з H. pylori та оцінена їхня ефективність. У роботах, які опубліковані у співавторстві, особистий внесок здобувача полягає у проведенні літературного пошуку, обстеженні хворих. Здобувачем самостійно проведено аналіз одержаних результатів, їхня систематизація, математико-статистична обробка. Морфологічне дослідження виконане зав. кафедри патологічної анатомії з секційним курсом Української медичної стоматологічної академії д.мед.н., проф. Старченком І.І. Разом з науковим керівником визначений дизайн дослідження, сформульовані мета, завдання, висновки та практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації доповідались та обговорювались на науково-практичній конференції з міжнародною участю “Профілактика неінфекційних захворювань: фокус на коморбідність» (Харків, 3 листопада 2017), науково-практичних конференціях «Від нових наукових концепцій в гастроентерології до конкретного пацієнта,

присвяченої 75-річчю з дня народження проф. І.І. Дегтярьової (Полтава, 7-8 листопада 2018), «Від нових наукових концепцій в терапії до конкретного пацієнта» (Полтава, 29 серпня 2019), «Проблемні питання та діагностичні складності гастроентерологічних захворювань» (Полтава, 19 лютого 2020), «Сучасна медицина очима молоді: проблеми і перспективи вирішення» (Харків, 2020), XI Українському гастроентерологічному тижні (Одеса, 3-4 жовтня 2019), I міжнародному конгресі «Від народження до зрілості: міждисциплінарний підхід в збереженні здоров‘я людини» (Київ, 3-5 квітня 2020), XXXIII International Workshop on Helicobacter & Microbiota in Inflammation and Cancer (Virtual conference; Glazgow, September 12, 2020).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 7 наукових праць, у тому числі 5 статей у фахових наукових виданнях України та 2 тез у матеріалах конференцій. Видано 1 інформаційний лист.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 142 сторінках основного тексту. Робота складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 2 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який містить 266 найменувань, із них 69 кирилицею, 197 латиницею. Робота ілюстрована 15 таблицями, 28 рисунками, 4 клінічними випадками. Дисертація містить додатки.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ ТА ЛІКУВАННЯ НПЗЗ-ГАСТРОПАТІЇ У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ ІЗ СУПУТНЬОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ
(огляд літератури)

1.1. Нові уявлення про роль НПЗЗ та H. pylori в механізмах ураження слизового бар'єра гастродуоденальної зони

Згідно зі світовою статистикою, понад 30 млн осіб щоденно приймають НПЗЗ, частота призначення яких в рутинній клінічній практиці прогресивно зростає у зв'язку з ростом поширеності дегенеративних захворювань кістково-м'язової системи та зі збільшенням чисельності літнього населення. За прогнозами кількість і частка осіб похилого віку до 2030 року збільшиться вдвічі порівняно з показником 2000 року. Відповідно до даних [40, 116, 183, 236] НПЗЗ у віці понад 65 років приймають або приймали 10-20% населення. У США 70% осіб віком понад 65 років приймають протизапальні препарати як мінімум 1 раз на тиждень, а 34% - щодня.

Больовий синдром є найбільш поширеною причиною звернення пацієнтів за медичною допомогою, і, як очікується, кількість людей, які потребують призначення НПЗЗ у подальшому продовжуватиме зростати [86, 130]. За результатами опитування 9062 респондентів 60% хворих, які приймали безрецептурні НПЗЗ, не знали, що мають ризик розвитку побічних ефектів від НПЗЗ, 26% респондентів застосовували НПЗЗ вище рекомендованої дози [208]. У канадському дослідженні був встановлений коефіцієнт витрат (1,73), повязаних з ятрогенним НПЗЗ-асоційованим ураженням шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Даний коефіцієнт відповідає додатковим витратам 0,73 дол. США на профілактику та лікування подій, пов'язаних з прийомом НПЗЗ [133].

ШКК – поширена, а іноді небезпечна для життя подія у людей похилого віку, причиною якою є прийом препаратів, в тому числі НПЗЗ, таких як

диклофенак та ібупрофен, інгібіторів агрегації тромбоцитів (АСК, клопідогрель, прасугрел), а також антикоагулянтів (антагоністи вітаміну К, гепарин, прямі пероральні антикоагулянти). Комбінована антитромбоцитарна терапія збільшує ризик ШКК порівняно з монотерапією [18, 117, 239].

Прогресуюче зниження розповсюдженості інфекції H. pylori і все більш широке використання НПЗЗ та аспірину змінили етіологічний розподіл ШКК за останні два десятиліття. Відповідно до сучасних поглядів у хворих із ШКК поширеність інфекції H. pylori становить від 54,5% до 56% [101, 102].

Детальне вивчення молекулярних механізмів запалення і побічних ефектів НПЗЗ, а також розробка на цій основі нових препаратів, вважається одним з найбільш значущих досягнень фармакології кінця XX століття.

Механізми, що лежать в основі ураження слизового бар'єра ГДЗ відрізняються широким спектром системної та місцевої дії НПЗЗ. Системні ефекти реалізуються за рахунок пригнічення синтезу ендогенних простагландинів (ПГ), зниження цитопротекції, порушення кровообігу в СО ШКТ. Місцева дія НПЗЗ пов'язана з акумулюванням і збільшенням внутрішньоклітинної концентрації препарату і прямим ураженням клітин СО ГДЗ [10].

Механізм терапевтичної дії НПЗЗ пов'язаний із блокуванням циклооксигенази (ЦОГ). На сьогодні виявлені три типи ЦОГ: ЦОГ-1 – виконує регуляторну функцію фізіологічних процесів, ЦОГ-2 бере участь в механізмах запалення, синтезі флогогенних просталандинів, ЦОГ-3 виявлена переважно в клітинах кори головного мозку, блокування якої відбувається під дією ацетамінофену і метамізолу натрію. Відкриття ЦОГ-1 і ЦОГ-2 дозволило пояснити причини ефективності і токсичності «стандартних» НПЗЗ, які зараз класифікуються за ЦОГ-залежними механізмам дії. До селективних інгібіторів ЦОГ-1 відноситься АСК в низьких дозах (0,1-0,2 на добу), до неселективних інгібіторів ЦОГ-1 і ЦОГ-2 – АСК у високих дозах (1,0-3,0 на добу і більше), фенілбутазон, ібупрофен, кетопрофен, напроксен, піроксикам, лорноксикам, диклофенак, ацеклофенак, етодолак, індометацин, суліндак. Представниками

неселективних інгібіторів ЦОГ-2 є мелоксикам, німесулід, набуметон, високоселективних – целекоксиб, еторикоксиб. Перший селективний інгібітор ЦОГ-2 – целекоксиб, затверджений FDA в 1998 році. На основі результатів РКД (більше 5000 пацієнтів) целекоксиб довів високу протизапальну ефективність на фоні значно нижчого ризику виникнення гастродуоденальних виразок. Даний НПЗЗ підвищує серцево-судинний ризик, що обмежує його призначення пацієнтам похилого віку та за умов наявності супутньої кардіальної патології [114, 151, 158]. На сьогодні введений параметр IC80, який характеризує концентрацію інгібітора, що призводить до зниження на 80% активності ЦОГ. Отже, чим нижче значення IC80, тим вище селективність для ферменту ЦОГ-2. Найбільш часто використовувані НПЗЗ можна класифікувати за співвідношенням IC80 як етиторикоксиб < мелоксикам < німесулід < целекоксиб < диклофенак < піроксикам < напроксен < кетопрофен < кеторолак [115]. Вищевказані дані лежать в основі концепції, яка полягає в тому, що провідним механізмом протизапальної та аналгетичної дії НПЗЗ є інгібування ЦОГ-2, а побічні дії асоційовані з пригніченням активності ЦОГ-1 [171].

Хімічні властивості НПЗЗ, тривалість їх прийому, вік пацієнтів, наявність коморбідної патології визначають ризик розвитку ушкоджень ШКТ, що характеризуються виникненням тяжких і загрозливих для життя ускладнень, які розвиваються у 5,0 % пацієнтів при прийомі тривалістю понад 33 дні та у 62,0% пацієнтів – більше ніж рік [14, 163].

Гастроентерологічні побічні ефекти НПЗЗ умовно поділяються на наступні 3 основні групи:

- диспепсичні: нудота, блювота, діарея, закрепи, печія, біль в епігастральній ділянці;
- НПЗЗ-гастропатії: субепітеліальні геморагії, ерозії та виразки шлунка, рідше дванадцятипалої кишки (ДПК), які виявляються при ендоскопічному дослідженні, а також ШКК;
- ентеропатія і запалення кишечнику [61, 63, 162].

НПЗЗ-гастропатію ще в 1986 р. S.H. Roth рекомендував позначати як ушкодження СОШ, індуковане прийомом НПЗЗ (NSAID-gastropathy) [70].

До факторів з високим ризиком розвитку НПЗЗ-гастропатій відносять супутній прийом препаратів, котрі впливають на систему зсідання крові, наявність в анамнезі шлункової кровотечі, виразковий анамнез. З помірним ризиком ускладнень прийому НПЗЗ асоціюються прийом системних кортикостероїдів, інфікування H. pylori, тютюнопаління, похилий вік (≥ 65 років), прийом селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, великих доз НПЗЗ або комбінації 2 та більше препаратів цієї групи, жіноча стать [138, 233]. Американська колегія гастроентерологів вважає, що ризик розвитку уражень СОШ реалізується у перші 1-2 тижні прийому НПЗЗ за умов їх застосування натщесерце, додаткового вживання алкоголю, наявності супутньої кардіоваскулярної патології [165, 240].

В опублікованому мета-аналізі (12 РКД) показано, що використання парацетамолу призводило до зростання загального ризику розвитку ураження СОШ у 1,3 раза (95% ДІ, 1,1-1,5), що залежав від дози препарату. Так, на фоні прийому парацетамолу у дозі 2 г на добу ризик НПЗЗ-гастропатії становив 3,6 (95% ДІ, 2,6-5,1) без уражень СО ГДЗ за умов використання низьких доз НПЗЗ [182].

Результати мета-аналізу на підставі 953 статей, метою якого була оцінка частоти повідомлених побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням місцевих НПЗЗ у літніх людей з остеоартритом, виявили, що у 17,5% пацієнтів виникали побічні явища на фоні місцевого застосування НПЗЗ та у 39,3% - на тлі системної дії НПЗЗ. У клінічних випробуваннях швидкість завершення побічних ефектів у групі місцевих препаратів становила від 0 до 21%, пероральних НПЗЗ – від 0 до 25% та у групі плацебо – від 0 до 16%. Отже, застосування місцевих НПЗЗ зменшує ризик виникнення побічних ефектів. Хоча місцеві препарати НПЗЗ довели свою ефективність при гострому місцевому болю та високий профіль безпеки, однак вони не забезпечують ефективне знеболення при хронічному болю, що вимагає прийому системних НПЗЗ [127, 178, 194].

Неселективні НПЗЗ за хімічною структурою є слабкими кислотами, похідними карбонової кислоти або енольних груп, значення pKa яких коливаються від 3,50 (для аспірину) до 4,85 (для ібупрофену). Після переміщення з кислого середовища шлункового просвіту в pH-нейтральну слизову вони іонізуються і тимчасово потрапляють у епітеліальні клітини шлунка, де вони викликають місцеве ушкодження СОШ, порушуючи процеси мікроциркуляції, пригнічуючи синтез муцину, бікарбонатів, стимулюючи секрецію соляної кислоти, пепсиногену, активуючи апоптоз, десквамацію епітелію, збільшуючи хемотаксис нейтрофілів, зумовлюючи зменшення резистентності СО до шкідливого впливу природних факторів агресії – хлористоводневої кислоти в проксимальних відділах та насиченого ферментами, жовчю, бактеріями і продуктами їх життєдіяльності хімусу в дистальних відділах ШКТ [19, 239, 251].

Однак місцеве епітеліальне ушкодження СОШ, індуковане НПЗЗ, не має основного значення в патогенезі клінічно важливих симптоматичних виразок. Гастродуоденальна токсичність НПЗЗ ґрунтується на властивості препаратів пригнічувати синтезу цитопротекторних простаноїдів, синтез яких регулюється ЦОГ-1, таких як ПГ Е2 і простациклін, які є важливими вазодилататорами у підтримці мікроциркуляції в СОШ, функції епітеліальних клітин, котрі синтезують бікарбонати, муцин, що має важливе значення у нейтралізації хлористоводневої кислоти. Хоча високоселективні інгібітори ЦОГ-2 викликають менш виражені гастродуоденальні ушкодження, ніж неселективні НПЗЗ, їх застосування повністю не вирішує проблеми НПЗЗ-гастропатій [63, 64, 255].

ПГ – це група жирних кислот, що вперше були виділені з сім’яної рідини фон Ейлером. Їх роль в гастропротекції відкрита Джон Р. Вейном у 1971 р., який довів, що аспірин та інші НПЗЗ гальмують синтез ПГ, а також гіпотезу, що інгібування біосинтезу ПГ може лежати в основі здатності НПЗЗ викликати виразкоутворення в ШКТ [208].

У СОШ і ДПК синтезуються головним чином ПГ Е2, ПГ І2, ПГ F2 і їх метаболіти – простациклін і тромбоксан А2. ПГ Е2 і простациклін гальмують утворення H^+-іонів і пепсиногену в шлунку, знижуючи обсяг шлункової секреції

та її ацидопептичну активність, посилюють слизово-бікарбонатний бар'єр СОШ, стимулюють процеси клітинної проліферації і фізіологічну регенерацію епітеліоцитів СОШ, зменшують ретродифузію H^+-іонів, збільшують продукцію цАМФ і поверхнево-активних фосфоліпідів, стабілізують сульфгідрильні групи, клітинні мембрани і лізосоми епітеліоцитів СОШ. ПГ І2 пригнічує активність нейтрофілів, оксидативного стресу, покращує регіонарний кровотік і мікроциркуляцію в СОШ, регулює функцію судинного епітелію [61, 67].

Одним з важливих факторів патогенезу НПЗЗ-гастропатії вважають роз'єднання процесу окисного фосфорилювання в епітеліоцитах ШКТ. Блокада ЦОГ-1 змінює метаболізм арахідонової кислоти, переводить його з циклооксигеназного на ліпооксигеназний шлях, що створює перешкоди для синтезу ПГ, простацикліну і тромбоксану А2 і стимулює синтез лейкотрієнів, перш за все, лейкотрієну-В4. Активація С5-комплементу та прозапальних цитокінів стимулює запалення і ішемію в тканинах СОШ [63, 85, 220].

Одночасно роз'єднання мітохондріального окислювального фосфорилювання знижує внутрішньоклітинну концентрацію аденозинтрифосфату, що, в свою чергу, призводить до втрати міжклітинної цілісності, оскільки міжклітинні з'єднання знаходяться під контролем аденозинтрифосфатзалежних актино-міозинових комплексів. Отже, відбувається збільшення клітинної проникності та подальших ушкоджень СО [181].

В дослідженні [72] вивчалась роль мітохондрій клітин СОШ в патогенезі НПЗЗ-гастропатії. Авторами на моделі культивованих епітеліальних клітин СОШ щурів, які оброблялися диклофенаком та індометацином, встановлено, що лікування НПЗЗ протягом 2 год знижувало потенціал мітохондріальної мембрани та життєздатність клітин. Попередня обробка клітин 16,16 диметил ПГ Е2, рибонуклеотид 5-аміноімідазол-4-карбоксамідом вірогідно зменшувала ступінь їх ушкодження, викликаного протизапальними препаратами. Іншим дослідженням на індометацин-індукованій моделі виразки доведений позитивний вплив фактора росту нервів на ступінь ураження ендотеліальних клітин СОШ. Індометацин знижував життєздатність ендотеліальних клітин та

ангіогенез in vitro, викликав ушкодження мітохондрій та деполяризацію мітохондріального мембранного потенціалу. Попередня обробка фактором росту нервів запобігала ушкодженню ендотеліальних клітин, знижувала активність деполяризації мембранного потенціалу, посилювала експресію судинного інсуліноподібного фактору росту [73].

Пацієнти, які пережили первинну цереброваскулярну або серцево-судинну гостру подію, знаходяться під значним ризиком наступної події та потребують тривалої антитромбоцитарної терапії. Остання є наріжним каменем вторинної профілактики. Американська асоціація серця та Американський фонд кардіологічного коледжу рекомендують застосовувати аспірин (75-162 мг/д) у всіх пацієнтів із ІХС, за відсутності протипоказань. Європейське товариство кардіологів рекомендує використовувати низькодозовий аспірин (75-150 мг/д) для всіх пацієнтів із стабільним ІХС [186, 229, 245].

Метою РКД «ARRIVE» було оцінити ефективність та безпеку аспірину порівняно з плацебо у пацієнтів із помірним і високим ризиком гострої серцево-судинної події. В дослідженні не брали участь пацієнти з високим ризиком ШКК або іншої кровотечі. Хворим було призначено випадковим чином (1:1) аспірин (100 мг), покритий кишковорозчинною капсулою, або плацебо один раз на добу. Первинною кінцевою точкою ефективності був час до першої появи серцево-судинної смерті, інфаркту міокарда, нестабільної стенокардії, інсульту або минущої ішемічної атаки. Кінцевими точками безпеки були геморагічні події та частота інших побічних явищ. У РКД було включено 12546 пацієнтів, з яких аспірин впродовж 60 міс. отримували 6270, плацебо – 6276 хворих. Аналіз результатів виявив, що первинний кінцевий показник встановлено у 269 (4,29%) пацієнтів групи аспірину порівняно з 281 (4,48%) пацієнтів групи плацебо (HR 0,96; 95 % ДІ 0,81-1,13; p = 0,6038). ШКК (переважно легкі) мали місце у 61 (0,97%) пацієнтів групи аспірину проти 29 (0,66%) у групі плацебо (HR 2,11; 95% ДІ 1,36-3,28; p = 0,0007), загальна частота побічних ефектів була аналогічна для обох груп лікування (20,19% у групі з аспірином проти 20,89% у групі плацебо).

Отже, призначення аспірину у групах з низьким ризиком не впливає на частоту тяжких кардіоваскулярних ускладнень, однак збільшує ризик ШКК [124].

Цукровий діабет пов'язаний із підвищеним ризиком серцево-судинних подій і вимагає розгляду питання щодо тривалого призначення АСК у низьких дозах, що, в свою чергу, сприяє зниженню ризику виникнення оклюзійних судинних подій, але збільшує ризик кровотечі. Даній проблемі було присвячене РКД «ASCEND», в якому загалом 15488 учасників пройшли рандомізацію. За 7,4 років спостереження серйозні судинні події мали місце у значно нижчому відсотку учасників групи аспірину, ніж у групі плацебо (8,5% проти 9,6%; 95% ДІ; 0,79-0,97; p=0,01). Гастроінтенстинальні ускладнення встановлені у 314 учасників (4,1%) в групі аспірину порівняно з 245 (3,2%) у групі плацебо (95% ДІ, 1,09-1,52; p = 0,003), причому більша частина становить ШКК та інші позаочеревні кровотечі. Однак навіть наприкінці випробування в 2016 р. лише приблизно чверть учасників отримували ІПП. Отже, призначення аспірину запобігало серйозним судинним явищам, однак у значній мірі врівноважувалось небезпекою кровотечі [77].

Наявні дослідження, в яких доведений взаємозв'язок між поліморфізмами генів SLCO1B1, що впливають на транспорт інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту або блокатора його рецепторів, та ушкодження СО внаслідок прийому аспірину. Результати показали, що диплотип SLCO1B1*1b/*1b був позитивно пов'язаний з ризиком ерозії СОШ у пацієнтів похилого віку, що одночасно приймали аспірин та антигіпертензивні препарати, які можуть послаблювати побічну дію спричинену АСК [225].

Несприятливий вплив аспірину на слизову оболонку верхніх ШКТ опосередковується як прямими, так і непрямими механізмами. Локальне ушкодження СО є наслідком здатності аспірину (слабкої кислоти) проникати в слизовий шар, перетинаючи плазматичну мембрану епітеліальних клітин шлунка, після чого молекула дисоціює, захоплюючи іони водню всередині клітин. Однак, основний механізм його токсичного впливу – системний, що реалізується через пригнічення ЦОГ. Як наслідок, спостерігається зменшення

синтезу гастропротекторних ПГ, індукуючи пригнічення секреції гідрокарбонату та слизу шлунковим епітелієм, порушення кровотоку слизової шлунка та зменшення проліферації епітеліальних клітин. Гальмування агрегації тромбоцитів, що є основою антитромботичної дії аспірину, збільшує схильність до ШКК після локального ушкодження СО. З клінічної точки зору, спектр ураження ШКТ, викликаного цими механізмами, включає поверхневу травму СО (субепітеліальний крововилив та ерозії) та виразку СО, що може призвести до крововиливу чи перфорації або до їх поєднання [139, 141, 167].

Після припинення прийому аспірину у низьких дозах потрібно 5-8 днів задля відновлення активності ЦОГ-1 та його здатності синтезувати захисні ПГ, тому слизова шлунка дещо нагадує тромбоцити, для відновлення яких, після відміни аспірину потрібно від 10 до 14 днів [189].

Хоча аспірин інгібує ЦОГ-1, а також ЦОГ-2, певні реакції, що опосередковуються ЦОГ-2, відбуваються після введення аспірину, наприклад, перетворення арахідонової кислоти в 15-гідроксіеікосатетраєнову кислоту, яка потім під дією 5-ліпоксигенази перетворюється в 15-епіліпоксин А4, який, в свою чергу, мінімізує ураження шлунка, індуковане аспірином. Таким чином, комбінація аспірину в низькій дозі та селективного інгібітора ЦОГ-2 підвищує ризик НПЗЗ-гастропатії, ніж тільки аспірин в низькій дозі [220].

Синтез NO може бути ключовим проміжним фактором у цитозахисті. Виділяють нейрональну NOS (nNOS, тип I) та ендотеліальну NOS (eNOS, III тип) конститутивної NOS, що важлива для підтримання цілісності СО. Цитопротекторні механізми NO включають: регуляцію вивільнення шлункового муцину, стимуляція секреції бікарбонатів, підтримання функції епітеліального бар'єру, посилення кровотоку СОШ. iNOS індукує синтез NO в високих концентраціях, що призводять до патологічних реакцій, пов'язаних із запальними станами, подібними до ЦОГ-2. Однак взаємозв'язок між різними ферментами NOS та ЦОГ до кінця не з'ясований, а також не визначений взаємозв'язок з іншими механізмами ушкодження СОШ. Через важливість NO

для захисту СО було розроблено НПЗЗ, поєднані з самим NO або донорами NO, що проходять оцінку в клінічних випробуваннях [79, 88, 214, 247].

H. pylori та НПЗЗ є незалежними факторами ризику розвитку виразкових ускладнень, які мають адитивну чи синергетичну дію. Мета-аналіз, який включав 5 РКД (939 пацієнтів), показав, що ерадикація H. pylori знижує ризики ускладнень прийому НПЗЗ у пацієнтів з НПЗЗ-гастропатією. Доведено, що у пацієнтів, які довго приймають НПЗЗ, ІПП є більш ефективними у профілактиці рецидивів виразки та кровотеч. Однак задля профілактики розвитку атрофічного гастриту доцільне проведення ерадикації H. pylori [244, 253]. Інший мета-аналіз (16 РКД, 1625 пацієнтів) довів, що виразкова хвороба була значно частішою у пацієнтів, які приймають НПЗЗ, ніж у контрольних групах, незалежно від наявності інфекції H pylori. Остання збільшує ризик розвитку виразкової хвороби у пацієнтів, які приймають НПЗЗ у 3,53 рази на фоні ризику, пов'язаного із застосуванням НПЗЗ (коефіцієнт шансів 19,4). Аналогічно, при наявності ризику пептичної виразки, пов'язаної з інфекцією H. pylori (RR=18.1), використання НПЗЗ збільшує ризик розвитку виразкової хвороби у 3,55 рази. Інфекція H. pylori та застосування НПЗЗ підвищили ризик виразкової кровотечі у 1,79 рази та 4,85 рази відповідно, однак ризик виразкової кровотечі збільшився до 6,13, коли були присутні обидва фактори [144].

H. pylori як грамнегативний бактеріальний збудник був виділений із зразків біоптатів шлунка у 1983 році вченими B.J. Marshall і J. R. Warren, яким потім було присуджено Нобелівську премію з фізіології та дослідження, яких започаткували новий напрямок вивчення мікробіома шлунка, і в 1994 р. Конференція Національного інституту здоров'я в США оголосила про асоціацію між H. pylori та захворюваннями шлунка [184, 191, 206].

Колонізація H. pylori здебільшого обмежена антральним відділом шлунка, за рахунок механізмів, що сприяють її адаптації до кислотних умов шлунка, а саме наявністю цитотоксин-асоційованого антигену А (CagA), вакуолюючого цитотоксину (VacA), зовнішнього запального білка та гамма-глутаміл-

транспептидази. H. pylori має властивість індукувати апоптоз, проліферацію клітин та ушкоджувати епітеліальні клітинні зв'язки [89, 94, 118].

Персистенція H. pylori в СОШ опосередковується поверхневими адгезивами, які переважно взаємодіють з детермінантами муцину 5 (MUC5AC) та Льюїса (Le), що розглядаються як потенційні механізми, які сприяють приєднанню бактерій. Експериментально доведено, що підвищена продукція MUC5AC і відкладення детермінант LeX та LeY корелює з інтенсивністю адгезії H. pylori до клітин епітелію шлунка [129].

Фактори вірулентності H. pylori є розчинними сполуками, що зв'язані з поверхнею клітин або проникають в епітеліальні клітини СОШ через систему секреції типу IV. Біологічно активні сполуки, які присутні в везикулах зовнішньої мембрани H pylori, впливають на сигнальні шляхи та сприяють апоптозу клітин епітелію шлунка, а також імунокомпетентних клітин, і таким чином призводять до виразкоутворення [94]. Інше дослідження [206] підтвердило наявність α-вуглекислої ангідрази у везикулах зовнішньої мембрани, яка разом з уреазою, може грати ключову роль у зниженні кислотності шлункового соку.

Індивідуальна сприйнятливість до розвитку хронічного гастриту залежить від генетичної схильності господаря, факторів вірулентності H. pylori, умов середовища та географічних детермінант, тому актуальним на сьогодні є пошук біологічних детермінант для прогнозування клінічного перебігу інфекції у осіб із підтвердженою інфекцією H. pylori. Можливі кандидати-біомаркери включають генетичні аберації, такі як однонуклеотидні поліморфізми, виявлені в різних цитокінах/факторах росту (наприклад, ІЛ-1β, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, TNF-α, TGF-β) та їх рецептори (IL-RN, TGFR), вроджені рецептори імунітету (TLR2, TLR4, CD14, NOD1, NOD2), ферменти, що беруть участь у каскадах передачі сигналів (PLCE1, PKLR, PRKAA1), а також глікопротеїни (MUC1, PSCA) та ферменти для відновлення ДНК (ERCC2, XRCC1, XRCC3). Бактеріальні детермінанти, пов'язані з розвитком гастриту, включають зараження CagA-позитивними (особливо з великою кількістю мотивів

фосфорилювання EPIYA-C) та VacA-позитивними ізолятами (зокрема, штами алелів s1/m1) [90, 92, 209].

Токсичність $VacA^+$ підвищується під впливом хлориду амонію шляхом підвищення внутрішньоклітинної стабільності $VacA^+$. Доведено, що аміак, який утворюється бактеріальною уреазою, посилює токсичність $VacA^+$ [Foegeding NJ, 2019]. Також встановлено залежне від $CagA^+$ зниження регуляції катепсину через Src/ERK та Janus-кіназу та активацію шляхів транскрипції 3, що призводить до порушення активації нейтрофілів і тим самим сприяє персистенції бактерій у слизовій шлунку [175]. Штами H. pylori $CagA^+$ $VacA^+$ здатні викликати диференціювання фібробластів у клітини з ознаками, що характерні для клітин раку фібробластів (CAFs), які індукують епітеліально-мезенхімальний перехід нормальних епітеліальних клітин шлунка щурів, провокуючи розвиток канцерогенезу [156]. Ген $CagA^+$ є одним з найважливіших факторів цитотоксичні, що кодує білки системи секреції типу IV, які необхідні для транспортування ефекторних молекул бактерії до еукаріотичних клітин, та дозволяє H. pylori модулювати метаболізм епітеліоцитів слизової шлунка, включаючи експресію протоонкогенов, підвищує ризик розвитку запального процесу в СОШ [238]. Вірулентні штами уповільнюють загоєння пептичної виразки, спричиненої гіперсекрецією кислоти, пригнічуючи неоангіогенез, що вказує на властивість бактерії затримувати загоєння виразки, а не викликати її [74].

Адгезія H. pylori до епітеліальних клітин шлунка відбувається шляхом фосфорилювання білка 145 кДа та активації сигнальних шляхів з наступною блокадою фізіологічних механізмів, що призводить до посилення вивільнення гастрину, секреції хлористоводневої кислоти, зміни росту епітеліальних клітин та посилений апоптоз на фоні активації запального процесу [76].

Ряд досліджень [226, 256, 265] in vitro показали, що НПЗЗ виявляють бактеріостатичний ефект щодо H. pylori шляхом дозозалежного зменшення активності уреази і $VacA^+$. Отже, НПЗЗ можуть зменшувати ступінь ураження СОШ, викликаної інфекцією H. pylori, внаслідок впливу на каскад цитокінів,

молекулярний механізм взаємодії між H. pylori і НПЗЗ. Проте даний механізм вимагає подальшого вивчення.

Більшість досліджень, присвячених H. pylori стосуються пацієнтів усіх вікових груп, однак незначна кількість досліджень вивчала особливості інфікування H. pylori у людей похилого віку.

На початку XXI століття встановлено зростання поширеності інфекції H. pylori з віком, досягаючи 40-60% серед людей похилого віку та 70% у літніх пацієнтів із гастродуоденальними захворюваннями. Дослідження, проведені за останнє десятиліття, відзначають поширеність інфекції H. pylori 70-85% серед літніх пацієнтів на фоні зниження поширеності у людей понад 85 років [80, 244].

Епідеміологічні та клінічні дослідження свідчать про те, що із зростанням віку спостерігається зростання як поширеності, так і тяжкості захворювань верхніх відділів ШКТ. Двома основними факторами, які можуть пояснити спостережувану негативну динаміку у пацієнтів літнього віку, є висока поширеність інфекції H. pylori і тривалий прийом НПЗЗ та/або аспірину. При ендоскопічному обстеженні 520 пацієнтів із виразковою хворобою у віці старше 65 років (середній вік: 81 рік) виявлено, що 67% виразок шлунка та 69% виразок ДПК були H. pylori-позитивними; крім того, 39% хворих на виразку шлунка та 25% хворих на ДПК повідомляли про прийом НПЗЗ або аспірину [184, 201, 253].

Таким чином, вищевказане обґрунтовує необхідність діагностики та ерадикації H. pylori у людей похилого віку, що характеризуються коморбідністю, наявністю виразкового анамнезу та потребують тривалого лікування НПЗЗ або аспірином.

1.2. Механізми вікових змін слизового бар'єру гастродуоденальної зони

Аналіз стану здоров'я літньої людини заснований на знанні вікових змін органів і систем, які в тій чи іншій мірі характеризуються розвитком дистрофічних, склеротичних процесів і зниженням резервних можливостей організму, що, в свою чергу, призводить до порушення функції та в значній мірі до зниження якості життя. Вивчення патогенезу особливостей функціонування організму пацієнтів похилого та літнього віку (вік 65 років або старше) дозволяє розробити заходи первинної та вторинної профілактики коморбідної патології, з урахуванням, що до 2050 року очікується зростання кількості населення у віці старше 80 років до 17%. Так, у 2017 р. кожен восьмий житель планети був старше 60 років, а за прогнозами, до 2030 р. до цієї вікової групи буде відноситись кожен шостий, а до 2050 р. – кожен п'ятий житель планети [65, 116, 192, 249].

Старіння впливає на всі функції ШКТ: моторну, секреторну, ферментну, абсорбції та дигестії. Основними віковими проявами змін слизового бар'єру ГДЗ є зменшення захисних властивостей СО, процесів мікроциркуляції, порушення шлункової мікробіоти, які підвищують схильність пацієнтів похилого віку до розвитку ерозій шлунка, атрофічного гастриту та виразкової хвороби, а також гастроінтенстинальних побічних ефектів, пов'язаних з прийомом НПЗЗ [198]. Було встановлено, що вік є незалежним фактором, що провокує ШКК, при цьому ризик значно збільшується у осіб віком 65-75 років. Дійсно, частота та смертність від кровотечі помітно вище у пацієнтів літнього віку, особливо у пацієнтів із супутніми захворюваннями [266].

Первинні порушення моторики верхніх відділів ШКТ у пацієнтів похилого віку є наслідком дизрегуляції рухової функції стравоходу, шлунка та ДПК внаслідок вікових змін ентеральної нервової системи та/або структурних змін СОШ. Вторинні порушення моторики виникають внаслідок органічного ураження верхніх відділів ШКТ, в тому числі, НПЗЗ-гастропатії, патофізіологічні механізми яких на сьогодні ще недостатньо вивчені [232].

Наявні літературні дані містять суперечливу інформацію щодо впливу старіння на моторну функцію шлунка. Найбільше дослідження на сьогоднішній день за участю 172 здорових пацієнтів продемонструвало тенденцію до збільшення швидкості спорожнення шлунка в середньому на 6 хв. на кожні 10 років збільшення віку. З віком спостерігається зменшення постпрандіальної перистальтики та скорочувальної сили шлунка. Однак, залишається відкритим питання щодо впливу порушень моторики на збільшенні поширеності фізіологічної анорексії та диспептичних симптомів у літніх людей [211, 224]. За деякими даними, моторика шлунка та тонкої кишки у здорових людей похилого віку (середній вік 81 рік) не відрізнялася від контрольної групи (середній вік 24 роки) та не залежала від статі, індексу маси тіла. Іншим дослідженням, навпаки, доведено зниження постпрандіальної скорочувальної сили шлунка з віком, особливо у пацієнтів, які вели менш активний спосіб життя або в анамнезі були хвороба Паркінсона, цукровий діабет. Одним із механізмів порушення моторної функції є втрата холінергічних ентеральних нейронів на фоні ентеральної нейродегенерації, яка виникає в процесі старіння та активується реактивними молекулами кисню [215, 230].

З віком знижується стимулюючий вплив як парасимпатичного, так і симпатичного відділів вегетативної нервової системи на шлункову секрецію, а також посилюється гальмівний вплив симпатичного відділу на фоні зменшення впливу центральних механізмів регуляції моторики. Дані процеси супроводжуються зниженням секреторної функції СОШ, гальмуванням моторики шлунка. Одночасно відбуваються зміни гастринового обміну, що можливо пов’язано з компенсацією недостатності впливу парасимпатичного відділу нервової системи [29].

У нормальних умовах цілісність шлункової оболонки підтримується захисними механізмами, які включають доепітеліальні, епітеліальні та постепітеліальні компоненти. Передепітеліальний компонент – слиз-бікарбонат-фосфоліпідний бар’єр і є першою лінією захисту СО. Друга лінія захисту представлена епітеліальним бар’єром, що складається з безперервного шару

поверхневих епітеліальних клітин, які генерують і секретують бікарбонат, слиз, фосфоліпіди, пептиди, ПГ та білки теплового шоку. Цілісність клітинного шару епітелію підтримується безперервним оновленням клітин, що здійснюється шляхом проліферації клітин-попередників, яка регулюється факторами росту, ПГ Е2. Постепітеліальний компонент захисту слизової включає мікроциркуляторне кровоносне русло, судини якого вистлані ендотеліальними клітинами, утворюючи ендотеліальний бар'єр. Захист СОШ регулюється також центральною нервовою системою через інервацію n. vagus, гормонами (гастрин, холецистокінін), кортикостероїдами надниркових залоз, факторами росту та цитокінами [160, 241].

Зміни слизового бар'єра СОШ у процесі старіння характеризуються зменшенням секреції слизу та бікарбонату, синтезу ПГ, зниження активності NO-синтази та порушенням інервації [240]. В дослідженні [123] експериментально (n=344) доведано, що синтез ПГ СОШ значно знижується у старих щурів порівняно з молодими, а також старі щури більш чутливі до гострого ураження СОШ, індукованого аспірином.

Погіршення захисних властивостей СОШ та зменшення епітеліальної реституції шлунка у щурів, які старіють, пов'язано з відсутністю гіперемічної реакції на ураження слизової, можливо через зменшення кількості нервових волокон кальцитонін ген-зв'язаного пептиду та зменшення синтезу ПГ при старінні СОШ [123, 172].

Отримані експериментальні дані були підтверджені клінічними спостереженнями, які продемонстрували зменшення концентрації ПГ СОШ, муцину у здорових осіб похилого віку проти молодих людей. Проспективне дослідження секреції шлункової та непарієтальної об'ємної секреції гідрокарбонатів, а також секреції H^+, Na^+, K^+ та Cl^- у 114 здорових людей у широкому віковому діапазоні (18-82 роки) довело, що з віком спостерігається значне зниження шлункової секреції гідрокарбонатів, Na^+, але не секреції H^+, K^+, Cl^-, що сприяє зростанню середньої концентрації H^+ у шлунковому соці та, відповідно, підвищенню шлункової кислотності [101, 189].

Ретельний аналіз літератури останніх років вказує на неоднозначність у результатах і висновках щодо стану секреторної функції шлунка в залежності від віку. Якщо ранні дослідження доводили, що основною причиною зниження секреції кислоти є процес старіння, то після відкриття H. pylori було вказано, що саме бактерія є основною причиною атрофічних змін СОШ. Одночасно показано, що секреція хлористоводневої кислоти не знижується у осіб старечого віку, які не мають атрофічних змін СОШ та не інфіковані H. pylori. Крім того, деякі дослідження свідчать про збільшення секреції хлористоводневої кислоти у літніх людей порівняно з молодими людьми. Отже, зниження секреції кислоти внаслідок старіння зараз вважається результатом зараження H. pylori, а не результатом фізіологічного старіння [93, 95, 259].

Отримані дані щодо зростання експресії ключового фермента синтезу хлористоводневої кислоти H^+-K^+-АТФази в парієтальних клітинах СОШ здорових людей, старших за 60 років у порівнянні з молодими. Так, експресія H^+/K^+ АТФази α-субодиниці мРНК у осіб похилого віку була вищою, ніж у молодих, тоді як експресія білка β-субодиниці була значно вищою у віці ≥80 років. Не було виявлено суттєвої різниці в 24-годинному моніторингу pH стравоходу між особами похилого та молодого віку [263].

На сьогодні недостатньо вивчені механізми регуляції процесів репарації СОШ, особливо в віковому аспекті, а також впливу віку на експресію деяких молекулярних факторів, що беруть участь у процесах загоєння виразкових уражень СОШ. Репарація уражень СОШ – генетично зумовлений процес, який включає запалення, проліферацію клітин, реепітеліалізацію, формування грануляційної тканини, ангіогенез. Активність репаративних можливостей СОШ контролюється експресією TNF-α, ІЛ-17 та факторами росту, а саме епідермального фактору росту, фактору росту тромбоцитів, кератиноцитів, гепатоцитів, трансформуючого фактор росту-β та судинного ендотеліального фактору, які визначають активність ангіогенезу, швидкість і якість якого зменшується з віком [136]. Експериментально встановлено, що експресія маркерів проліферації (KI67 та EGFR) та ангіогенезу (фактор VIII та CD31)

значно зменшувалась (вік щурів: 3 місяці, 6 місяців, 12 місяців, 18 місяців) на 7, 14 та 21 день після індукції виразки шлунка оцтовою кислотою. Це дослідження показало, що сповільнення швидкості загоєння виразки шлунка залежить від віку, процесів проліферації епітеліальних клітин та активності ангіогенезу [119].

Важливою ланкою в патогенезі ушкодження слизового бар'єра ГДЗ у процесі старіння людини є зниження загального та місцевого імунітету, враховуючи, що СОШ є одним з найважливіших імунологічних бар'єрів організму. У осіб похилого віку відзначається зниження функції Т-клітин, вмісту $CD4^+$ лімфоцитів, реактивності Т-лімфоцитів на фоні зростання концентрації фактора некрозу пухлини-α [11].

У хворих похилого віку з супутньою ІХС в основі патогенезу трофічних виразок шлунка лежить атерогенне ураження мезентеріальної артерії, оскільки окрім ураження коронарних артерій спостерігається ушкодження й інших артерій в даній когорті пацієнтів. Слід зазначити, що у хворих на стабільну стенокардію напруги частіше, ніж у пацієнтів без ІХС, виявлялася атрофія СО антрального відділу шлунка, частіше виявляли H. pylori як цитологічним (70%>57,3%), так і гістологічним (84%>73,3%) методами. У 100% випадків хворих на ІХС без порушень та з порушеннями ритму виявлені ознаки ураження СОШ, причому ерозивно-виразкові ураження зустрічаються у 50% хворих на фоні поверхневого гастриту [35, 41].

Проведено дослідження, в якому брали участь 147 хворих на ІХС з ураженням і без ураження ГДЗ, одним із критеріїв виключення якого був інфаркт міокарда давністю менше 1 року. Доведено, що у хворих з поєднаною патологією кардіогемодинамічні показники були вірогідно гіршими, ніж у хворих на ІХС без гастродуоденальної патології. Після проведення ерадикаційної терапії H. pylori було відзначено поліпшення показників внутрішньосерцевої гемодинаміки [52]. Один із чинників маніфестації ІХС розглядається наявність H. pylori, який активізує локальний і системний запальний процес. Останній є джерелом медіаторів запалення і активованих лімфоцитів, які в системному кровотоці можуть взаємодіяти з ендотелієм і атеросклеротичними бляшками, ініціюючи

атерогенні зміни. Однак дані літератури мають суперечливий характер і повідомляють як про сильну позитивну асоціацію між H. pylori та ІХС, так і негативну [190, 202].

Результатами дослідження [145] встановлено, що у H. pylori-позитивних пацієнтів частіше виявлялась артеріальна гіпертензія (p=0,014), визначались більш високі показники систолічного (p=0,043) та діастолічного (p=0,005) артеріального тиску та загального холестерину (p=0,013) на фоні нижчих показників ліпопротеїну холестерину високої щільності (p=0,010) у порівнянні з H. pylori - негативними пацієнтами. Однак дослідниками не було виявлено суттєвих відмінностей між групами за ступенем вираженості коронарного атеросклерозу: оцінка судин (p=0,152) та показник ступеня обтурації судин при ангіографії (p= 0,734).

Отже, H. pylori через запальні та імунологічні механізми може ініціювати розвиток та посилювати атерогенне ураження судин з подальшим розвитком ускладнень ІХС у осіб похилого віку.

1.3. Сучасна цитопротекторна терапія НПЗЗ-гастропатії

Відповідно до сучасних положень, первинна профілактика НПЗЗ-гастропатій включає в себе наступні основні стратегії [61, 138, 165]:

- призначення високоефективних та з високим профілем безпеки НПЗЗ, що не виявляють суттєвого негативного впливу на стан слизового бар'єру ГДЗ (селективні інгібітори ЦОГ-2);
- кислотосупресивна та/або гастропротекторна терапія з метою первинної та вторинної профілактики на фоні прийому неселективних НПЗЗ, що значно зменшує ризик розвитку НПЗЗ-індукованих ушкоджень СО;
- проведення ерадикаційної терапії H. pylori (при її наявності).

Важливими проблемами профілактики ускладнень у пацієнтів із ризиком НПЗЗ-гастропатії є низькі показники профілактичної терапії та недостатній комплаєнс прийому цитопротекторних препаратів пацієнтами. Так, частота

невідповідності призначення цитопротекторів та порушення режиму прийому препаратів становить від 9 до 71%, що в свою чергу сприяє зростанню ризику виникнення кровотечі верхніх відділів ШКТ у 2,5-4 рази у пацієнтів, які отримують НПЗЗ [164, 242].

Згідно з рекомендаціями Американської ревматологічний асоціації (2009), при наявності високого ризику виникнення НПЗЗ-гастропатії рекомендовано призначення селективних інгібіторів ЦОГ-2 в комбінації з ІПП або мізопростолом, при помірному ризику – селективних інгібіторів ЦОГ-2, при низькому ризику – неселективних НПЗЗ. У всіх випадках поєднаного призначення НПЗЗ і аспірину необхідний додатковий профілактичний прийом ІПП у стандартних дозах [165].

При розробці стратегії і тактики лікування хворих з ерозивно-виразковим ураженням ГДЗ, індукованим прийомом НПЗЗ, передбачається використання антисекреторних засобів – ІПП (омепразолу, лансопразолу, пантопразолу, рабепразолу, езомепразолу), блокаторів Н2-рецепторів гістаміну (ранітидину, фамотидину) та препаратів з гастропротекторними ефектами (мізопростол, сукральфат, препарати вісмуту, ребаміпід) [36, 37, 165].

Найважливішим елементом комплексного лікування НПЗЗ-гастропатії і його ускладнень є призначення ІПП, які накопичуються в кислому середовищі канальців парієтальних клітин шлункових залоз, де перетворюються в сульфенамід, який шляхом ковалентного зв'язування з цистеїнових залишками протонної помпи (ферменту H^+/K^+ АТФ-ази) викликають незворотне інгібування продукції хлористоводневої кислоти шлункового соку, ефективність яких залежить від поліморфізму гена, що кодує ізофермент Р450 (CYP450 2C19) [64, 216]. Крім ІПП, CYP2C19 бере участь в метаболізмі ряду ксенобіотиків (варфарин, прогестерон, індометацин), тому важливою проблемою є взаємодія ІПП і клопідогрелю, що пов'язано з пригніченням метаболізму останнього на рівні CYP2C19. Встановлено, що найбільш виражену супресивну дію на клопідогрель виявляє лансопразол, в меншій мірі омепразол і езомепразол, в той час як ефекти рабепразолу і пантопразолу при цьому мінімальні [83, 84, 195]. У

2009 і 2010 роках Федеральне Агенстство США з лікарських і харчових продуктів і Європейське медичне Агентство не рекомендували використовувати клопідогрель спільно з такими препаратами, як омепразол і езомепразол, що пов'язано з конкуренцією останніх за активний центр монооксигенази цитохрому Р450 [113,120].

ІПП зменшують ШКК та диспепсію у пацієнтів, які отримують подвійну антитромбоцитичну терапію аспірином та антагоністом Р2Y12, що являє собою основу терапії для профілактики ішемічних подій у пацієнтів високого ризику після гострого коронарного синдрому та осіб, які перенесли черезшкірне коронарне втручання [252].

ІПП є високоефективними препаратами для профілактики і лікування НПЗЗ-гастропатій у стандартних дозах. Так у пацієнтів, які постійно приймають НПЗЗ, за даними верхньої ендоскопії через 6 місяців лікування ремісія зафіксована у 80-96% хворих на фоні застосування пантопразолу 20 мг і 40 мг відповідно, у 80% - на тлі омепразолу 20 мг на добу. Додаткове застосування ІПП дозволяє зменшити ушкоджуючий вплив НПЗЗ, які індукують наступну за інгібуванням синтезу ПГ кислотну атаку, яка є безпосередньою причиною утворення і поглиблення ерозій і виразок СО ГДЗ [161].

Експериментальним дослідженням на моделі індометацинової гастропатії у групі щурів, яким вводився омепразол кількість функціонуючих клітин зменшилася на 37,8% порівняно з контрольною групою без лікування, у групі з лансопразолом отримані результати практично не відрізнялися від контрольних показників. У групах пантопразолу і рабепразолу встановлено збільшення продукції слизу на 22,5% і 23,7% відповідно. Таким чином, задля стимуляції захисних механізмів при лікуванні НПЗЗ-гастропатії кращим є застосування пантопразолу і рабепразолу [49].

В експерименті вивчався вплив ІПП на перебіг антральних виразок шлунка, індукованих індометацином, і роль аферентних нервів, сприйнятливих до капсаїцину (CSAN), у захисному впливі ІПП на стан СО антрального відділу шлунка. Встановлено, що капсаїцин та мізопростол не впливали на утворення

антральних виразок, але значно зменшували тяжкість виразкоутворення. Противиразковий ефект лансопразолу був у 30 разів сильнішим, ніж омепразолу. Антральні виразки, індуковані індометацином, помітно загострювались у мишей з абляціями CSAN та вірогідно зменшувались під дією ІПП та капсаїцину при попередній обробці антагоністом рецептора капсаїцину (капсазепін/рутеній червоний) та інгібітором синтезу NO (L-NAME). Дане дослідження доводить важливу роль CSAN у захисті СОШ. Одночасно підтверджено, що лансопразол і омепразол здатні запобігати виразкоутворенню, яке індуковане НПЗЗ [216].

Scheiman J. і співавт. [218, 219] опублікували результати РКД VENUS (США, n = 844) і PLUTO (міжнародне, n = 585), метою яких була оцінка ефективності езомепразолу в профілактиці НПЗЗ-гастропатії у пацієнтів високого ризику (вік ≥65 років або виразковий анамнез в межах 5 років) без наявності пептичних виразок, які продовжували приймати неселективні НПЗЗ або інгібітори ЦОГ-2. У дослідженні VENUS встановлено, що частота ерозивно-виразкових уражень СОШ у групі езомепразолу 20 мг протягом 6 місяців складала 5,3% (плацебо – 20,4%), 40 мг езомепразолу – 4,7%, плацебо – 20,4% (p <0,0001). У дослідженні PLUTO значення плацебо становили 12,3%, 40 мг езомепразолу – 4,4% (p=0,007). Об’ємна кількість виразок у пацієнтів, які приймали інгібітори ЦОГ-2 становила 16,5% в групі плацебо, 0,9% - у групі, яким призначали 20 мг езомепразолу (p<0,001) та 4,1% - 40 мг езомепразолу (p=0,002). Обидві ці роботи продемонстрували ефективність ІПП у запобіганні гастроінтестинальних ушкоджень при тривалому використанні неселективних НПЗЗ та інгібіторів ЦОГ-2 в популяції високого ризику.

Тривале застосування ІПП індукує виснаження захисного кислотнопептичного бар’єру, що може провокувати синдром надлишкового бактеріального росту, підвищувати ризик розвитку кишкових інфекцій, синдрому мальабсорбції ціанокобаламіну, заліза, магнію, кальцію з подальшим їх дефіцитом. Як наслідок, розвивається порушення балансу між про- та протизапальними цитокінами, розвиток нітрозо-оксидативного стресу і деградації протективних білків слизу з подальшою деструкцією слизового

бар'єру. Отже, спостерігається порушення резистентності і зниження процесів регенерації СО ГДЗ [21, 121]. За одночасного прийому ІПП з НПЗЗ можливий розвиток спонтанного бактеріального перитоніту у хворих на цироз печінки за рахунок порушення мікробіоценозу кишечника [126, 212].

Прийом ІПП збільшує ризик розвитку гострого інтерстиціального нефриту та хронічної хвороби нирок. До того ж дозування ІПП двічі на добу (HR, 1,46; 95% ДІ, 1,28-1,67) було пов'язане з більш високим ризиком, ніж дозування один раз на добу (HR, 1,15; 95% ДІ, 1,09-1,21). ІПП збільшують ризик розвитку деменції у хворих похилого віку. У пацієнтів, які регулярно отримували ІПП (n=2950; середній вік – 83,8±5,4 років), був значно підвищений ризик виникнення деменції порівняно з пацієнтами, які не отримували ІПП (n=70729; середній вік – 83,0±5,6 років) (коефіцієнт небезпеки, 1,44 [95% ДІ, 1,36-1,52]; P <0,001). Механізми розвитку деменції ґрунтуються на властивості ІПП підвищувати рівень β-амілоїду в мозку [128, 168].

Актуальною проблемою також залишається розвиток остеопорозу у пацієнтів похилого віку під дією ІПП, що доведено одним із австралійських досліджень, в яке було включено 4432 учасників (1921-26 р.н.). Метою зазначеного було вивчити вплив дози та діючої речовини ІПП на подальше застосування ліків від остеопорозу та переломів у жінок похилого віку в Австралії. Застосування ІПП було пов'язане з підвищеним ризиком подальшого використання ліків від остеопорозу (HR= 1,28; 95% ДІ = 1,13-1,44) та подальшим переломом (HR = 1,29, ДІ = 1,08-1,55). В залежності від діючої речовини встановлена залежність ризику остеопорозу і переломів кісток. Так, ризик остеопорозу зростав на фоні прийому рабепразолу (HR = 1,51, ДІ = 1,08-2,10) та езомепразолу (HR = 1,48, ДІ = 1,17-1,88). На тлі прийому рабепразолу спостерігається підвищення ризику переломів (HR = 2,06, ДІ = 1,37-3,10). Дане дослідження обґрунтовує доцільність оцінки користі/ризику, особливо для езомепразолу та рабепразолу, оскільки остеопороз та перелом у цій когорті літніх жінок збільшилися після призначення ІПП [250].

Мізопростол – синтетичний аналог ПГ E_1, який збільшує утворення захисного слизу і гідрокарбонату, сприяє посиленню микроциркуляції в СОШ, прискорює загоєння ерозивно-виразкових ушкоджень ГДЗ за рахунок безпосереднього впливу на парієтальні клітини шлунка, що викликає пригнічення базальної, нічної, стимульованої секреції хлористоводневої кислоти [138, 221].

Кокранівський огляд (1966-2002), метою якого була оцінка ефективності мізопростолу, антагоністів Н2-рецепторів або ІПП для профілактики НПЗЗ-гастропатії та включав 40 РКД, довів високу ефективність мізопростолу в дозі 800 мкг/добу, який значно знижував ризик виникнення ендоскопічних виразок шлунка (RR=0,17, і RR=0,39 відповідно, p=0,0055), викликав діарею у всіх дозах, хоча значно більше при 800 мкг/добу, ніж 400 мкг/добу (p= 0,0012) та був єдиним документально підтвердженим профілактичним засобом для зменшення виразкових уражень. Стандартні дози антагоністів Н2-рецепторів були ефективними при зниженні ризику розвитку ендоскопічної дуоденальної виразки (RR = 0,36; 95% ДІ: 0,18-0,74), але не виразки шлунка (RR = 0,73; 95% ДІ: 0,50-1,09). Антагоністи Н2-рецепторів та подвійні дози ІПП були ефективними при зниженні ризику виникнення ендоскопічних виразки ДПК та шлунка (RR = 0,44; 95% ДІ: 0,26-0,74 і RR = 0,40; 95% ДІ; 0,32-0,51 відповідно при виразці шлунка) і більш краща переносимість, ніж мізопростолу [9, 61].

Незначна кількість досліджень присвячена вивченню впливу мізопростолу на пов’язані з АСК ушкодження СО ГДЗ, враховуючи значно менш виражені ульцерогенні ефекти АСК у низьких дозах порівняно з класичними НПЗЗ у повній дозі. В ендоскопічному дослідженні мізопростол 100 мкг/добу сприяв значно меншому розвитку ерозій у здорових добровольців, які приймали АСК у дозі 300 мг на добу. Крім того, показано, що мізопростол перевершує плацебо для запобігання рецидиву виразки шлунка серед пацієнтів з анамнезом виразки шлунка, які отримували низьку дозу АСК та іншого НПЗЗ [243].

Однак застосування мізопростолу в клінічній практиці обмежене, що пов’язано з наявністю широкого спектру побічних ефектів (біль в животі,

метеоризм, нудота, блювота, діарея, закреп, дисменорея, поліменорея, менорагія, метрорагія, системна вазоплегія), частота яких досягає 25% [62].

Одним із детально вивчених цитопротекторів є ребаміпід, який стимулює секрецію протективного слизу в клітинах СО ГДЗ на 160%, синтез гідрокарбонатів та глікопротеїнів слизу, утримує градієнт pH слизового бар'єра ГДЗ, стимулює продукцію ПГ Е2, виявляє протизапальні ефект за рахунок пригнічення активності нейтрофілів, синтезу прозапальних інтерлейкінів, поліпшує мікроциркуляцію, що сприяє підвищенню резистентності слизового бар'єра при гострому і хронічному ушкодженні СОШ [51, 53, 69, 157].

Результати мета-аналізу за участю 2170 осіб (1224 ребаміпід, 946 плацебо/контроль), у яких буди діагностована органічна диспепсія (виразкова хвороба, рефлюкс-езофагіт або гастропатія, викликана НПЗЗ), доводять значне поліпшення симптомів диспепсії при застосуванні ребаміпіду порівняно з плацебо/контролем (RR 0,77, 95% ДІ = 0,64–0,93; SMD −0,46, 95% ДІ = −0,83 до − 0,09), що підтверджує ефективність ребаміпіду при органічній диспепсії, викликаній патологією верхніх відділів ШКТ [140].

Метою іншого дослідження стало вивчення ефективності та безпеки ребаміпіду задля профілактики та лікування гастроентеропатії, спричиненої НПЗЗ. Авторами проведений пошук даних в базах PubMed, Embase, Web of Science, Google Scholar, Кокрайнівських оглядів, Biology Medicine Disc до грудня 2011 року. За результатами пошуку було виявлено 338 цитат та 15 результатів рандомізованих клінічних досліджень (965 хворих). Доведено, що ребаміпід впливає краще, ніж плацебо, на показники ушкодження слизового бар'єру, спричиненого НПЗЗ. Окремі дослідження показали, що ребаміпід дорівнює або не перевершує традиційні стратегії (включаючи ІПП, Н2-гістаміноблокаторів та лікування мізопростолом). Особливо, ребаміпід виявив сприятливий ефект проти ураження тонкої кишки (загальний RR=2,70, 95% ДІ = 1,02–7,16, P = 0,045) порівняно з групою плацебо. Середня частота побічних явищ становила близько 36,1% (0–70,0%), але жодних серйозних подій не зафіксовано [262].

Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження вперше довело, що ребаміпід значно пригнічував ураження СОШ, спричинене прийомом лише АСК у низьких дозах або АСК у низьких дозах плюс клопідогрель у порівнянні з плацебо у здорових осіб [246].

Призначення АСК у низьких дозах, окрім ураження шлунка, сприяє розвитку НПЗЗ-ентеропатії, що спонукало до проведення багатоцентрового, рандомізованого, подвійного сліпого, плацебо-контрольованого дослідження для оцінки ефективності високої дози ребаміпіду в лікуванні ентеропатії середнього та важкого ступеня, індукованої низькими дозами АСК. В дослідження включено 38 пацієнтів, серед яких ребаміпід призначався 25 хворим, плацебо отримували 13 хворих. Після 8 тижнів лікування потрійною дозою ребаміпіду зменшилась кількість ерозій слизової тонкої кишки ($p = 0,046$), швидкість повного загоєння СО у групі ребаміпіду склала 32%, у групі плацебо – 7,7%, значно зменшилась тяжкість ураження кишечника, оцінена за оцінкою Льюїса ($p = 0,02$). Результати цього дослідження довели позитивний ефект призначення ребаміпіду у високих дозах хворим з середнім і тяжкими ступенем НПЗЗ-ентеропатії [258].

Ребаміпід в дозі 300 мг/добу значно ефективніше збільшує швидкість зменшення клінічних проявів та покращує якість епітелізації ерозій у шлунка, ніж сукральфат (3 г/добу) через 8 тиж прийому, що доведено в дослідженні China-STARS, в якому приймало участь 453 пацієнта з ендоскопічно підтвердженим ерозивним гастритом [110].

Сукральфат (алюмінієва сіль октасульфату сахарози) утворює адгезивний комплекс на уражених ділянках ГДЗ, захищаючи СО і сприяючи загоєнню, пригнічує активність пепсину в шлунковому соці, абсорбує жовчні кислоти і збільшує опірність СОШ, підвищує синтез ПГ у СОШ, що визначає його високу репараційну активність. Сукральфат виявився ефективним у лікуванні ерозивно-виразкових уражень ГДЗ, асоційованих з НПЗЗ, але не є ефективним у лікуванні або профілактиці НПЗЗ-гастропатії та його використання не рекомендується через наявність значно кращих альтернатив [84, 179].

На сьогоднішній день застосування антацидів і альгінатів доцільне лише при невиразковій диспепсії, асоційованій з прийомом НПЗЗ, профілактична та / або лікувальна ефективність яких значно поступається за ефективністю кислотосупресивної терапії [48].

Одним з напрямків цитопротекторної терапії є застосування поліфенолів – вторинних метаболітів лікарських рослин з потенційними протизапальними, протираковими, протиалергічними, антимікробними та антиоксидантними властивостями, до яких відноситься екстракт Artemisia asiatica Nakai (Asteraceae) з активним метаболітом еупатіліном (5,7-дигідрокси-3',4',6-триметоксифлавон), синтетичним похідним якого є 7-карбоксиметилокси-3',4',5-триметоксиавон (DA-6034) [137].

Експериментальним дослідженням, метою якого було вивчення впливу еупатіліну на показники ураження СОШ під дією напроксену, були доведені його антиоксидантні властивості, що підтверджувалось зниженням вмісту малонового діальдегіду, активності мієлопероксидази на фоні цитопротективного ефекту за рахунок збільшення концентрації ПГ Е2 та глутатіону ($p<0,05$) у СОШ [193].

Антиоксидантні властивості еупатіліну вивчались науковцями [207], які довели властивість еупатіліну захищати вільні жирні кислоти та холестерин від окислювальної деградації шляхом знешкодження ліпопероксильних радикалів за рахунок відновлення співвідношення фосфоліпідів/холестерину, зниження рівня олеїнової та пальмітинової кислот на фоні зростання концентрації стеаринової кислоти, інгібування ліпогенезу de novo. Результати даного дослідження підтверджують роль еупатіліну як антиоксиданта для лікування та профілактики розладів, що викликані окисним ушкодження ліпідів мембрани.

Вестерн-блоттінг показав, що еупатілін значно підвищує рівень білків теплового шоку, послаблює активність iNOS, каспази-3 через 6 годин після ішемії, що доводить протизапальні та антиапоптичні властивості еупатіліну [170]. В іншому дослідженні, метою якого було дослідити вплив різних представників виду Artemisia на показники рівня NO, продукованого

макрофагами та активності ЦОГ-2, встановлений дозозалежний пригнічуючий вплив на активність синтезу NO та ПГ Е2 шляхом редукції експресії iNOS та ЦОГ2 [261]. Вазодилатуючий ефект еупатіліну вивчений на моделі кровонаповнення кавернозних тіл кроликів та основних механізмів активності гладких м'язів кавернозного тіла. Еупатілін ефективно дозозалежно послаблював індукований фенілефрином тонус кавернозних тіл, причому видалення ендотелію або дія індометацину не впливали на релаксаційний ефект еупатіліну. Автори доводять, що індуковане еупатіліном розслаблення клітин відбувається за допомогою NO-незалежних шляхів та частково були зумовлені активацією кальцієвих каналів та інгібуванням RhoA / Rho-кінази [99].

Протизапальні ефекти еупатіліну та джейсеозидину доведені на багатьох експериментальних моделях та ґрунтуються на їх властивості пригнічувати експресію ЦОГ-2 та активацію NF-κB на фоні зниження вмісту TNF-α, ІЛ-1β та ПГ Е2 шляхом регуляції фосфорилювання та деградації ІκBα через Akt/IKK (α / β) шлях [137, 185, 231]. Метою дослідження [155] було дослідити вплив DA-6034 (синтетичний аналог еупатіліну) на взаємодію між активністю кінази ІκВ (IKK) та HSP90 і активацією сигнального шляху NF-κB у шлунку людини на моделі епітеліальних клітин СОШ, оброблених DA-6034 та H. pylori. Авторами встановлено, що еупатілін суттєво пригнічував активацію NF-κB та регулював експресію ІЛ-8 та хемоаттрактантного білка-моноцитів у клітинах, інфікованих H. pylori. Отримані результати дозволяють припустити, що еупатілін виявляє протизапальну активність у клітинах шлункового епітелію, інфікованих H. pylori, шляхом сприяння дисоціації комплексу IKK-γ-Hsp90 та пригнічення активності NF-κB.

АГБТ перед тривалим призначенням кислотосупресивних препаратів сприяє попередженню розвитку атрофічного гастриту, міграції H. pylori з антрального відділу в тіло шлунка, де може спостерігатися висока ступінь колонізації мікроорганізму. В той же час, тільки ерадикації H. pylori недостатньо для профілактики НПЗЗ-гастропатії, але пацієнтам, які вперше приймають НПЗЗ, перед початком їх курсу, АГБТ може запобігти розвитку ускладнень [222, 234].

Метою РКД (32 пацієнта) була оцінка ролі ерадикації H. pylori у первинній профілактиці НПЗЗ-гастропатії до початку тривалого лікування середньою дозою АСК (300 мг). У цьому дослідженні успішна ерадикація H. pylori довела протективний ефект АГБТ на СОШ при подальшому спостереженні протягом 4 місяців. Отримані результати підтверджувались показниками модифікованої шкали Lanzascore, які значно збільшились у групі плацебо (0,69±0,87 проти 2,25±1,3; p<0,0001) і не змінилися у групі АГБТ після тривалого прийому АСК у середніх дозах (0,43±0,72 проти 0,75±0,93, p>0,05) [174]. В іншому РКД [144] оцінювалась роль ерадикації H. pylori в порівнянні з тривалим прийомом ІПП як стратегії вторинної профілактики ускладнень на фоні прийому АСК в низьких дозах у пацієнтів, які були H. pylori-позитивними та перенесли кровотечі з верхніх відділів ШКТ. Після 6-місячного спостереження вірогідність повторних кровотеч була нижче у групі пацієнтів, яким проводили АГБТ (1,9% у групі ерадикації проти 0,9% у групі ІПП; абсолютна різниця 1%; 95% ДІ: 1,9% -3,9%). Так, пацієнти, які приймали АСК (≤160 мг / добу) з наявністю виразкової кровотечі, були розподілені на 3 групи: I група (n = 249) H. pylori-позитивні пацієнти, яким проводилась АГБТ; II група (n = 118) включала H. pylori-негативних пацієнтів, які отримували кишковорозчинну форму АСК; III група (n = 537) – пацієнти, які не мали в анамнезі виразкових ушкоджень. Основною кінцевою точкою дослідження було виникнення виразкової кровотечі при застосуванні АСК протягом 5048 пацієнт-років. За результатами цього РКД встановлено, що частота виразкової кровотечі (на 100 пацієнт-років) у групі хворих, яким призначалась АГБТ, складала 0,97 (95% ДІ; 0,53-1,80) та суттєво не відрізнялася III групи пацієнтів (0,66; 95% ДІ; 0,38-0,99). H. pylori-негативна когорта обстежених мала високу частоту повторних кровотеч (5,22; 95% ДІ, 3,04-8,96). Отже, частота повторної кровотечі при тривалому застосуванні АСК є низькою після ерадикації H. pylori. Діагностика H. pylori повинна проводитись пацієнтам, які тривалий час приймають АСК високого ризику та потребують різних гастропротекторних стратегій [91, 159].

Дослідження HEAT (Helicobacter Eradication Aspirin Trial), яке проводиться в теперішній час, може надати якісні докази ролі ерадикації інфекції H. pylori у первинній профілактиці НПЗЗ-гастропатії у хворих, що приймають низькі дози АСК [111].

Таким чином, у більшості випадків серйозних ускладнень, пов'язаних з прийомом НПЗЗ, патологія виникає в осіб, котрі мають до цього схильність. Небезпека розвитку ускладнень з боку ШКТ та серцево-судинної системи, які можуть загрожувати життю, набагато вища у пацієнтів за наявності певних чинників ризику, тому їх виявлення та врахування мають важливе значення при плануванні раціональної профілактики. Призначення НПЗЗ повинно бути індивідуалізованим та орієнтованим на численні фактори (наприклад, фізіологічні вікові зміни, супутні захворювання та ко-терапії), які роблять людей похилого віку неоднорідною та складною групою для лікування. Взаємовплив на появу і прогресування симптомів захворювань серцево-судинної і травної систем не тільки створює певні діагностичні труднощі, а й диктує необхідність пошуку оптимізації методів діагностики і лікування хворих з коморбідних перебігом ІХС та захворюваннями ШКТ.

З метою лікування небажаних побічних ефектів НПЗЗ розроблені різноманітні схеми первинної та вторинної профілактики цих ускладнень, а саме парантеральне введення та застосування найменш токсичних представників НПЗЗ, розробка кишковорозчинних форм, комбінація НПЗЗ з антисекреторними, антацидними, гастропротекторними препаратами, ерадикація H. pylori, тощо. Одним із можливих шляхів лікування НПЗЗ-гастропатії у хворих похилого віку та супутньою ІХС є використання сучасних гастропротекторів, які за своєю ефективністю не поступаються ІПП, мізопростолу та мають високий профіль безпеки.

Таким чином, незважаючи на існуючі підходи до застосування цитопротекторної терапії в профілактиці НПЗЗ-гастропатій недостатньо вивчені аспекти призначення її особам похилого і старечого віку. Саме ці пацієнти є найбільш вразливими при проведенні лікування АСК, клопідогрелем, що

найбільш виражено при застосуванні їх комбінації. У дисертаційній роботі передбачено саме вивчення патогенетичних механізмів ураження при НПЗЗ та обгрунтування застосування еупатіліну як цитопротекторного засобу рослинного походження, що дозволить підвищити ефективність лікування хворих на НПЗЗ-гастропатію похилого та старечого віку із супутньою ІХС, враховуючи доведений виражений профіль безпеки.

РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Характеристика об’єктів і дизайну дослідження

Під спостереженням знаходилось 125 хворих, які перебували на лікуванні в гастроентерологічному відділенні КП «Полтавський обласний клінічний госпіталь для ветеранів війни Полтавської обласної ради» за період з 2016 р. по 2019 р., із них 9 (7,2%) жінок та 116 (92,8%) чоловіків, середній вік хворих становив 71,5±6,2 років.

Критерії включення у дослідження:

- пацієнти чоловічої та жіночої статі, віком старше 65 років;
- ендоскопічно діагностована НПЗЗ-гастропатія;
- наявність стабільної ІХС І-ІІ ФК в анамнезі;
- прийом АСК 75-100 мг на добу та/або інших НПЗЗ (диклофенак натрію, мелоксикам, німесулід) у середньотерапевтичних дозах більше 1 місяця;
- підписана форма інформованої згоди;
- відсутність протипоказів до прийому компонентів лікувальних комплексів

Критерії виключення:

- гострий коронарний синдром протягом 1 року до включення в дослідження;
- серцева недостатність середнього і тяжкого ступеню за New York Heart Association [NYHA] III-IV клас;
- гостре порушення мозкового кровообігу протягом 1 року до включення в дослідження;
- будь-які абдомінальні хірургічні втручання в анамнезі протягом останнього року;
- наявність алергії / непереносимості будь-якого з компонентів лікарських препаратів, що використовуються в лікуванні;
- вживання наркотиків, алкоголізм, психічні захворювання;

– наявність гострих і хронічних інфекцій, у тому числі і кишкових, протягом останніх 6 місяців.
– наявність онкологічних захворювань в анамнезі, у тому числі і гемобластози,
– значущі порушення показників лабораторних аналізів, що можуть вплинути на результати дослідження:
– відмова пацієнтів приймати участь у дослідженні.

Усім хворим проводили загальноклінічне обстеження, яке включало визначення інтенсивності епігастрального болю та диспепсичного синдрому за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) від 0 до 5 балів, оцінку анамнестичних даних та фізикальних методів обстеження. Дизайн клінічного спостереження наведений в табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Дизайн клінічного спостереження

Процедури	**Візит 1** **0 день**	**Візит 2** **14 днів**	**Візит 3** **45 днів**
Підписання форми інформованої згоди	**x**		
Оцінка критеріїв включення / виключення	**x**		
Демографічні дані	**x**		
Антропометричні дані (зріст, вага, обсяг талії)	**x**		
Супутні захворювання / медикаментозна терапія	**x**		
Фізикальне обстеження	**x**	**x**	**x**
Оцінка ступеня тяжкості диспепсії (ВАШ)	**x**	**x**	**x**
Оцінка ступеня тяжкості епігастрального болю (ВАШ)	**x**	**x**	**x**

Взяття сироватки крові для біохімічних досліджень	**х**	**х**	**х**
Верхня ендоскопія з взяттям біоптатів	**х**		**х**
Морфологічні дослідження біоптатів	**х**		**х**
H. pylori-статус	**х**		**х**
Рекомендації з лікування НПЗЗ-гастропатії	**х**		
Оцінка переносимості / наявності побічних явищ лікарської терапії	**х**	**х**	**х**

Діагноз НПЗЗ-гастропатія встановлювався при наявності ендоскопічно виявлених ерозивно-виразкових уражень ГДЗ на фоні прийому НПЗЗ >1 міс [165].

Діагноз стабільної ІХС встановлювався на підставі скарг на наявність типових проявів больового синдрому, анамнестичних даних функціональних методів обстеження, даних амбулаторних карт пацієнтів. Верифікацію і встановлення діагнозу ІХС проводили у відповідності до уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця» (Наказ МОЗ України від 2 березня 2016 р. № 152). [57]. Тривалість ІХС склала 14,1±5,29 років.

Усі дослідження проводилися з урахуванням міжнародних та вітчизняних директивних документів з дотриманням основних положень клінічної практики, Гельсінської декларації прав людини (1964-2000), Токійської декларації Всесвітньої медичної асоціації, рекомендацій Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, дозвіл (протокол № 142 від 04.10.2016) та схвалення (протокол №89 від 26.02.2020) комісії з питань етики та біоетики УМСА.

Усі пацієнти були ознайомлені із метою і процедурами дослідження, отримали вичерпні відповіді на поставлені запитання, після ознайомлення з формою інформованої згоди, що затверджена комісією з питань етики та

біоетики УМСА, та власноруч перед початком досліджень давали письмову згоду на проведення досліджень.

Залежно від H. pylori-статусу хворі були розподілені на дві групи:

- I група (n=82) – хворі на НПЗЗ-гастропатію похилого віку з супутньою ІХС, неасоційованою з H. pylori;
- II група (n=43) – хворі на НПЗЗ-гастропатію похилого віку з супутньою ІХС, асоційованою з H. pylori.

Групу практично здорових склали 18 осіб віком 45-60 років, із них 10 (55,5%) чоловіків та 8 (44,5%) жінок.

В залежності від призначених лікувальних комплексів хворі були розподілялись на підгрупи:

- I-А (n=44) – хворі на НПЗЗ-гастропатію, неасоційовану з H. pylori, похилого віку з супутньою ІХС, яким призначали пантопразол у дозі 40 мг на добу – 10 днів, потім 20 мг 1 раз на добу – 18 днів;
- I-Б (n=38) – хворі на НПЗЗ-гастропатію, неасоційовану з H. pylori, похилого віку з супутньою ІХС, які на фоні базисної терапії (пантопразол у дозі 40 мг на добу – 10 днів, потім 20 мг 1 раз на добу – 18 днів) додатково приймали еупатілін 60 мг по 1 табл. 3 рази на добу за 20-30 хв. до їжі тривалістю 28 днів;
- II-А (n=23) – хворі на НПЗЗ-гастропатію, асоційовану з H. pylori, похилого віку з супутньою ІХС, які отримувала АГБТ, згідно з рекомендаціями Маастрихт-V: пантопразол 40 мг, амоксицилін 1,0 г, метронідазол 0,5 г двічі на день – 10 днів (базисна терапія) (Malfertheiner P, 2017), потім пантопразол 20 мг на добу – 18 днів.
- II-Б (n=20) – хворі на НПЗЗ-гастропатію, асоційовану з H. pylori, похилого віку з супутньою ІХС, які отримували лікувальний комплекс, аналогічний II-А підгрупі, додатково приймали еупатілін 60 мг по 1 табл. 3 рази на добу за 20-30 хв. до їжі 28 днів.

Хворим I-Б та II-Б груп в якості цитопротекторної терапії призначали екстракт етанолу зі східної трави Artemisiae asiatica Nakai – природний

цитопротектор за рахунок наявності в його складі еупатіліну, який через інгібування утворення активних форм кисню і модуляцію кінази p38 і NF-KB-залежних шляхів пригнічує утворення і вивільнення медіаторів запалення в СОШ, активує продукцію простагландинів і слизу [153, 210].

1 таблетка препарату Стилен (виробництво Донг-А СТ Ко., Лтд., Республіка Корея) містить 60 мг екстракту листя полину Artemisiae Argyi, м'який (20:1), що містить 0,48-1,44 мг еупатіліну та 0,15-0,45 мг джейсеозидину, екстрагент етанол 95 %; (реєстраційне посвідчення: UA/15426/01/01; наказ МОЗ №1267 від 22.11.2016; термін дії реєстраційного посвідчення: з 22.11.2016 по 22.11.2021.).

За даними анамнезу, у хворих обох груп гіпертонічна хвороба встановлена у 92 (73,6%) обстежених, деформуючий остеоартроз колінних суглобів – у 80 (64%), остеохондроз різних відділів хребта – у 83 (84,0%), хронічний некалькульозний холецистит – у 112 (89,6%), жовчнокам'яна хвороба – у 10 (8,0%) пацієнтів.

Всі пацієнти отримували базисну терапію ІХС з включенням нітратів за необхідності, β-адреноблокаторів та/або блокаторів кальцієвих каналів, статинів, антиагрегантів [57].

Первинною точкою оцінки ефективності лікувальних комплексів була частота і тяжкість ерозивно-виразкових уражень ГДЗ, яка визначалася ендоскопічно після завершення лікування.

Вторинними точками були інтенсивність диспепсичних симптомів, тяжкість епігастральною болю за ВАШ від 0 до 5 балів, відсоток ерадикації H. pylori, гістоморфологічні зміни СОШ, біохімічні маркери стану слизового бар'єра, активності оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції.

Протягом всього дослідження оцінювали частоту і характер побічних ефектів, до яких відносили появу/посилення симптомів диспепсії, інтенсивний епігастральний біль вище 4 балів за ВАШ тривалістю понад 3 дні, індивідуальну непереносимість препаратів.

2.2. Біохімічні методи дослідження

Стан слизового бар'єру ГДЗ оцінювали за вмістом вуглеводвмісних біополімерів: NANA та фукопротеїдів у сироватці крові.

Концентрацію NANA у сироватці крові визначали за методом Гесса, принцип якого полягає у тому, що у результаті гідролізу безбілкового фільтрату сироватки крові зі складу сіалоглікопротеїнів вивілнюються сіалові кислоти, які з розчином оцтово-сульфатного реактиву дають кольорову реакцію, екстинкцію якої колориметрують в кюветах з товщиною шару 10 мм при зеленому світлофільтрі (500–600 нм) проти холостої проби [39].

В основі визначення фукопротеїдів у сироватці крові лежить утворення забарвленого похідного внаслідок реакції метилпентоз із сульфгідрильними групами при їх нагріванні із сірчаною кислотою [39].

Ступінь активності оксидативного стресу визначали за концентрацією ТБК-активних продуктів (мкмоль/л), в основі визначення якого лежить реакція альдегідів із 2-тіобарбітуровою кислотою, що у процесі нагрівання утворює триметиновий комплекс з наступним фотоколориметричним визначенням (максимум світлопоглинання становить 532 нм) [5, 58].

Антиоксидатний захист оцінювали за активністю каталази у сироватці крові, яку визначали за кількістю пероксиду водню, що розклався під дією ферменту в реакції з молібденовокислим амонієм при максимальному світлопоглинанні при довжині хвилі 410 нм. Активність каталази виражали в умовних одиницях каталітичної активності (УО/л) [30].

Показники активності NOS та концентрації пероксинітриту у сироватці крові хворих у динаміці лікування визначали за вмістом пероксинітритів та активності eNOS, iNOS із використанням реактиву Грісса-Ілосвая.

Загальну активність NOS визначали за концентрацією пероксинітриту після інкубації плазми крові протягом 30 хв в інкубаційному розчині (2,5 мл 0,1 М трисбуфера, 0,3 мл 320 мМ водного розчину L-аргініну і 0,1 мл 1 мМ розчину НАДФГ). Реакцію зупиняли додаванням 0,02 мл 0,02% натрію азида, після чого

брали 0,2 мл розчину для оцінки кінцевої концентрації нітриту. Загальну активність NOS обчислювали за формулою:

NOS = (A2-A1)x2057 / N (мкмоль/г·хв),

де А2 – концентрація нітриту після зупинки реакції, А1 – концентрація $NOOO^-$ до початку реакції з натрієм азиду, N – концентрація білка, визначена біуретовим методом, г/л.

Концентрацію нітрит-аніонів виражали в мікромолях на 1 літр (мкмоль/л), активність NOS – у мікромолях на 1 грам за 1 хвилину (мкмоль/г·хв) [75].

2.3. Інструментальні та морфологічні методи дослідження

З метою встановлення діагнозу НПЗП-гастропатії та оцінки динаміки лікування всім пацієнтам проводилась верхня ендоскопія з використанням апарату „GIF-E3" компанії "Olympus" (Японія) на початку лікування та через 45 днів.

Проводилась оцінка ендоскопічних ознак НПЗЗ-гастропатії (наявність гіперемії, набряку, ерозивно-виразкових дефектів). Виразка при ендоскопії визначалася як дефект СОШ діаметром 3 мм і більше, ерозії – поверхневі дефекти слизової менше 3 мм в діаметрі, внутрішньослизові крововиливи – геморагічні ураження без поверхневих дефектів слизової [165].

Ступінь тяжкості ерозивно-виразкових уражень СОШ оцінювали ендоскопічно з використанням модифікованої шкали Lanzascore [166], яка ґрунтується на визначенні кількості та розповсюдженості ерозій та наявності виразок в СОШ при прийомі НПЗЗ та включає наступні показники тяжкості: 1 ступінь – ураження СО з виявленням до 2 ерозій в одному відділі шлунка (антрум, тіло, субкардіальний відділ), 2 ступінь – наявність від 3 до 10 ерозій в одному відділі, 3 ступінь – понад 10 ерозій в одному відділі, 4 ступінь – наявність понад 10 ерозій у двох відділах ГДЗ, 5 ступінь – виявлення виразки шлунка або ДПК.

Під час верхньої ендоскопії виконували взяття 5 біоптатів (3 – з антруму і 2 – з тіла шлунка) СОШ із наступним гістологічним дослідженням. При

гістологічному дослідженні біоптатів з передньої та задньої стінок, антрального відділу та тіла шлунка визначали ступінь запальної інфільтрації, наявність і ступінь атрофії, кишкової метаплазії в СОШ. Патологічні зміни оцінювали напівкількісним методом за ВАШ у відповідності до Сіднейської класифікації Х'юстонського перегляду (1996) від 0 (відсутніть змін) до 3 (виражені зміни) балів [23, 27; 32, 108]. У кожному біоптаті оцінювали по 10 правильно орієнтованих залоз, визначали кількість з ознаками атрофії з наступним визначенням середнього відсотку атрофії і переведенням в бали. Ступінь атрофії вважали легким при втраті менше 30% залоз, помірним – 30-60 %, тяжким – понад 60 % залоз. За норму вважали наявність в СОШ не більше 2–5 лімфоцитів або 2–3 моноцитів в 1 полі зору при 200-кратному збільшенні мікроскопа, а наявність хоча б однієї плазматичної клітини підтверджувало наявність запального процесу.

Після фіксації у 10% розчині нейтрального формаліну промаркованих шматочків слизової з кожної зони, морфологічні дослідження проведені шляхом отримання серійних парафінових зрізів, товщиною 4 мкм (MicromHM 325), які фарбували гематоксиліном та еозином. Вивчення отриманих препаратів виконувалось за допомогою світлового мікроскопу LeicaDM500 (Leica Microsystems, Швейцарія) з максимальним збільшенням х200.

2.4. Імунохроматографічний тест

H. pylori виявляли за допомогою швидкого тесту для якісного визначення антигену H. pylori у фекаліях (Cito test H. pylori Ag, компанія «Фармаско», Україна), чутливість (94-96%) та специфічність (96-98%) якого наближається до уреазного дихального тесту, та має значні переваги: простота, неінвазивність, швидкість отримання результатів, застосовується для оцінки ефективності ерадикації H. pylori [8].

2.5 Методи математико-статистичного аналізу

Отримані дані клінічних, біохімічних, інструментальних і морфологічних методів дослідження обробляли методом варіаційної статистики. Кількість пацієнтів, включених в дослідження, відповідало вимогам статистичного аналізу, його методів, що застосовувались задля обробки даних, завданням дослідження, параметрам статистичної обробки, яка була з використанням GraphPad Prism версії 5.00 (GraphPad Software, Inc). Статистична обробка показників проводилась на персональному комп'ютері Pentium 4 з використанням таблиць Excel Microsoft Office – 2000 (США). При нормальному розподілі даних результати представлені у вигляді середніх арифметичних величин (M) та їх похибки (m). Для порівняння досліджуваних показників використовували парний t-критерій Ст'юдента та U-критерію Манна-Уітні. Для оцінки непараметричних результатів досліджень застосовували критерій узгодженості Пірсона («хі-квадрат» Пірсона).

Для зіставлення двох вибірок по частоті досліджуваних показників визначали φ-критерій Фішера, який дозволяє оцінити достовірність відмінностей між процентними частками двох вибірок. Задля оцінки взаємозв'язку досліджуваних показників використовували кореляційний аналіз з розрахунком r-коефіцієнта лінійної кореляції за Пірсоном. Статистично достовірними вважали відмінності при $p<0,05$.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ, ЕНДОСКОПІЧНІ ТА МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ НПЗЗ-ГАСТРОПАТІЇ У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ З СУПУТНЬОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

3.1 Особливості клінічного перебігу НПЗЗ-гастропатії у хворих похилого віку з супутньою ІХС

Клінічна симптоматика НПЗЗ-гастропатії характеризується малосимптомністю та «стертістю» і залежить від багатьох чинників. Значний вклад в клінічній перебіг захворювання вносить інфікування H. pylori. Нами було проведено оцінку особливостей клінічної симптоматики НПЗЗ-гастропатії у хворих похилого віку з супутньою ІХС залежно від H. pylori-статусу (табл. 3.1).

Пацієнти обох груп виявляли скарги на наявність дискомфорту у животі, відчуття тяжкості, порушення апетиту. У пацієнтів I групи з H. pylori-негативним статусом частіше спостерігались прояви диспесії. Так, 72 (87,8%) хворих відзначали дискомфорт у животі, 75 (91,5%) – порушення апетиту, 71 (86,6%) – відчуття тяжкості після вживання їжі в перші 1-2 години, 74 (90,2) пацієнтів скаржились на відчуття швидкого насичення, 62 (75,6%) – на здуття в ділянці епігастрію. Однак 35 (81,4%) хворих II групи з H. pylori-позитивним статусом скаржились на епігастральний біль, який за частотою виникнення переважав над диспепсією, що підтверджується достовірним зростанням частоти виникнення епігастрального больового синдрому у даній групі пацієнтів ($\varphi=2,95$; $p<0,01$) порівняно з хворими I групи.

Отже, для НПЗЗ-гастропатії у хворих похилого віку з супутньою ІХС, неасоційованої з H. pylori, характерне переважання диспепсичних проявів, а для НПЗЗ-гастропатії, асоційованої з H. pylori – наявність епігастрального болю.

Таблиця 3.1

Частота клінічних проявів у хворих на НПЗЗ-гастропатію похилого віку з супутньою ІХС

Показник	I група (n=82)	II група (n=43)	φ	p
Дискомфорт у животі	72 (87,8%)	38 (88,4%)	0,10	>0,05
Порушення апетиту	75 (91,5%)	34 (79,1%)	1,90	<0,05
Відчуття тяжкості після їжі	71 (86,6%)	40 (93,0%)	1,13	>0,05
Епігастральний больовий синдром	46 (54,1%)	35 (81,4%)	2,95	<0,01
Відчуття швидкого насичення	74 (90,2%)	21 (48,8%)	5,09	<0,01
Здуття в ділянці епігастрію	62 (75,6%)	17 (39,5%)	3,98	<0,01
Нудота	51 (62,2%)	19 (44,2%)	1,92	<0,05
Блювання	9 (11%)	11 (25,6%)	2,04	<0,05
Тривалість клінічних проявів НПЗЗ-гастропатії, років	5,7±2,2	7,2±3,9		>0,05

Примітка: $p<0,05$ – достовірні відмінності між відповідними порівнюваними показниками у хворих I та II групи.

У обстежених обох груп больовий та диспепсичний синдроми мали помірну інтенсивність. Однак, у хворих II групи вираженість епігастрального болю та диспепсії були вищими у 1,4 рази ($p<0,05$) та у 1,6 рази ($p<0,05$) відповідно порівняно з I групою (рис. 3.1). У хворих I групи з H. pylori-негативним статусом больовий синдром характеризувався незначною інтенсивністю, відсутністю чіткої локалізації, без іррадіації.

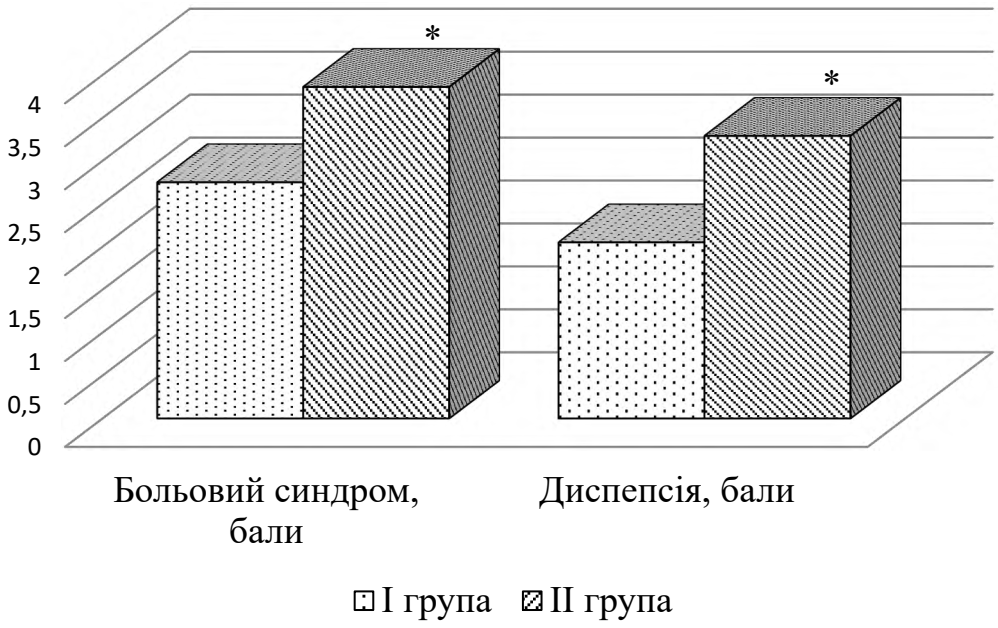

Рис. 3.1 Інтенсивність епігастрального болю та диспепсії у хворих на НПЗЗ-гастропатію похилого віку з супутньою ІХС

Примітка. * - $p<0,05$ між відповідними порівнюваними показниками у хворих I та II групи.

У 58 (70,7%) пацієнтів I групи та у 31 (72,1%) хворих II групи клінічні ознаки НПЗЗ-гастропатії виникли протягом першого року прийому препаратів і провокувались прийомом АСК та/або НПЗЗ (табл. 3.2). Так, АСК в низьких дозах, яка входить до складу стандартної терапії ІХС, приймали 73 (89,0%) пацієнтів I групи та 39 (90,7%) хворих II групи. Перелік НПЗЗ, які приймали пацієнти I та II групи, включав як селективні, так і неселективні НПЗЗ. Диклофенак натрію приймали 20 (24,4%) хворих I групи та 7 (16,3%) – II групи, мелоксикам і німесулід приймали 11 (13,4%) пацієнтів I групи та 9 (20,9%) – II групи.

Кореляційний аналіз виявив прямий тісний кореляційний взаємозв'язок між інтенсивністю епігастрального болю та диспепсії з кількістю одночасного прийому протизапальних препаратів ($r=+0,72$; $r=+0,63$; $p=0,025$; $p=0,042$), а також залежали від тривалості прийому НПЗЗ ($r=+0,52$; $r=+0,67$; $p=0,031$; $p=0,029$).

Таблиця 3.2

Особливості прийому НПЗЗ у хворих на НПЗЗ-гастропатію похилого віку з супутньою ІХС

Показник	I група (n=82)	II група (n=43)
Спектр НПЗЗ у стандартних дозах		
АСК у низьких дозах	73 (89,0%)	39 (90,7%)
Диклофенак натрію	20 (24,4%)	7 (16,3%)
Парацетамол	3 (3,7%)	3 (7%)
Мелоксикам	6 (7,3%)	4 (9,3%)
Німесулід	5 (6,1%)	5 (11,6%)
Тривалість прийому НПЗЗ		
До 1 року	58 (70,7%)	31 (72,1%)
1-3 роки	17 (20,7%)	8 (18,6%)
3-6 років	5 (6,2%)	3 (7,0%)
Понад 6 років	2 (2,4%)	1 (2,3%)

Під час первинного обстеження у хворих обох груп скарги з боку серцево-судинної системи відповідали стабільній стенокардії I-II ФК, а саме наявність загрудинного стискаючого болю з характерною іррадіацією, що виникав після фізичного навантаження чи психоемоційного стресу при звичайній або незначно обмеженій фізичній активності і не відрізнявся у групах в залежності від інфікування H. pylori.

На підставі аналізу структури супутньої патології встановлено, що гіпертонічна хвороба I-II стадії наявна в анамнезі у 58 (70,7%) хворих I групи та у 34 (82,9%) – II групи, деформуючий остеоартроз колінних та кульшових суглобів у 51 (62,2%) пацієнта I групи та у 29 (67,4%) – II групи, остеохондроз різних відділів хребта у 68 (82,9%) обстежених I групи та у 37 (86,0%) – II групи. Супутня гастроентерологічна патологія була в стадії ремісії та до її структури

входили хронічний панкреатит, хронічний некалькульозний холецистит, жовчнокам'яна хвороба. Нами встановлена достовірна різниця у збільшенні частоти виразкової хвороби в анамнезі у хворих II групи з H. pylori-позитивним статусом порівняно з I групою з H. pylori-негативним статусом (φ=1,65; $p<0,05$).

Таблиця 3.3

Структура супутньої патології у хворих на НПЗЗ-гастропатію похилого віку з супутньою ІХС

	I група (n=82)	II група (n=43)
ІХС: стенокардія напруги I-II ФК	82 (100%)	43 (100%)
ІХС: дифузний кардіосклероз	62 (75,6%)	38 (88,4%)
ІХС: постінфарктний кардіосклероз	7 (8,5%)	4 (9,3%)
Гіпертонічна хвороба I-II стадія	58 (70,7%)	34 (82,9%)
Деформуючий остеоартроз колінних суглобів	51 (62,2%)	29 (67,4%)
Розповсюджений остеохондроз хребта	68 (82,9%)	37 (86,0%)
Хронічний панкреатит у ст. ремісії	49 (59,8%)	24 (55,8%)
Хронічний некалькульозний холецистит у ст. ремісії	75 (91,5%)	40 (93%)
Жовчнокам'яна хвороба у ст. ремісії	8 (6,6%)	2 (4,7%)
Виразкова хвороба в анамнезі	24 (29,2%)	19 (44,1%)*

Примітка. * - $p<0,05$ між відповідними порівнюваними показниками у хворих I та II групи.

За даними кореляційного аналізу кількість супутніх нозологій впливала на інтенсивність больового синдрому (r=+0,67; p=0,037) та диспепсичних проявів (r=+0,70; p=0,021).

Таким чином, клінічна симптоматика у хворих на НПЗЗ-гастропатію похилого віку з супутньою ІХС визначається інфікуванням H. pylori, тривалістю та кількістю одночасного прийому НПЗЗ, наявністю виразкового анамнезу.

3.2. Особливості обміну глікопротеїнів слизового бар'єра, активності оксидативного стресу та ендотеліальної дисфункції у хворих на НПЗЗ-гастропатію похилого віку з супутньою ІХС

СОШ вислана захисним слизовим шаром високомолекулярних глікопротеїнів, муцином, що секретуються епітеліальними клітинами та утворюють гідрогель. Механізмами ушкодження слизового бар'єра ГДЗ при застосуванні НПЗЗ є порушення цілісності гідрофобного шару на поверхні СОШ, зменшення кількості фосфоліпідів, зниження секреції компонентів шлункового слизу за рахунок пригнічення синтезу лейкотрієнів. Важлива роль в утворенні захисного покриття слизового бар'єра ГДЗ належить цитопротективним глікопротеїнам, серед яких вагоме місце займають сіало- та фукопротеїди [20, 169].

Так, у сироватці крові хворих I групи на НПЗЗ-гастропатію похилого віку з супутньою ІХС, неасоційованою з H. pylori, концентрація NANA перевищувала показники практично здорових у 1,4 раза (p<0,001), II групи обстежених з H. pylori-позитивним статусом – у 1,6 раза (p<0,001) на фоні зниження вмісту фукопротеїдів у сироватці крові у обстежених I групи у 1,9 раза (p<0,001), II групи – у 2,3 раза (p<0,001). Слід зазначити, що у хворих на НПЗЗ-гастропатію, асоційовану з H. pylori, показник вмісту фукопротеїдів у сироватці крові був вірогідно нижчим у 1,18 раза (p<0,02) порівняно з хворими на НПЗЗ-гастропатію, неасоційовану з H. pylori, що доводить його роль в деструктивних процесах слизового бар'єра ГДЗ (табл. 3.4.).

Таблиця 3.4

Вміст NANA і фукопротеїдів у сироватці крові у хворих на НПЗЗ-гастропатію похилого віку з супутньою ІХС (M±m)

Група	NANA, ммоль/л	Фукопротеїди, ммоль/л
Практично здорові (n=18)	1,93±0,29	0,50±0,09
I група (n=82)	2,87±0,36	0,26±0,08
II група (n=43)	3,07±0,27	0,22±0,05
$P_{I \text{ - практ. здорові}}$	<0,001	<0,001
$P_{II \text{- практ. здорові}}$	<0,001	<0,001
P_{I-II}	>0,05	<0,02

За даними кореляційного аналізу встановлений тісний прямий зв'язок між показниками концентрації NANA у сироватці крові та кількістю НПЗЗ (r= +0,69; p=0,03), тривалістю їх прийому (r= +0,50; p=0,024), вмістом ТБК-реактантів у сироватці крові (r= +0,59; p=0,015), ступенем тяжкості ерозивно-виразкових уражень за шкалою Lanzascore (r= +0,71; p=0,017) на фоні зворотного зв’язку з показниками активності eNOS (r= -0,65; p=0,024).

Концентрація фукопротеїдів у сироватці крові зворотно корелювала з показниками тривалості прийому НПЗЗ (r=-0,50; p=0,019), активністю iNOS (r=-0,66; p=0,031) та концентрацією пероксинітритів у сироватці крові (r=-0,49; p=0,045).

У механізмі ульцерогенної дії НПЗЗ важливу роль відіграє активація перекисного окислення ліпідів, яка характеризується порушенням цілісності СОШ за участі активних радикалів, що сприяє руйнуванню мукополісахаридів, порушенню процесів мікроциркуляції, посиленню апоптозу і десквамації епітеліальних клітин, збільшення хемотаксису нейтрофілів [132].

У хворих обох груп виявлена активація оксидативного стресу, що підтверджувалось вірогідним зростанням концентрації ТБК-реактантів у сироватці крові у обстежених I та II групи у 1,9 раза (p<0,001) на фоні зниження

активності каталази у хворих I групи з H. pylori-негативним статусом у 1,6 раза (p<0,001), II групи з H. pylori-позитивним статусом – у 1,5 раза (p<0,001) в порівнянні з відповідними показниками практично здорових. Вірогідних відмінностей між групами не встановлено.

Таблиця 3.5

Вміст ТБК-реактантів та активності каталази у сироватці крові хворих на НПЗЗ-гастропатію похилого віку з супутньою ІХС (M±m)

Група	ТБК-реактанти, мкмоль/л	Каталаза, УО/л
Практично здорові (n=18)	7,93±0,62	2,82±0,02
I група (n=82)	15,5±0,84	1,72±0,09
II група (n=43)	14,8±0,99	1,90±0,12
$P_{I \text{ - практ. здорові}}$	<0,001	<0,001
$P_{II \text{- практ. здорові}}$	<0,001	<0,001
P_{I-II}	>0,05	>0,05

Концентрація ТБК-реактантів у сироватці крові асоціювалася з тривалістю НПЗЗ-гастропатії та кількістю одночасного прийому НПЗЗ, що підтверджувалось наявністю прямого кореляційного зв'язку (r=+0,67; p=0,024) та (r=+0,59; p=0,038) відповідно, а також з показниками активності iNOS (r=+0,51; p=0,042), концентрації пероксинітритів у сироватці крові (r=+0,62; p=0,027), що доводить вагому роль НПЗЗ в активації окисних процесів в СОШ.

Маркерами ендотеліальної дисфункції, яка характеризується дисбалансом медіаторів, контролюючих ендотелій-залежні процеси, є ізоформи ферменту NOS, серед яких особливого значення мають eNOS як вазодилататор, інгібітор агрегації і адгезії тромбоцитів, проліферації і міграції гладком'язових клітин та iNOS як фермент, активність якого індукується прозапальними цитокінами, бактеріальними ліпополісахаридами, зумовлюючи цитотоксичний і цитостатичний вплив на клітини СОШ, які є джерелом синтезу оксиду азота [122, 254].

На рис. 3.2. представлені результати визначення активності NOS у сироватці крові. Так, у хворих I та II групи встановлено вірогідне зростання активності загальної NOS за рахунок iNOS на фоні зниження активності eNOS. У обстежених I та II групи активність iNOS була вищою у 2,2 раза (0,61±0,29 мкмоль/г·хв) та у 2,9 рази (0,78±0,24 мкмоль/г·хв) порівняно з практично здоровими особами (0,27±0,13 мкмоль/г·хв); $p<0,05$.

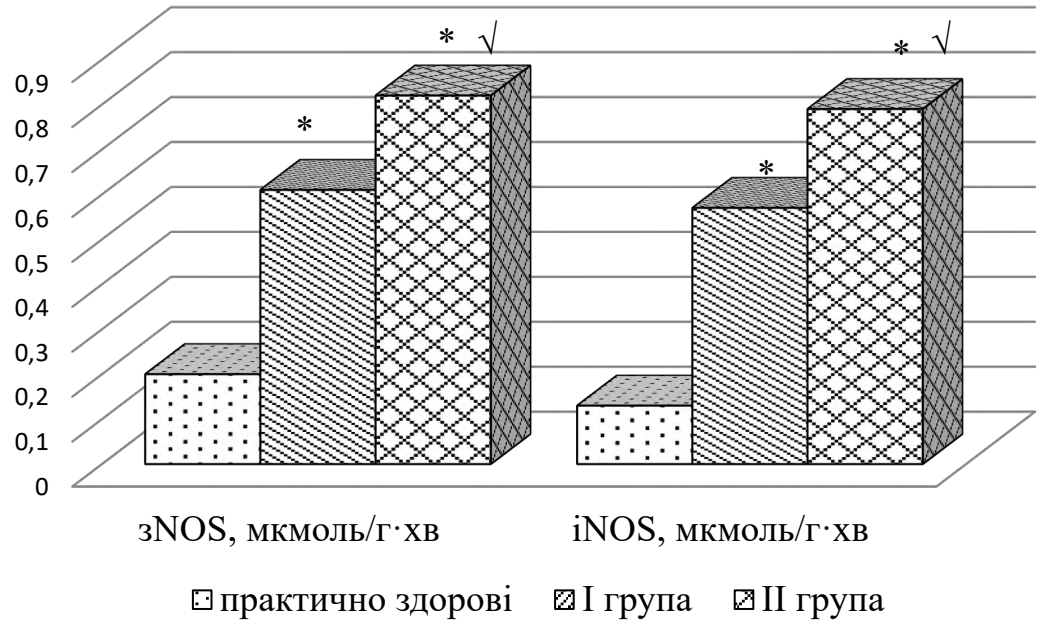

Рис. 3.2 Активність зNOS та iNOS у хворих на НПЗЗ-гастропатію похилого віку з супутньою ІХС

Примітки:

* - достовірні відмінності ($p<0,05$) між відповідними порівнюваними показниками з практично здоровими;

√ - достовірні відмінності ($p<0,05$) між відповідними порівнюваними показниками хворих I та II групи.

Відповідно до отриманих результатів визначення активності ізоформ NOS у хворих I групи спостерігалось збільшення показника загальної NOS у 1,9 рази (0,65±0,09 мкмоль/г·хв), II групи – у 2,4 рази (0,81±0,24 мкмоль/г·хв) порівняно з практично здоровими (0,34±0,13 мкмоль/г·хв).

Аналіз отриманих даних виявив, що у хворих на НПЗЗ-гастропатію, асоційовану з H. pylori, активність iNOS та зNOS була вірогідно вищою у 1,3 раза

(p<0,02) та у 1,2 раза (p<0,05) порівняно з відповідними показниками у пацієнтів на НПЗЗ, неасоційовану з H. pylori.

При вивченні активності eNOS виявлено її зниження у хворих I групи у 1,5 рази (0,04±0,02 мкмоль/г·хв проти 0,07±0,02 мкмоль/г·хв; p<0,001), II групи – у 2,3 рази (0,03±0,01 мкмоль/г·хв проти 0,07±0,02 мкмоль/г·хв; p<0,001) у порівнянні з практично здоровими особами.

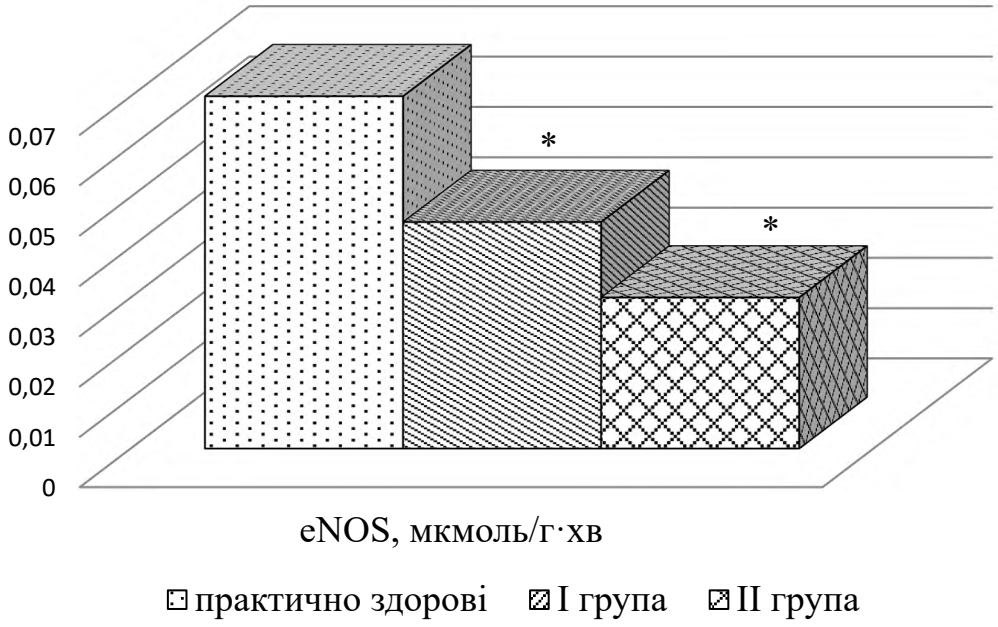

Рис. 3.3 Активність eNOS у хворих на НПЗЗ-гастропатію похилого віку з супутньою ІХС

Примітка:
* - достовірні відмінності (p<0,05) між порівнюваними показниками у хворих I та II групи і практично здоровими.

Активація iNOS сприяла накопиченню кінцевого продукту обміну NO – пероксинітриту, який у високих концентраціях виявляє токсичний ефект, сприяючи деструкції низькомолекулярних метаболітів, нуклеїнових кислот, ліпідів, активуючи цим оксидативний стрес й апоптоз клітин [31].

Так, у обстежених I та II групи концентрація пероксинітритів у сироватці крові вірогідно перевищувала у 2,4 рази (9,74±1,18 мкмоль/л проти 3,48±0,87

мкмоль/л; p<0,001), II групи – у 3,5 рази (13,5±1,15 мкмоль/л проти 3,48±0,87 мкмоль/л; p<0,001) порівняно з показником контрольної групи (рис. 3.4.).

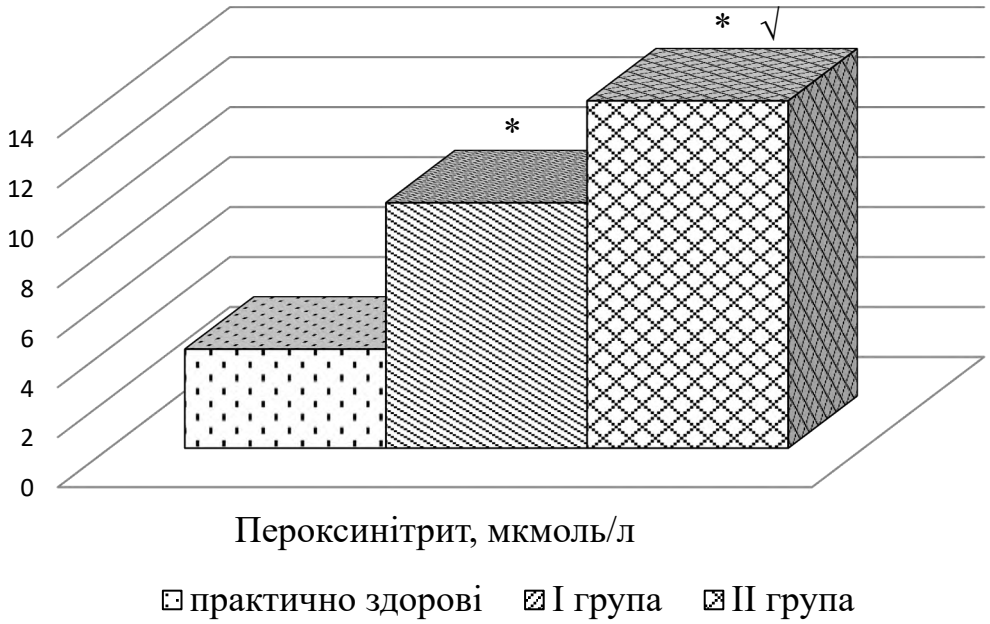

Рис. 3.4 Вміст пероксинітритів у сироватці крові у хворих на НПЗЗ-гастропатію похилого віку з супутньою ІХС

Примітки:

* - достовірні відмінності (p<0,05) між порівнюваними показниками у хворих I та II групи і практично здоровими;

√ - достовірні відмінності (p<0,05) між показником у хворих I та II групи.

У хворих II групи з H. pylori-позитивним статусом концентрація пероксинітритів була у 1,4 раза (p<0,01) вищою, ніж у обстежених I групи з H. pylori-негативним статусом. Отримані нами результати доводять додатковий вплив H. pylori на активацію синтезу агресивних вільних радикалів.

Кореляційний аналіз довів наявність прямого зв'язку між активністю iNOS та інфікуванням H. pylori (r=+0,63; p=0,030), ступенем тяжкості ерозивно-виразкових уражень за шкалою Lanzascore (r=+0,50; p=0,047), ступенем інфільтрації СОШ поліморфноядерними лейкоцитами (r=0,72; p=0,027) на фоні зворотного кореляційного зв'язку з активністю каталази (r=-0,41; p=0,030). Виявлений зворотний зв'язок активності eNOS з віком пацієнтів (r=-0,75;

p=0,018), тривалістю ІХС (r=-0,59; p=0,022), ступенем тяжкості ерозивно-виразкових уражень за шкалою Lanzascore (r=-0,48; p=0,031) на фоні тісного прямого зв'язку з морфологічними ознаками порушення мікроциркуляції у СОШ, активністю каталази (r=+0,48; p=0,041).

Таким чином, важливим модифікуючим чинником ендотеліальної дисфункції у хворих на НПЗЗ-гастропатію похилого віку з супутньою ІХС є інфікування H. pylori.

3.3. Ендоскопічні та гістоморфологічні зміни слизової оболонки шлунка у хворих на НПЗЗ-гастропатію похилого віку з супутньою ІХС

Морфологічними ознаками ураження СОШ у хворих на НПЗЗ-гастропатію є фовеолярна гіперплазія, набряк, проліферація гладком'язових клітин власної пластинки [1]. Однак дані зміни не є специфічними та у більшості хворих ця патологія маскується гістологічними проявами хронічного антрального гастриту, асоційованого з H. pylori. В той же час, при НПЗЗ-індукованих гастропатіях виразки і множинні ерозії можуть визначатися на тлі мінімально виражених змін слизової, на відміну від H. pylori-асоційованої виразкової хвороби, при якій характерним фоном виразки є хронічний активний гастрит [22].

У хворих обох груп ендоскопічно визначались ознаки гіперемії та набряку СО антрального відділу шлунка, однак за шкалою Lanzascore у хворих I групи з H. pylori-негативним статусом даний показник склав (2,74±0,51) бали, II групи з H. pylori-позитивним статусом – (3,48±0,26) бали (p<0,05).

Отримані результати морфологічних доводять важливе значення H. pylori в активації хронічного запального процесу, що підтверджується показником критерію Фішера, який склав φ=3,314 (p<0,05) між показниками кількості хворих I та II групи, у яких виявлені ознаки активного запального процесу в СО антрального відділу шлунка.

Частота виявлених морфологічних показників у обстежених обох груп наведена в табл. 3.6.

Таблиця 3.6

Частота морфологічних змін СОШ у хворих на НПЗЗ-гастропатію похилого віку з супутньою ІХС

Показник	I група (n=82)	II група (n=43)	φ	p
Наявність ерозій СОШ	76 (92,7%)	30 (69,8%)	3,27	<0,01
Наявність виразок СОШ	9 (11,0%)	17 (39,5%)	2,31	<0,01
Ознаки активного запалення СОШ	61 (74,4%)	41 (95,3%)	3,31	<0,01
Гіперплазія СОШ	38 (46,3%)	26 (60,5%)	1,51	>0,05
Кишкова метаплазія СОШ	51 (62,2%)	31 (72,0%)	1,12	>0,05
Атрофія СОШ	42 (51,2%)	33 (76,6%)	2,86	<0,01
Дисплазія СОШ	23 (28,0%)	16 (37,2%)	1,04	>0,05
Гіпертрофія СОШ	18 (22,0%)	8 (18,6%)	0,44	>0,05

Примітки:
p – відмінність між відповідними порівнювальними показниками;
φ – достовірність відмінностей між відсотковими частками двох вибірок.

У хворих на НПЗЗ-гастропатію похилого віку з супутньою ІХС, неасоційовану з H. pylori, частіше виявлялися зміни, які характерні для гастропатії з поверхневими ерозіями, запальними змінами середнього ступеня активності. Так, у 76 (92,7%) обстежених I групи виявлені ерозивні зміни СОШ, у 9 (11%) – виразкові дефекти СОШ та у 61 (74,4%) хворого при морфологічному дослідженні виявлені ознаки активного запалення СОШ.

Результати гістологічного дослідження біоптатів СО антрального відділу шлунка у хворих I групи представлені на рис.3.5.

Рис. 3.5. Біоптат антрального відділу шлунка хворого С., 68 р. НПЗЗ-гастропатія у хворого похилого віку з супутньою ІХС, неасоційована з H. pylori (парафіновий зріз, фарбування гематоксилін-еозином, х200)

1 – запальна інфільтрація власної пластинки СОШ;

2 – епітелій СОШ;

3 – клітини епітелію СОШ (гіперхромні ядра, випуклі ядерця, збільшені в розмірах)

4 – венозно-капілярне повнокрів’я.

Нами виявлені виражена дифузна запальна інфільтрація власної пластинки СО, регенеративні зміни покривного і залозистого епітелію у вигляді фовеолярної гіперплазії (подовжені шлункові ямки з зубчастою градацією), збільшені гіперхромні ядра з опуклими ядерцями. Спостерігається значно знижене слизеутворення. У власній пластинці СО відзначається нерівномірне венозно-капілярне повнокров’я.

На рис. 3.6 представлені гістологічні зміни СО антрального відділу шлунка хворого на НПЗЗ-гастропатію, асоційовану з H. pylori.

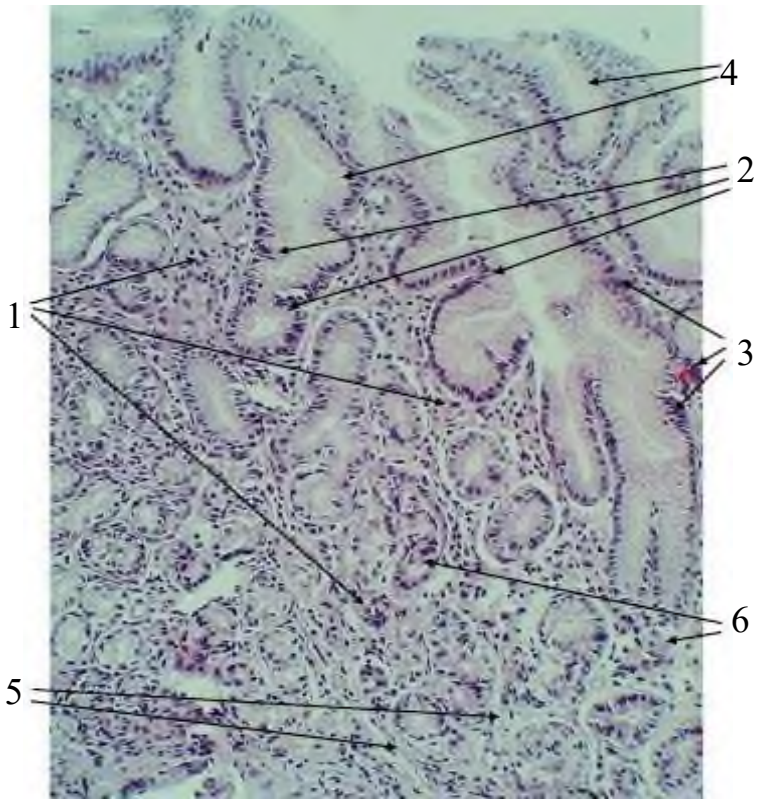

Рис. 3.6. Біоптат антрального відділу шлунка хворого М., 72 р. НПЗЗ-гастропатія, асоційована з H. pylori

(парафіновий зріз, фарбування гематоксилін-еозином, х200).

1 – дифузна запальна інфільтрація у власної пластинки СОШ;

2 – фокальна фовеолярна гіперплазія;

3 – клітини залозистого епітелію;

4 – келихоподібні клітини;

5 – сполучнотканинні балки між розгалуженнями залозистих структур;

6 – венозно-капілярне повнокрів'я.

У обстежених II групи з H. pylori-позитивним статусом у біоптатах СОШ виявлялась виражена дифузна запальна інфільтрація (нейтрофільними лейкоцитами, лімфоцитами і плазматичними клітинами) власної пластінки СО, виражені зміни покривного і залозистого епітелію у вигляді фовеолярной гіперплазії (подовжені шлункові ямки з зубчастою градацією), збільшені гіперхромні ядра з опуклими ядерцями, значно знижується слизеутворення. У власній пластинці СО відзначаються склеротичні зміни у вигляді

сполучнотканинних балок між розгалуженнями залозистих структур і нерівномірне венозно-капілярне повнокрів'я (рис. 3.7.).

У хворих на НПЗЗ-гастропатію, асоційовану з H. pylori, в структурі морфологічних змін у 30 (69,8%) пацієнтів виявлені ерозії, у 17 (39,5%) – виразки СОШ та при гістологічному дослідженні активне запалення СОШ, кишкова метаплазія і атрофія – у 41 (95,3%), у 31 (72,0%) та у 33 (76,6%) хворих відповідно. Отже, встановлені гістоморфологічні особливості у хворих II групи з H. pylori-позитивним статусом характерні для розвитку H. pylori-асоційованого гастриту на фоні гастропатії.

Детальний аналіз гістоморфологічних змін СОШ виявив, що у хворих II групи з H. pylori-позитивним статусом за показниками ВАШ спостерігалось збільшення ступеня інфільтрації поліморфноядерними лейкоцитами у 1,3 рази (2,68±0,15 бали проти 2,06±0,09 бали; $p<0,05$), інфільтрації мононуклеарними клітинами у 1,4 рази (2,51±0,35 бали проти 1,75±0,11 бали; $p<0,02$), кишкової метаплазії у 1,6 рази (0,41±0,04 бали проти 0,26±0,07 бали; $p<0,01$) порівняно з відповідними показниками у хворих I групи з H. pylori-негативним статусом.

Таким чином, отримані результати дослідження доводять багатогранність і складність механізмів розвитку НПЗЗ-гастропатії у хворих похилого віку з супутньою ІХС, що потребує комплексного підходу до профілактики та лікування.

Отримані нами результати підтверджуються клінічними випадками.

Клінічний випадок 1.

Хворий Г., 70 р., поступив в гастроентерологічне відділення КП «Полтавський обласний клінічний госпіталь для ветеранів війни Полтавської обласної ради» 03.01.2018 р. із діагнозом: НПЗЗ-гастропатія, неасоційована з H. pylori. ІХС. Стабільна стенокардія напруги II ФК. Дифузний кардіосклероз. СН 0ст. Гіпертонічна хвороба I стадія, II ступінь, ризик середній. Остеохондроз поперекового відділу хребта з больовим синдромом.

При первинному огляді пацієнт скаржився на біль в епігастральній ділянці, інтенсивність якого склала за ВАШ 1 бал, відчуття дискомфорту в епігастрії,

важкість в животі, наявність відрижки, печії (інтенсивність диспепсичних проявів склала 3 бали за ВАШ), біль в поперековому відділі спини при ходьбі, загрудиний біль, що виникає при ходьбі до 500 м, тривалістю 3-5 хв., без іррадіації, інколи вимагає прийому 1 таблетки нітрогліцерину.

Анамнез захворювання. Протягом останніх трьох років почали турбувати скарги на періодичний біль в епігастрії, диспепсичні скарги, посилення яких пацієнт пов'язує з прийомом аспірину в дозі 300 мг на добу, в зв'язку з чим почав приймати аспірин в дозі 100 мг, який постійно приймає останні 2 роки. В зв'язку з загостренням остеохондрозу поперекового відділу останні 9 днів приймав диклофенак натрію 25 мг по 1 табл. 2 рази на добу після чого відчув посилення болю в епігастрії, важкість в животі, нудоту та звернувся за медичною допомогою.

Анамнез життя. Діагноз: ІХС. Стабільна стенокардія напруги ІІ ФК встановлений у 2013 р., в зв'язку з чим отримував періодично ізосорбіду динітрат 5 мг через 12 год, постійно приймає лізиноприл 10 мг вранці, аспірин 100 мг 1 раз на ніч, аторвастатин 10 мг по 1 табл. на добу. Матеріально-побутові умови добрі. Шкідливі звички - палить. Туберкульоз, венеричні захворювання, вірусні гепатити В, С в анамнезі заперечує. Алергологічний анамнез не обтяжений. Спадковість не обтяжена.

Об'єктивний статус. Загальний стан задовільний. Шкірні покриви та видимі слизові звичайного кольору, периферичні набряки відсутні. Лімфатичні вузли не збільшені. Підшкірна жирова клітковина розвинена помірно.

Дихання через ніс вільне. ЧДР 18 за хв. Аускультативно дихання в легенях везикулярне, хрипів немає. Пульс 68 ударів за хв., ритмічний, задовільних властивостей. Межі відносної тупості серця – у нормі. Діяльність серця правильна, тони ритмічні, гучні. АТ 150/85 мм.рт.ст.

Язик вологий, обкладений білим нальотом. Живіт м'який, незначна болючість в ГДЗ. Край печінки виступає з-під реберної дуги +1,0 см. Селезінка не збільшена. Симптом постукування – негативний з обох сторін. Випорожнення без патології. Діурез не порушений.

Під час первинного обстеження нами отримані наступні результати додаткових та інструментальних методів дослідження:

- загальний аналіз крові (03.01.2018 р.): еритроцити - 4,1х10^{12}/л, Нв - 130 г/л, лейкоцити – 6,1х10^{9}/л, ШОЕ – 5 мм/год, еозинофіли – 2%, паличкоядерні гранулоцити – 4%, сегментоядерні гранулоцити – 61%, лімфоцити – 24%, моноцити – 9%;
- загальний аналіз сечі (03.01.2018 р.): солом'яно-жовта, прозора, реакція нейтральна, питома вага – 1015, лейкоцити – 3-4 в п/з, еритроцити – 0-1 в полі зору, глюкоза – не виявлена, білок – не виявлений;
- ЕКГ (04.01.2018 р.): ритм синусовий, ЧСС 72 уд/хв, вертикальне положення електричної осі серця, порушення процесів реполяризації;
- УЗД органів черевної порожнини (04.01.2018 р.): печінка не збільшена, структура однорідна, ехогенність підвищена. Жовчний міхур правильної форми, містить осад жовчі, холедох 0,6 см в діаметрі. Підшлункова залоза не збільшена, структура однорідна, ехогенність підвищена;
- біохімічний аналіз крові (04.01.2018 р.): загальний білірубін – 12,8 мкмоль/л, прямий білірубін – 4,2 мкмоль/л, непрямий білірубін – 8,6 мкмоль/л, АлАТ - 42 Од/л, АсАТ – 38 Од/л, ЛФ – 101 Од/л; холестерин – 7,1 ммоль/л, тригліцериди – 2,7 ммоль/л;
- швидкий тест для визначення антигену H. pylori у фекаліях (04.01.2018 р.) – негативний;
- концентрація NANA у сироватці крові (03.01.2018 р.) – 2,76 ммоль/л і фукопротеїдів у сироватці крові (03.01.2018 р.) – 0,28 ммоль/л;
- вміст ТБК-реактантів у сироватці крові (03.01.2018 р.) – 14,7 мкмоль/л, активність каталази у сироватці крові (03.01.2018 р.) – 1,64 УО/л;
- показники активності зNOS – 0,64 мкмоль/г·хв, iNOS – 0,59 мкмоль/г·хв, eNOS – 0,05 мкмоль/г·хв, концентрація пероксинітриту в сироватці крові – 9,51 мкмолль/л (03.01.2018 р.);

– результати верхньої ендоскопії (04.01.2018): стравохід і кардія звичайні, вільнопрохідні. В шлунку велика кількість слизу. СО помірно гіперемована. В антральному відділі поодинокі ерозії 0,2-0,3 мм в діаметрі, за шкалою Lanzascore – 2,6 бали. Пілоричний відділ та цибулина ДПК без особливостей.
– гістологічне дослідження біоптатів: запальна інфільтрація нейтрофільними лейкоцитами – 2,04 бали, інфільтрація мононуклеарними клітинами – 1,52 бали, плазматичні клітини відсутні, клітинна атипія залозистого епітелію – 0,20 бали, знижене слизеутворення, нерівномірне венозно-капілярне повнокрів'я, ознаки атрофії легкого ступеня.

Клінічний випадок 2.

Хворий С., 84 р., поступив 19.06.2018 р. у гастроентерологічне відділення КП «Полтавський обласний клінічний госпіталь для ветеранів війни» із діагнозом: НПЗЗ-гастропатія, асоційована з H. pylori. ІХС. Стабільна стенокардія напруги ІІ ФК. Дифузний кардіосклероз, постінфарктний (2010), СН 0 ст. Гіпертонічна хвороба ІІІ стадія, ІІІ ступінь, ризик високий. Деформуючий остеоартроз колінних суглобів, без помітного прогресування, клініко-рентгенологічна стадія ІІ, функціональна недостатність суглобів І.

При первинному огляді пацієнт скаржився на епігастральний біль, інтенсивність якого склала за ВАШ 3 бали, відчуття дискомфорту в епігастрії, важкість в животі (інтенсивність диспепсичних проявів за ВАШ – 2 бали), біль в колінних суглобах, скутість в ранкові години, біль за грудиною, виникаючий при фізичному навантаженні (ходьба до 500м) тривалістю не більше 5 хвилин, з іррадіацією в ліву руку, знімається прийомом нітрогліцерину.

Анамнез захворювання. В зв’язку з деформуючим остеоартрозом періодично приймає індометацин 100 мг. Останні два тижні відчув посилення болю в епігастрії, нудоту, було одноразове блювання, що пов’язує з прийомом НПЗЗ.

Анамнез життя. Діагноз ІХС. Стабільна стенокардія напруги ІІ ФК встановлений у 2010 р., у зв’язку з чим постійно приймає нітросорбід 100 мг через 8 год, ко-пренеса (8 мг периндоприлу терт-бутиламіну/2,5 мг індапаміду)

по 1 табл. зранку, аспірин 100 мг 1 раз на ніч. В 2010 р. переніс ІХС: гострий інфаркт міокарда з елевацією ST нижньої стінки лівого шлуночка. Туберкульоз, венеричні захворювання, вірусні гепатити В, С в анамнезі заперечує. Матеріально-побутові умови добрі. Шкідливі звички - палить. Алергологічний анамнез не обтяжений. Спадковість не обтяжена.

Об'єктивний статус. Загальний стан задовільний. Шкірні покриви та видимі слизові звичайного кольору, периферичні набряки відсутні. Лімфатичні вузли не збільшені. Підшкірна жирова клітковина розвинена надмірно.

Дихання через ніс вільне. ЧДР 20 за хв. Аускультативно дихання в легенях везикулярне, хрипів немає. Пульс 74 ударів за хв., ритмічний, задовільних властивостей. Межі відносної тупості серця розширені вліво на 1,0 см. Діяльність серця правильна, тони ритмічні, гучні. АТ 160/80 мм.рт.ст.

Язик вологий, обкладений білим нальотом. Живіт м'який, болючий в ГДЗ. Край печінки рівний, безболісний. Точки проекції підшлункової залози безболісні. Селезінка не збільшена. Симптом постукування – негативний з обох сторін. Випорожнення без патології. Діурез не порушений.

Під час первинного обстеження нами отримані наступні результати додаткових та інструментальних методів дослідження:

- загальний аналіз крові (20.06.2018 р.): еритроцити - 4,5х10^{12}/л, Нв - 136 г/л, лейкоцити – 5,9х10^{9}/л, ШОЕ – 12 мм/год, еозинофіли – 5%, паличкоядерні гранулоцити – 2%, сегментоядерні гранулоцити – 65%, лімфоцити – 24%, моноцити – 4%;
- загальний аналіз сечі (20.06.2018 р.): солом'яно-жовта, прозора, реакція нейтральна, питома вага – 1009, лейкоцити – 5-6 в п/з, еритроцити – 2-3 в полі зору, глюкоза – не виявлена, білок – не виявлений;
- ЕКГ (20.06.2018 р.): ритм синусовий, ЧСС 76 уд/хв, вертикальне положення електричної осі серця, гіпертрофія лівого шлуночка, порушення процесів реполяризації;

- УЗД органів черевної порожнини (20.06.2018 р.): печінка не збільшена, структура однорідна, ехогенність підвищена. Жовчний міхур правильної форми, холедох 0,7 см в діаметрі. Підшлункова залоза не збільшена, структура однорідна, ехогенність підвищена;
- біохімічний аналіз крові (20.06.2018 р.): загальний білірубін – 11,3 мкмоль/л, прямий білірубін – 2,3 мкмоль/л, непрямий білірубін – 9,0 мкмоль/л, АлАТ - 38 Од/л, АсАТ – 49 Од/л, ЛФ – 152 Од/л; холестерин – 6,4 ммоль/л, тригліцериди – 2,7 ммоль/л;
- швидкий тест для визначення антигену H. pylori у фекаліях (20.06.2018 р.) – позитивний;
- концентрація NANA у сироватці крові – 3,02 ммоль/л і фукопротеїдів у сироватці крові – 0,20 ммоль/л (20.06.2018 р.);
- вміст ТБК-реактантів у сироватці крові – 15,1 мкмоль/л (20.06.2018 р.),
- активність каталази у сироватці крові – 1,75 УО/л (20.06.2018 р.);
- показники активності зNOS – 0,83 мкмоль/г·хв, iNOS – 0,81 мкмоль/г·хв, eNOS – 0,02 мкмоль/г·хв (20.06.2018 р.),
- концентрація пероксинітриту в сироватці крові – 12,9 мкмолль/л (20.06.2018 р.);
- результати верхньої ендоскопії (20.06.2018): стравохід і кардія звичайні, вільнопрохідні. СОШ гіперемійована. В препілоричному відділі поодинокі ерозії 0,2 мм в діаметрі, в антральному відділі множинні ерозії до 3 мм в діаметрі, за шкалою Lanzascore – 3,4 бали. Пілорус та цибулина ДПК без особливостей.
- гістологічне дослідження біоптатів: запальна інфільтрація нейтрофільними лейкоцитами – 3,18 бали, інфільтрація мононуклеарними клітинами – 2,58 бали, наявні плазматичні клітини, клітинна атипія залозистого епітелію – 0,14 бали, знижене слизеутворення, венозно-капілярне повнокрів'я, ознаки атрофії середнього ступеня.

Таким чином, наведені клінічні приклади доводять важливу роль наявності коморбідної патології, тривалості та кількості одночасного прийому НПЗЗ, інфікування H. pylori, активації процесів деполімеризації слизового шару шлунка, оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції в патогенезі виразково-ерозивних ушкоджень СОШ у хворих похилого віку на НПЗЗ-гастропатію з супутньою ІХС.

Результати дослідження, які наведені в даному розділі, висвітлені в наступних наукових працях:

1. Скрипник ІМ, Пархоменко ВВ, Гопко ОФ, Акімов ОЄ, Якимішина ЛІ. Вплив еупатиліну на показники ендотеліальної дисфункції на НПЗЗ-гастропатії з супутньою ішемічною хворобою серця. Вісник проблем біології і медицини. 2020;2(156):162-6.
2. Пархоменко ВВ, Скрипник ІМ, Старченко ІІ, Гопко ОФ. Особливості пошкодження слизової оболонки шлунку у хворих на нпзз-гастропатію з супутньою ішемічною хворобою серця та шляхи їх корекції. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020;2(70):70-5.
3. Пархоменко ВВ, Гопко ОФ, Скрипник ІМ. Підвищення ефективності антиоксидантної та цитопротекторної терапії у хворих на НПЗЗ-гастропатію з супутньою ішемічною хворобою серця. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020; 1(69):111-4.
4. Скрипник ІМ, Пархоменко ВВ, Гопко ОФ. Оптимізація лікування НПЗЗ-гастропатії, асоційованої з Helicobacter pylori, у поєднанні з ішемічною хворобою серця. Сучасна гастроентерологія. 2020;2(112):24-9.
5. Пархоменко ВВ, Скрипник ІМ, Гопко ОФ. Взаємозв’язок патогенетичних механізмів розвитку НПЗЗ-гастропатії у хворих похилого віку із

супутньою ішемічною хворобою серця. Сімейна медицина. 2020;3(88):80-3.

6. Скрипник ІМ, Гопко ОФ, Пархоменко ВВ, Приходько НП. Спосіб оптимізації лікування НПЗЗ-гастропатії, асоційованої з Helicobacter pylori, у поєднанні з ішемічною хворобою серця. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я 2020. №118-2020 - Випуск 4 з проблеми «Терапія». К.; 2020. 4 с.

РОЗДІЛ 4

ОЦІНКА ПАТОГЕНЕТИЧОГО ВПЛИВУ ЕУПАТІЛІНУ НА КЛІНІЧНІ, БІОХІМІЧНІ, ЕНДОСКОПІЧНІ ТА ГІСТОМОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ НПЗЗ-ГАСТРОПАТІЇ У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ З СУПУТНЬОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

4.1 Особливості клінічного перебігу НПЗЗ-гастропатії у хворих похилого віку з супутньою ІХС у динаміці лікування

У відповідності до мети дослідження та задля оцінки патогенетичного впливу еупатіліну на клінічну симптоматику, стан слизового бар'єра, активність оксидативного стресу та ендотеліальної дисфункції, ендоскопічні, гістоморфологічні характеристики НПЗЗ-гастропатії у хворих похилого віку з супутньою ІХС хворим І-Б та ІІ-Б підгруп на фоні кислотосупресивної терапії та АГБТ додатково призначали еупатілін 60 мг по 1 табл. 3 рази на добу тривалістю 28 днів. У наукових дослідженнях доведений антиоксидантний і протизапальний ефекти еупатіліну за рахунок пригнічення синтезу TNF-α, прозапальних цитокінів. Одночасно даний препарат підвищує резистентність слизового бар'єру ГДЗ [185, 210]. Однак, потребує подальшого вивчення застосування еупатіліну у лікуванні НПЗЗ-гастропатії у хворих похилого віку з супутньою ІХС.

Ерадикація H. pylori через 1,5 міс після завершення АГБТ досягнута у 19 (82,6%) хворих ІІ-А підгрупи та у 18 (90%) ІІ-Б підгрупи.

На фоні проведеного лікування усі пацієнти відзначали зменшення больового та диспепсичного синдромів: хворі І-А та ІІ-А підгруп через (5,9±0,6) доби, а І-Б та ІІ-Б підгруп – через (4,1±0,3 доби) ($p<0,05$).

Аналіз клінічних проявів виявив, що на фоні лікування у хворих зменшилась інтенсивність абдомінального болю, однак динаміка мала свої особливості у залежності від призначених лікувальних комплексів. У пацієнтів

І-А підгрупи больові відчуття в ділянці живота мали тенденцію до зменшення через 2 тижні та через 45 днів лікування вірогідно зменшились у 1,4 раза (1,94±0,25 проти 2,71±0,37 бали; p<0,05). В групі хворих, яким додатково призначався еупатілін на фоні кислотосупресивної терапії, позитивна динаміка зменшення больового синдрому мала більш значущий характер, що підтверджувалось зниженням показника у 1,6 раза через 14 днів лікування (1,75±0,42 проти 2,80±0,29 бали; p<0,05) та у 2,5 рази через 45 днів лікування (1,09±0,24 проти 2,80±0,29 бали; p<0,01). Додатковий позитивний ефект еупатіліну доведений вірогідно нижчими показниками інтенсивності болю у хворих І-Б підгрупи у 1,5 рази (p<0,01) та у 1,8 рази (p<0,001) через 14 днів та 45 днів лікування відповідно порівняно з І-А підгрупою.

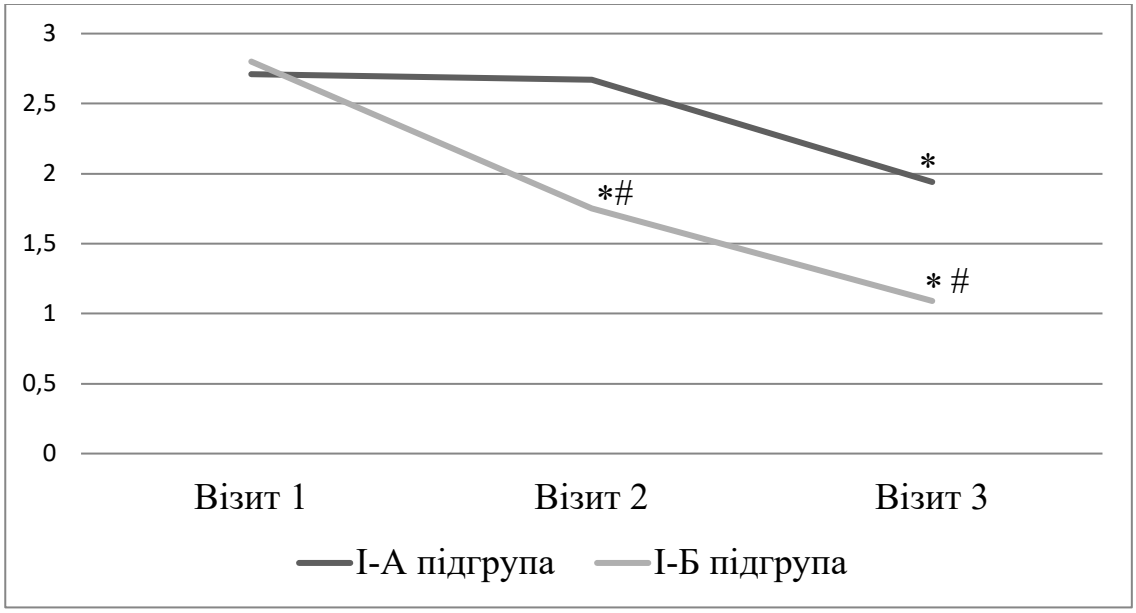

Рис. 4.1. Інтенсивність епігастрального болю у хворих на НПЗЗ-гастропатію, неасоційовану з H. pylori, похилого віку з супутньою ІХС у динаміці лікування

Примітки:
* - достовірні відмінності (p<0,05) показника до та після лікування у межах однієї підгрупи;
# - достовірні відмінності (p<0,05) показника після лікування у підгрупах порівняння.

Подібна динаміка встановлена у хворих на НПЗЗ-гастропатію, асоційовану з H. pylori (рис. 4.2). Так, у пацієнтів на фоні АГБТ через 14 днів лікування

інтенсивність епігастрального болю зменшилась у 1,3 раза (2,95±0,61 проти 3,81±0,53 бали; p<0,5) та через 45 днів – у 1,7 раза (2,17±0,46 проти 3,81±0,53 бали; p<0,01). Більш рання і тривала позитивна динаміка встановлена у хворих, яким додатково призначався цитопротектор, у котрих через 14 днів лікування інтенсивність больового синдрому зменшилася у 1,9 рази (2,09±0,28 проти 4,01±0,37 бали; p<0,001) та через 45 днів лікування – у 2,9 рази (1,35±0,29 проти 4,01±0,37 бали; p<0,001).

Порівняльний аналіз між групами виявив, що у хворих II-Б підгрупи показники інтенсивності епігастрального болю були нижчими у 1,3 раза (p<0,05) та у 1,5 раза (p<0,01) через 14 та 45 днів комбінованої терапії порівняно з відповідними показниками у хворих II-А підгрупи, які отримували АГБТ.

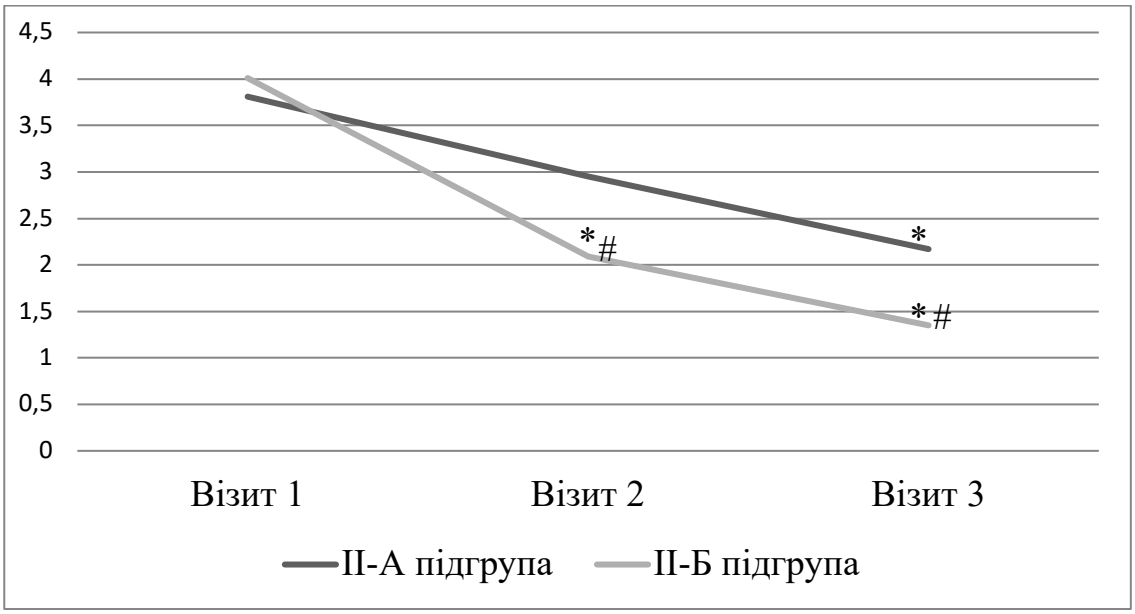

Рис. 4.2. Інтенсивність епігастрального болю у хворих на НПЗЗ-гастропатію, асоційовану з H. pylori, похилого віку з супутньою ІХС у динаміці лікування

Примітки:
* - достовірні відмінності (p<0,05) показника до та після лікування у межах однієї підгрупи;
# - достовірні відмінності (p<0,05) показника після лікування у підгрупах порівняння.

Прийом НПЗЗ у більшості випадків асоціюється з виникненням різних неприємних відчуттів з боку верхніх відділів ШКТ, навіть за відсутності органічного ураження СО, які викликають найбільше занепокоєння пацієнтів і

істотно впливають на їх прихильність до призначеного лікування. Згідно з рекомендаціями щодо застосування НПЗЗ у клінічній практиці, НПЗЗ-асоційована диспепсія розглядається як самостійне ускладнення прийому цієї групи препаратів [47]. Тому нами проведена оцінка впливу лікувальних комплексів на інтенсивність диспепсії у хворих на НПЗЗ-гастропатію з супутньою ІХС (рис. 4.3, 4.4.).

У хворих І-А підгрупи через 14 днів на фоні кислотосупресивної терапії інтенсивність диспепсичних проявів мала тенденцію до зменшення, однак через 45 днів зменшилась у 1,8 раза (1,13±0,24 проти 2,09±0,41 бали; $p<0,05$). У І-Б підгрупі пацієнтів, які отримували додатково еупатілін, досліджуваний показник через 14 днів зменшився у 1,7 раза (1,22±0,36 проти 2,05±0,50 бали; $p<0,001$) та через 45 днів – у 2,9 раза (0,70±0,11 проти 2,05±0,50 бали; $p<0,001$).

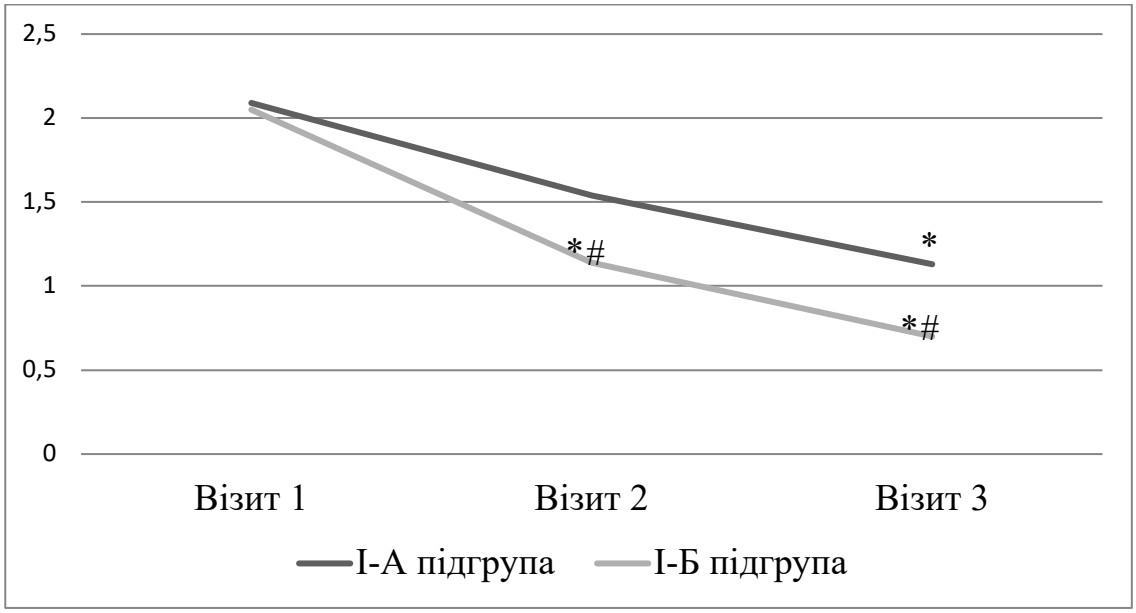

Рис. 4.3. Інтенсивність диспепсії у хворих на НПЗЗ-гастропатію, неасоційовану з H. pylori, похилого віку з супутньою ІХС у динаміці лікування

Примітки:
* - достовірні відмінності ($p<0,05$) показника до та після лікування у межах однієї підгрупи;
# - достовірні відмінності ($p<0,05$) показника після лікування у підгрупах порівняння.

Порівнюючи показники обох підгруп встановлено, що у хворих І-Б підгрупи інтенсивність диспепсії була нижчою у 1,3 раза ($p<0,05$) та у 1,6 раза ($p<0,01$) через 14 та 45 днів відповідно порівняно з пацієнтами І-А підгрупи.

У хворих на НПЗЗ-гастропатію, асоційовану з H. pylori, похилого віку з супутньою ІХС у динаміці лікування встановлено зменшення диспепсичних проявів, однак у хворих, яким на фоні АГБТ призначався еупатілін, динаміка досліджуваного показника була більш значущою. Так, у пацієнтів ІІ-А підгрупи інтенсивність диспепсії вірогідно зменшилась через 45 днів лікування у 1,4 раза (2,50±0,22 проти 3,41±0,37 бали; $p<0,05$), проте у хворих ІІ-Б підгрупи зменшення диспепсії у 1,5 раза (2,19±0,49 проти 3,34±0,61 бали; $p<0,05$) встановлено вже через 14 днів лікування з подальшим зменшенням у 3,3 раза (1,01±0,27 проти 3,34±0,61 бали; $p<0,001$) через 45 днів комбінованої терапії.

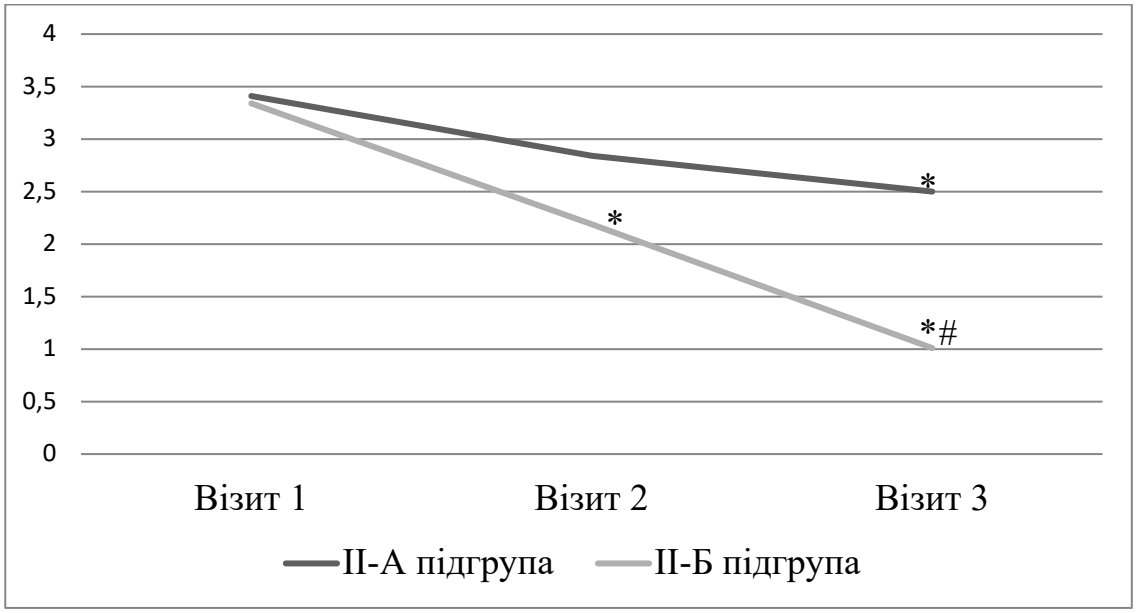

Рис. 4.4. Інтенсивність диспепсії у хворих на НПЗЗ-гастропатію, асоційовану з H. pylori, похилого віку з супутньою ІХС у динаміці лікування

Примітки:
* - достовірні відмінності ($p<0,05$) показника до та після лікування у межах однієї підгрупи;
# - достовірні відмінності ($p<0,05$) показника після лікування у підгрупах порівняння.

Про додатковий позитивний ефект еупатіліну свідчили нижчі у 2,5 рази ($p<0,01$) показники тяжкості диспепсії у хворих II-Б підгрупи в порівнянні з II-А підгрупою через 45 днів лікування.

Таким чином, призначення еупатіліну на фоні кислотосупресивної та АГБТ за рахунок цитопротекторних ефектів препарату дозволяє значно швидше і ефективніше зменшити інтенсивність больового синдрому та диспепсичних проявів НПЗЗ-гастропатії у хворих похилого віку з супутньою ІХС.

4.2. Вплив еупатіліну на стан слизового бар'єра, активність оксидативного стресу та ендотеліальної дисфункції у хворих на НПЗЗ-гастропатію похилого віку з супутньою ІХС

На фоні прийому ІПП через 14 днів у пацієнтів I-А підгрупи спостерігалась тенденція до зниження концентрації NANA у сироватці крові (рис. 4.5.), однак через 45 днів спостереження встановлено вірогідне її зниження у 1,2 раза (2,42±0,50 проти 2,91±0,28 ммоль/л; $p<0,02$).

У хворих на НПЗП-гастропатію, неасоційовану з H. pylori, яким на фоні ІПП призначався еупатілін, на 14-ту добу лікування вірогідно зменшилась концентрація NANA у сироватці крові у 1,3 раза (2,24±0,23 проти 2,85±0,26 ммоль/л; $p<0,05$) та через 45 днів спостереження у 1,5 раза (1,96±0,26 проти 2,85±0,26 ммоль/л; $p<0,01$) порівняно з показником до лікування (рис. 4.5).

Зниження вмісту NANA супроводжувалось збільшенням концентрації фукози у сироватці крові. Так, в групі пацієнтів, які отримували ІПП, досліджуваний показник через 14 днів лікування зріс у 1,2 раза (0,31±0,11 проти 0,25±0,05 ммоль/л; $p<0,05$) та через 45 днів – у 1,5 раза (0,39±0,08 проти 0,25±0,05 ммоль/л; $p<0,001$) відповідно.

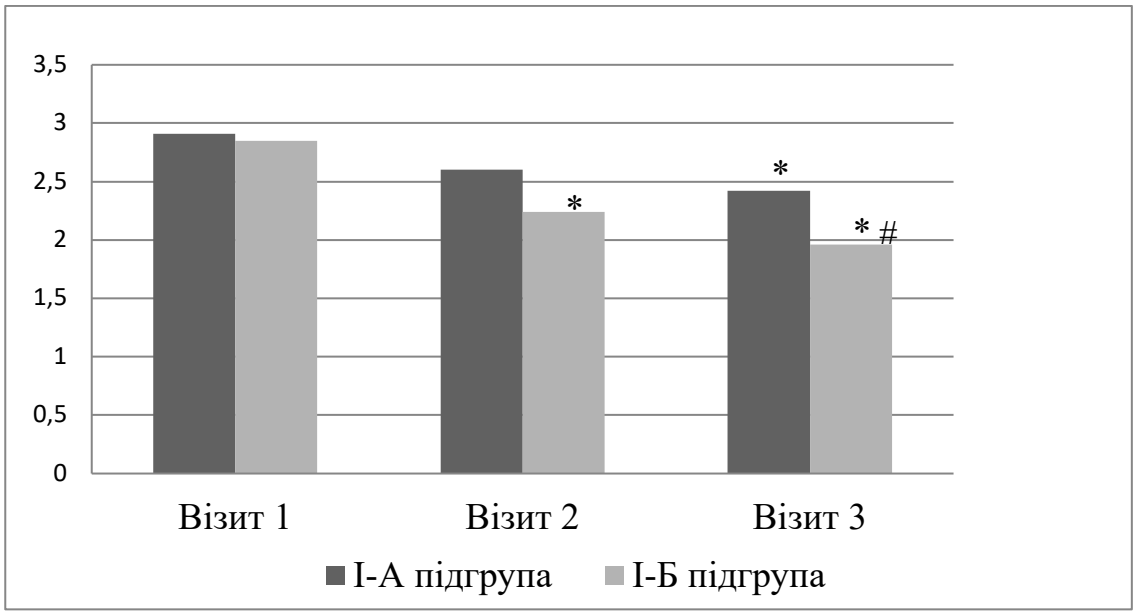

Рис. 4.5. Концентрація NANA у сироватці крові у хворих на НПЗЗ-гастропатію, неасоційовану з H. pylori, похилого віку з супутньою ІХС у динаміці лікування

Примітки:
* - достовірні відмінності ($p<0,05$) показника до та після лікування у межах однієї підгрупи;
# - достовірні відмінності ($p<0,05$) показника після лікування у підгрупах порівняння.

Комбінована терапія з включенням еупатіліну сприяла більш вираженому цитопротективному ефекту, що підтверджувалось вірогідним зростанням фукопротеїдів у сироватці крові у пацієнтів І-Б підгрупи.

Через 2 тижні лікування хворих на НПЗЗ-гастропатію, неасоційовану з H. pylori, еупатіліном на фоні ІПП концентрація фукози у сироватці крові зросла у 1,4 раза (0,37±0,09 проти 0,26±0,10 ммоль/л; $p<0,05$) та через 1,5 місяці – у 1,9 раза (0,50±0,06 проти 0,26±0,10 ммоль/л; $p<0,001$) відповідно.

Про позитивний ефект еупатіліну свідчить детальний аналіз досліджуваних показників у хворих обох груп. Через 45 днів лікування у хворих І-А підгрупи порівняно з пацієнтами І-Б підгрупи встановлені вірогідно нижчі у 1,2 раза ($p<0,02$) показники вмісту NANA на фоні вищих значень показників концентрації фукопротеїдів у 1,3 раза ($p<0,01$) у сироватці крові.

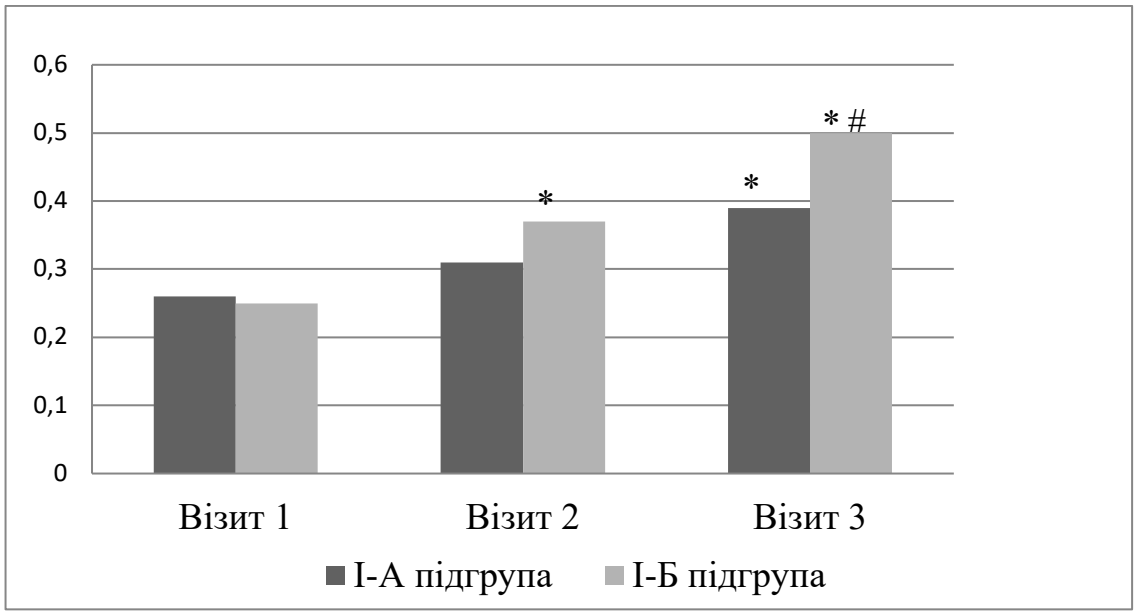

Рис. 4.5. Концентрація фукози у сироватці крові у хворих на НПЗЗ-гастропатію, неасоційовану з H. pylori, похилого віку з супутньою ІХС у динаміці лікування

Примітки:
* - достовірні відмінності ($p<0,05$) показника до та після лікування у межах однієї підгрупи;
# - достовірні відмінності ($p<0,05$) показника після лікування у підгрупах порівняння.

У табл. 4.1 наведені результати вивчення показників концентрації NANA та фукопротеїдів у сироватці крові хворих у динаміці лікування хворих на НПЗЗ-гастропатію, асоційовану з H. pylori, у осіб похилого віку з супутньою ІХС.

Так, у хворих ІІ-А підгрупи, яким призначалась АГБТ, через 1,5 місяці встановлено зниження концентрації NANA у сироватці крові у 1,17 раза ($p<0,05$).

Призначення еупатіліну на фоні АГБТ хворим ІІ-Б підгрупи на 14-ту добу лікування сприяло зниженню концентрації NANA у 1,16 рази ($p<0,05$) та через 1,5 місяці – у 1,4 раза ($p<0,01$). Подібна позитивна динаміка виявлена при вивченні вмісту фукопротеїдів у сироватці крові хворих ІІ-Б підгрупи. Так, після 14 днів комплексної терапії даний показник збільшився у 1,5 раза ($p<0,02$), а через 1,5 місяці – у 2 раза ($p<0,001$).

Таблиця 4.1

Концентрація NANA та фукопротеїдів у сироватці крові хворих у динаміці лікування хворих на НПЗЗ-гастропатію, асоційовану з H. pylori, похилого віку у поєднанні з ІХС (M±m)

Групи обстежених		NANA, ммоль/л	Фукопротеїди, ммоль/л
II-А підгрупа (n=23)	до лікування	2,90±0,42	0,22±0,05
	через 14 днів	2,72±0,48	0,25±0,11
	через 1,5 місяці	2,46±0,26*	0,32±0,12* #
II-Б підгрупа (n=20)	до лікування	2,83±0,28	0,23±0,09
	через 14 днів	2,42±0,31*	0,35±0,17*
	через 1,5 місяці	2,03±0,47* #	0,47±0,12* #

Примітки:
* - достовірні відмінності (p<0,05) показника до та після лікування у межах однієї підгрупи;
# - достовірні відмінності (p<0,05) показника після лікування у підгрупах порівняння.

Через 1,5 місяці комплексного лікування концентрація NANA у сироватці крові зменшилась у 1,2 раза (p<0,05) порівняно з хворими II-А підгрупи. Даний факт свідчить про ефективне зниження явищ перифокального запалення у СОШ. Одночасно на фоні прийому еупатіліну встановлено зростання вмісту фукопротеїдів у сироватці крові як через 14 днів у 1,4 раза (p<0,05), так і через 1,5 місяці – у 1,5 раза (p<0,02) порівняно з пацієнтами, які отримували базисну терапію.

Отже, виявлені зміни досліджуваних показників глікопротеїнів опосередковано свідчили про зростання резистентності слизового бар'єра ГДЗ за рахунок нормалізації обміну білково-вуглеводних компонентів слизу на фоні включення до складу лікувальних комплексів еупатіліну.

Динаміка показників активності оксидативного стресу та ферментної ланки антиоксидантного захисту у хворих на НПЗЗ-гастропатію, неасоційовану з H. pylori, у осіб похилого віку з супутньою ІХС представлена на рис. 4.6 та 4.7.

У хворих І-А підгрупи зниження концентрації ТБК-активних продуктів у сироватці крові у 1,4 раза (10,06±3,16 проти 15,06±2,43 мкмоль/л; $p<0,05$) на фоні зростання активності каталази у 1,6 раза (2,31±0,32 проти 1,74±0,80 УО/л; $p<0,05$) виявлене тільки через 45 днів спостереження.

У хворих І-Б підгрупи при аналізі ефективності комбінованої терапії (ІПП і еупатілін) констатована позитивна динаміка досліджуваних показників оксидативного стресу вже через 14 днів лікування. Так, уміст ТБК-активних продуктів у сироватці крові пацієнтів даної підгрупи знизився у 1,6 раза (10,17±2,09 проти 14,86±3,17 мкмоль/л; $p<0,02$), активність каталази зросла у 1,5 раза (2,53±0,62 проти 1,69±0,96 УО/л; $p<0,01$).

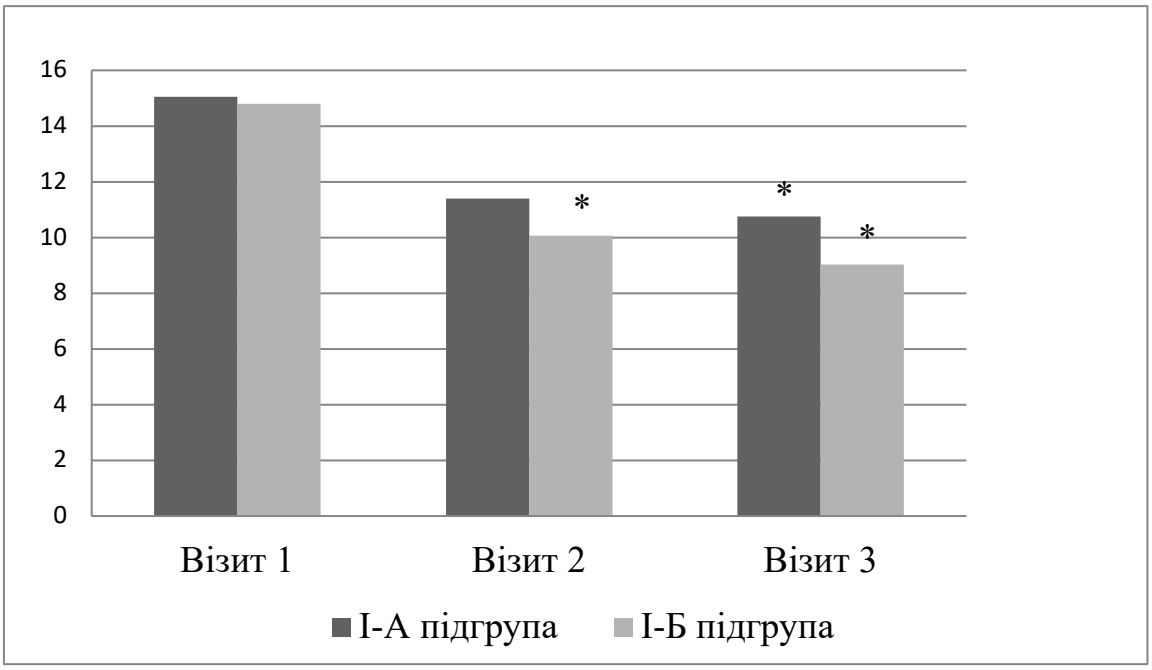

Рис. 4.6. Концентрація ТБК-реактантів у сироватці крові хворих на НПЗЗ-гастропатію, неасоційовану з H. pylori, похилого віку з супутньою ІХС у динаміці лікування

Примітка.
* - достовірні відмінності ($p<0,05$) показника до та після лікування у межах однієї підгрупи.

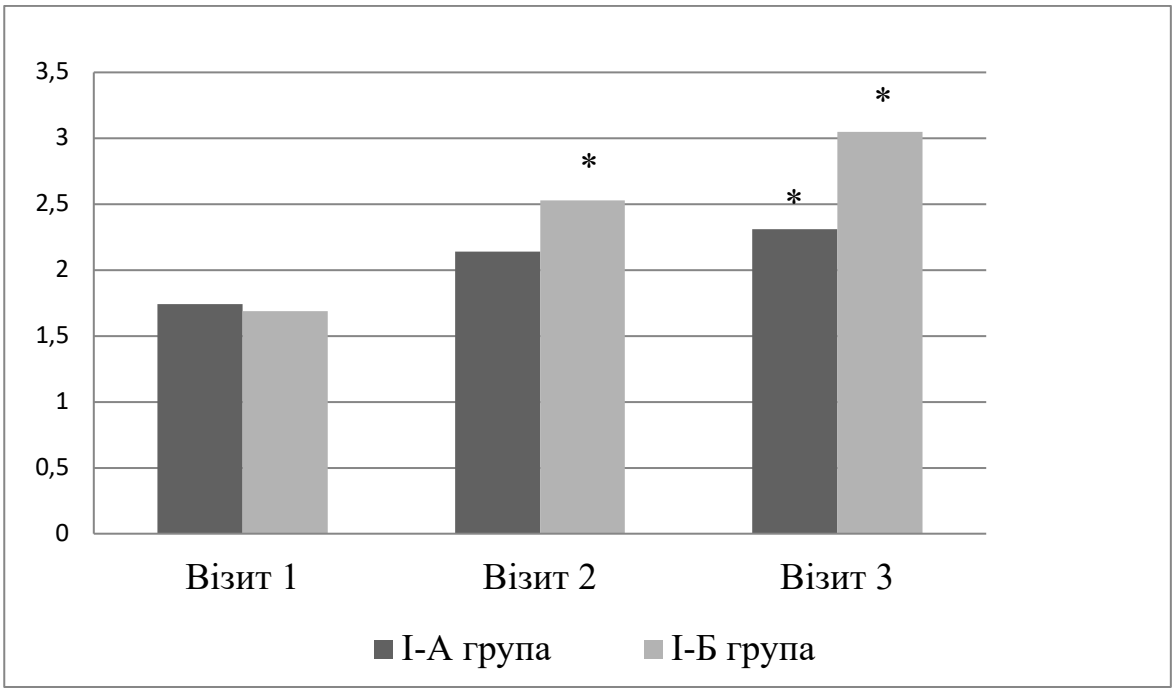

Рис. 4.7. Активність каталази у сироватці крові хворих на НПЗЗ-гастропатію, неасоційовану з H. pylori, похилого віку з супутньою ІХС у динаміці лікування

Примітки:
* - достовірні відмінності ($p<0,05$) показника до та після лікування у межах однієї підгрупи;
# - достовірні відмінності ($p<0,05$) показника після лікування у підгрупах порівняння.

Через 1,5 місяці лікування досліджувані показники досягали нормальних значень: вміст ТБК-активних продуктів у сироватці крові складав 9,02±3,16 мкмоль/л, активність каталази – 3,05±0,44 УО/л.

У хворих ІІ-А підгрупи на фоні проведеного лікування встановлена тенденція до зменшення вмісту ТБК-активних продуктів і зростання активності каталази через 14 днів лікування з поступовою позитивною динамікою протягом всього спостереження (табл. 4.2).

Через 1,5 місяці у хворих ІІ-А підгрупи встановлено зниження у 1,4 раза ($p<0,05$) концентрації ТБК-активних продуктів у сироватці крові за одночасного зростання у 1,3 раза ($p<0,05$) активності каталази в сироватці крові.

Таблиця 4.2

Концентрація ТБК-активних продуктів та активності каталази у сироватці крові хворих у динаміці лікування хворих на НПЗЗ-гастропатію, асоційовану з H. pylori, у осіб похилого віку у поєднанні з ІХС (M±m)

Групи обстежених		ТБК-активні продукти, мкмоль/л	Каталаза, УО/л
II-А підгрупа (n=23)	до лікування	15,06±2,58	1,83±0,96
	через 14 днів	11,21±1,54	2,11±0,52
	через 1,5 місяці	10,5±1,67*	2,4±0,11*
II-Б підгрупа (n=20)	до лікування	14,51±3,45	1,97±0,89
	через 14 днів	9,64±2,74*	2,76±0,97*
	через 1,5 місяці	7,47±1,73* #	2,91±0,51* #

Примітки:
* - достовірні відмінності ($p<0,05$) показника до та після лікування у межах однієї підгрупи;
# - достовірні відмінності ($p<0,05$) показника після лікування у підгрупах порівняння.

Більш значуща позитивна динаміка досліджуваних показників встановлена в II-Б підгрупі пацієнтів, які на фоні АГБТ додатково приймали еупатілін. У даній групі рівень ТБК-активних продуктів у сироватці крові через 14 днів лікування знизився у 1,5 раза ($p<0,05$) та через 1,5 місяці – у 2,0 раза ($p<0,001$) порівняно з вихідними даними. У хворих II-Б підгрупи на фоні лікування активність каталази у сироватці крові зросла у 1,4 раза ($p<0,02$) та у 1,5 раза ($p<0,01$) через 14 днів і 1,5 місяці відповідно.

Детальний аналіз кінцевих результатів довів додатковий антиоксидантний ефект еупатіліну, що підтверджувалось нижчими у 1,5 раза ($p<0,02$) показниками концентрації ТБК-активних продуктів у сироватці крові та вищими у 1,2 раза ($p<0,05$) активності каталази у сироватці крові хворих II-Б підгрупи порівняно з II-А підгрупою.

Отже, додавання еупатіліну до базисної терапії хворих на НПЗЗ-гастропатію похилого віку у поєднанні з ІХС дозволило зменшити активність перекисного окиснення ліпідів на фоні активації антиоксидантного захисту.

Важливою складовою ендогенної системи захисту СОШ є NO, який активує слизоутворення, що забезпечує відновлення СОШ при дії ушкоджуючих чинників, покращує стан мікроциркуляторного русла, знижує продукцію прозапальних цитокінів. Репаративні процеси в СОШ забезпечуються активністю eNOS, активація якої прискорює ангіогенез і загоєння ерозивно-виразкових ушкоджень СОШ [45, 255]. Синтез NO в малих, «фізіологічних» концентраціях продукується за допомогою eNOS, однак надлишковий синтез NO, що утворюється внаслідок активації iNOS макрофагами, сприяє накопиченню вільних радикалів – супероксиду і пероксинітріту, які сприяють порушенню ендотелій-залежної вазодилатації, що супроводжується недостатньою перфузією органів, та виявляють безпосередньо ушкоджуючу дію на клітини та їх органели, активуючи запальний процес [38].

У табл. 4.3 наведено результати вивчення активності NOS та концентрації пероксинітриту у сироватці крові хворих І групи у динаміці лікування. Так, у пацієнтів І-А підгрупи через 14 днів і 1,5 міс. виявлено зменшення активності iNOS у 1,2 раза та у 1,8 раза ($p<0,001$), концентрації пероксинітритів у 1,15 рази та у 1,3 раза ($p<0,001$) відповідно на фоні тенденції до зростання активності eNOS у сироватці крові.

У хворих І-Б підгрупи, яким додатково призначався еупатілін на фоні базисної терапії, через 14 днів і через 1,5 міс. встановлено зниження активності iNOS у 1,8 раза та у 2,7 раза ($p<0,001$), концентрації пероксинітритів у 1,4 раза та у 1,7 раза ($p<0,001$) відповідно на фоні зростання активності eNOS через 14 днів у 1,3 раза ($p<0,03$) у сироватці крові. Через 1,5 міс. активність eNOS залишалася високою ($p<0,01$) порівняно з вихідними даними.

Таблиця 4.3

Показники активності NOS та концентрації пероксинітриту у сироватці крові хворих у динаміці лікування хворих на НПЗЗ-гастропатію, неасоційовану з H. pylori (M±m)

Групи обстежених		iNOS, мкмоль/г·л	eNOS, мкмоль/г·л	$NOOO^-$, мкмоль/л
I-А підгрупа (n=44)	до лікування	0,63±0,10	0,045±0,005	9,70±2,88
	через 14 днів	0,50±0,07	0,047±0,004	8,40±2,85*
	через 1,5 місяці	0,35±0,03*	0,048±0,003	7,27±2,81*
I-Б підгрупа (n=38)	до лікування	0,65±0,05	0,042±0,003	9,80±2,87
	через 14 днів	0,35±0,06*#	0,055±0,004*	6,80±2,54*#
	через 1,5 місяці	0,24±0,05*#	0,057±0,005*#	5,69±1,98*#

Примітки:
* - достовірні відмінності ($p<0,05$) показниками до та після лікування у межах однієї підгрупи;
# - достовірні відмінності ($p<0,05$) між показниками після лікування у підгрупах порівняння.

Детальний аналіз кінцевих результатів через 14 днів та 1,5 міс. спостереження довів додатковий позитивний ефект еупатіліну в комплексному лікуванні НПЗЗ-гастропатії, що підтверджувалось нижчими у 1,4 раза ($p<0,02$) показниками активності iNOS у сироватці крові, зменшенням концентрації пероксинітритів у хворих I-Б підгрупи порівняно з I-А підгрупою у 1,2 раза та 1,3 раза ($p<0,001$) відповідно.

У хворих II-А підгрупи на фоні АГБТ через 14 днів встановлено вірогідне зниження активності iNOS у 1,4 раза ($p<0,001$), зменшення концентрації пероксинітритів у сироватці крові у 1,3 раза ($p<0,001$) та через 1,5 місяці – у 1,7 раза ($p<0,003$) та у 1,6 раза ($p<0,005$) відповідно порівняно з вихідними даними (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Показники активності NOS та концентрації пероксинітриту у сироватці крові хворих у динаміці лікування хворих на НПЗЗ-гастропатію, асоційовану з H. pylori (M±m)

Групи обстежених		iNOS, мкмоль/г·л	eNOS, мкмоль/г·л	$NOOO^-$, мкмоль/л
II-А підгрупа (n=23)	до лікування	0,93±0,08	0,036±0,002	13,71±1,63
	через 14 днів	0,68±0,07*	0,037±0,004	10,20±2,69*
	через 1,5 місяці	0,54±0,04*	0,045±0,005	8,56±2,47*
II-Б підгрупа (n=20)	до лікування	1,02±0,21	0,038±0,005	13,36±2,56
	через 14 днів	0,58±0,10*#	0,051±0,003*#	9,22±1,53*
	через 1,5 місяці	0,34±0,06*#	0,058±0,004*	6,41±1,68*#

Примітки:
* - достовірні відмінності ($p<0,05$) між показниками до та після лікування у межах однієї підгрупи;
# - достовірні відмінності ($p<0,05$) між показниками після лікування у підгрупах порівняння.

Більш значуща позитивна динаміка встановлена у пацієнтів II-Б підгрупи, яким призначався еупатілін на фоні ерадикаційної терапії. Так, через 14 днів та 1,5 міс. спостереження активність iNOS знизилась у 1,7 раза та 3,0 раза ($p<0,001$), концентрація $NOOO^-$ у сироватці крові зменшилась у 1,4 раза та 2,0 раза ($p<0,001$) на фоні вірогідного зростання активності eNOS у 1,3 раза ($p<0,02$) та у 1,5 раза ($p<0,01$) відповідно.

Про додатковий позитивний ефект еупатіліну свідчить порівняльний аналіз досліджуваних показників у хворих обох груп. Через 14 днів лікування у хворих II-Б підгрупи порівняно з пацієнтами II-А підгрупи встановлені вірогідно нижчі у 1,17 рази ($p<0,02$) показники активності iNOS на фоні вищих значень показників активності eNOS у 1,3 раза ($p<0,03$) та зниження вмісту пероксинітриту у 1,4 раза ($p<0,01$) у сироватці крові. Подібні зміни встановлені

через 1,5 міс., що підтверджувалось вірогідно нижчими показниками активності iNOS у 1,6 раза (p<0,005), вмісту пероксинітритів у 2,0 раза (p<0,001) у сироватці крові хворих II-Б підгрупи порівняно з відповідними показниками II-А підгрупи.

Таким чином, нами виявлена позитивна динаміка показників ендотеліальної дисфункції у хворих на НПЗЗ-гастропатію похилого віку з супутньою ІХС, що пов'язано з антиоксидантними та протизапальними ефектами еупатіліну.

4.3. Вплив еупатіліну на ендоскопічні та гістоморфологічні зміни слизової оболонки шлунка у хворих на НПЗЗ-гастропатію похилого віку з супутньою ІХС у динаміці лікування

Морфологічні зміни СОШ у хворих на фоні прийому НПЗЗ характеризуються розвитком «регенеративних» змін епітелію, як включають фовеолярну гіперплазією, чутливість та специфічність якої складає близько 34% та 82% відповідно, наявність гладком'язових клітин у власній пластинці, яка також має недостатній рівень чутливості та специфічності (47% та 88% відповідно) [1, 28], що обґрунтовує проведення глибокого аналізу гістоморфологічних змін СОШ у динаміці лікування.

Як видно на рис. 4.8., у хворих на НПЗЗ-гастропатію, неасоційовану з H. pylori, на фоні кислотосупресивної терапії за даними верхньої ендоскопії встановлено зменшення ступеня ерозивно-виразкових ушкоджень за шкалою Lanzascore у 1,5 раза (1,83±0,16 проти 2,69±0,31 бали; p<0,02), у пацієнтів І-Б підгрупи на фоні прийому еупатіліну досліджуваний показник зменшився у 2,3 раза (1,20±0,19 проти 2,78±0,53 бали; p<0,001).

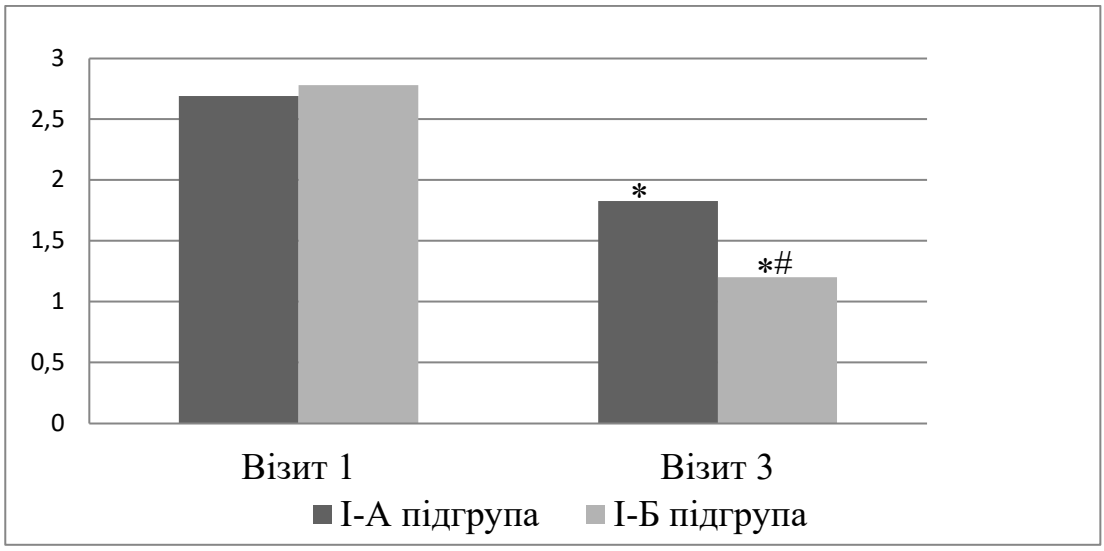

Рис. 4.8. Ступінь ерозивно-виразкових ушкоджень за шкалою Lanzascore у хворих на НПЗЗ-гастропатію, неасоційовану з H. pylori, похилого віку з супутньою ІХС у динаміці лікування

Примітки:
* - достовірні відмінності ($p<0,05$) показника до та після лікування у межах однієї підгрупи;
# - достовірні відмінності ($p<0,05$) показника після лікування у підгрупах порівняння.

За даними верхньої ендоскопії, у хворих І-Б підгрупи показник за шкалою Lanzascore був меншим у 1,5 раза (1,20±0,19 проти 1,83±0,16 бали; $p<0,02$) порівняно з хворими І-А підгрупи.

У хворих на НПЗЗ-гастропатію, неасоційовану з H. pylori, на фоні лікування в структурі морфологічних змін у пацієнтів виявлено зменшення кількості ерозій, зниження активності запального процесу в СОШ, гіперплазії та кишкової метаплазії (табл. 4.5). Однак у хворих І-Б підгрупи, які отримували еупатілін на фоні ІПП, динаміка досліджуваних показників мала більш значущий характер порівняно з хворими І-А підгрупи, що підтверджувалось зниженням частоти виявлення ерозій СОШ ($\varphi=2,62$; $p<0,05$), ступеня активності запалення в СОШ ($\varphi=3,19$; $p<0,01$). У пацієнтів І-А та І-Б підгруп після лікування мало місце загоєння виразок СОШ.

Таблиця 4.5

Частота морфологічних змін СОШ у хворих на НПЗЗ-гастропатію, неасоційовану з H. pylori, похилого віку з супутньою ІХС до та після лікування

Показник	Візит	І-А підгрупа (n=44)	І-Б підгрупа (n=38)	φ	p
Наявність ерозій СОШ	візит 1	39 (88,6%)	37 (97,3%)	-	-
	візит 3	18 (40,9%)	7 (18,4%)	2,62	<0,05
Наявність виразок СОШ	візит 1	4 (9,09%)	5 (13,5%)	-	-
	візит 3	0	0	-	-
Ознаки активного запалення СОШ	візит 1	32 (72,7%)	29 (76,3%)	-	-
	візит 3	21 (47,7%)	6 (15,8%)	3,19	<0,01
Гіперплазія СОШ	візит 1	20 (45,5%)	18 (47,4%)	-	-
	візит 3	12 (27,3%)	9 (23,7%)	0,37	>0,05
Кишкова метаплазія СОШ	візит 1	29 (65,9%)	22 (57,8%)	-	-
	візит 3	10 (22,7%)	5 (11,4%)	3,12	<0,01
Атрофія СОШ	візит 1	24 (54,5%)	18 (47,3%)	-	-
	візит 3	12 (27,3%)	7 (15,9%)	0,78	>0,05

У хворих І-А підгрупи, які отримували базисну терапію, спостерігалась тенденція до зниження ступеня інфільтрації поліморфноядерними лейкоцитами, мононуклеарними клітинами, кишкової метаплазії. Достовірна позитивна динаміка досліджуваних гістоморфологічних показників встановлена у пацієнтів І-Б підгрупи, яким на фоні базисної терапії призначався еупатілін (табл. 4.6). Так, ступінь інфільтрації поліморфноядерними лейкоцитами зменшився у 1,4 рази ($p<0,02$), мононуклеарними клітинами – у 1,7 рази ($p<0,01$), кишкової метаплазії – у 1,3 рази ($p<0,05$).

Таблиця 4.6

Динаміка морфологічних показників СОШ у хворих на НПЗЗ-гастропатію, неасоційовану з H. pylori, похилого віку з супутньою ІХС у динаміці лікування

Показник	Візит	І-А підгрупа (n=44)	І-Б підгрупа (n=38)
Інфільтрація поліморфноядерними лейкоцитами, бали	візит 1	2,04±0,04	2,09±0,07
	візит 3	1,68±0,08	1,49±0,03*#
Інфільтрація мононуклеарними клітинами, бали	візит 1	1,70±0,09	1,82±0,11
	візит 3	1,54±0,07	1,09±0,05*#
Кишкова метаплазія, бали	візит 1	0,24±0,02	0,29±0,08
	візит 3	0,16±0,03	0,22±0,05*

Примітки:
* - достовірні відмінності ($p<0,05$) між показниками до та після лікування у межах однієї підгрупи;
# - достовірні відмінності ($p<0,05$) між показниками після лікування у підгрупах порівняння.

Позитивний протизапальний ефект еупатіліну доведений нижчими показниками інфільтрації поліморфноядерними лейкоцитами та мононуклеарними клітинами у 1,12 раза ($p<0,05$) та у 1,4 раза ($p<0,001$) у хворих І-Б підгрупи через 1,5 місяці лікування порівняно з відповідними показниками пацієнтів І-А підгрупи (табл. 4.6).

У хворих І-А підгрупи через 1,5 міс. кислотосупресивної терапії при гістологічному дослідженні виявлена незначна позитивна динаміка морфологічних змін, що характеризувались наявністю дифузної запальної інфільтрації власної пластинки СО, регенеративних змін покривного та залозистого епітелію, наявністю венозно-капілярного повнокрів'я (рис. 4.9).

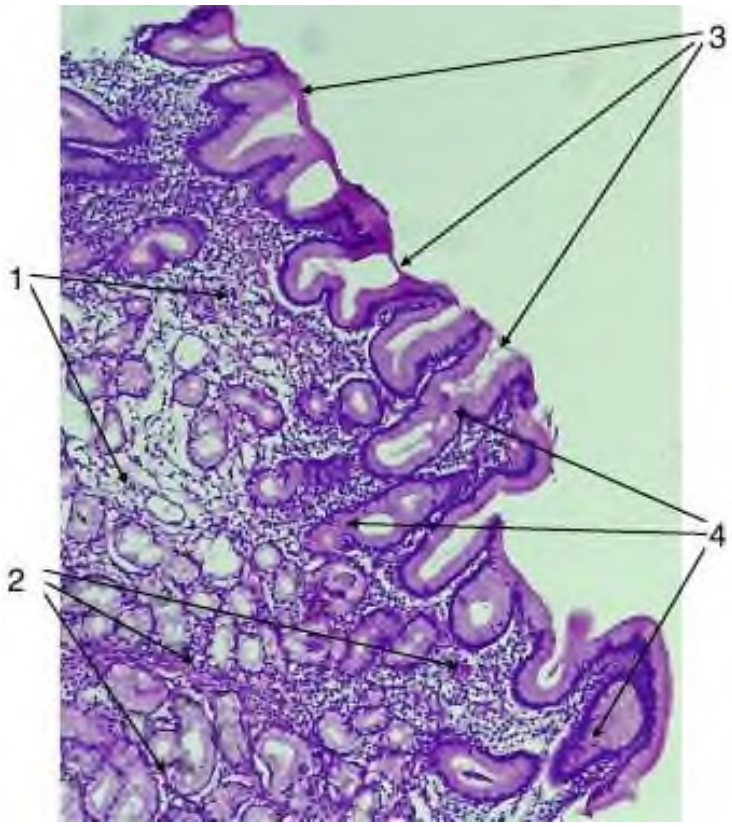

Рис. 4.9 Біоптат антрального відділу шлунка хворого С., 71 р. НПЗЗ-гастропатія через 1,5 міс. лікування ІПП (парафіновий зріз, фарбування гематоксилін-еозином, х400).

1 – помірна запальна (лейкоцитарно-макрофагальна) інфільтрація;

2 – помірно виражена фовеолярна гіперплазія;

3 – різко підвищене слизоутворення;

4 – венозно-капілярного повнокрів’я.

На рис. 4.10 представлений стан мікроциркуляторного русла у хворих І-А підгрупи на фоні кислотосупресивної терапії.

Порушення мікроциркуляції характеризувалось розширеним просвітом капілярів, наявністю пристінкового еритроцитарного сладжу та спостерігалось після 1,5 місяці кислотосупресивної терапії (рис. 4.10).

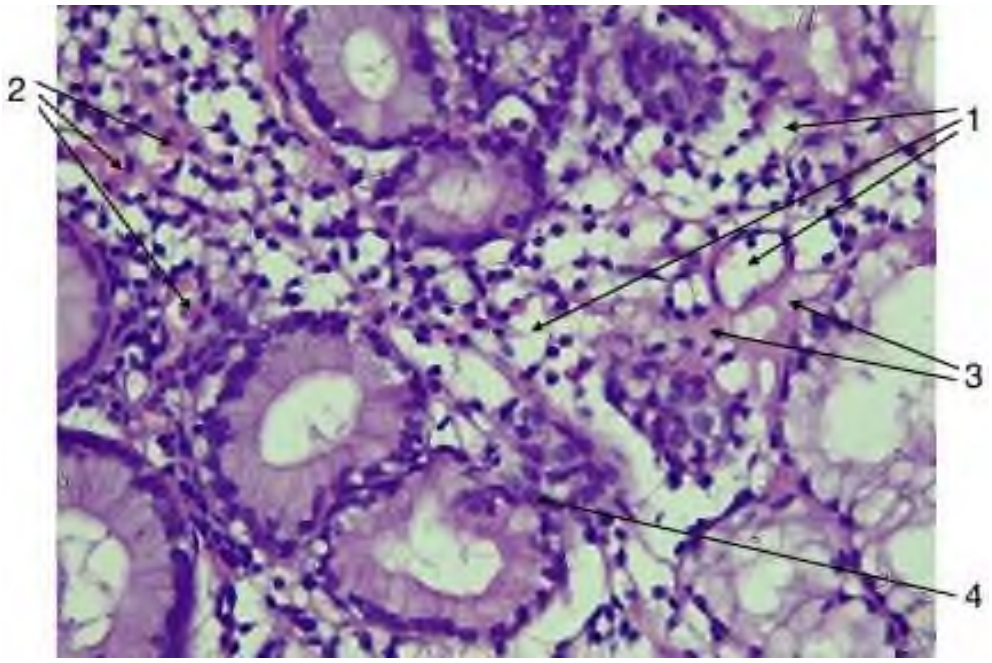

Рис. 4.10 Біоптат антрального відділу шлунка хворого С., 71 р. НПЗЗ-гастропатія через 1,5 міс. лікування ІПП (парафіновий зріз, фарбування гематоксилін-еозином, х400).

1 – різко розширені капіляри мікроциркуляторного русла СОШ;

2 – пристінковий еритроцитарний сладж;

3 – набряк СО;

4 – атипія клітин шлункових ямок та фундальних залоз.

Значуща позитивна динаміка встановлена при гістологічному вивченні СО антрального відділу шлунка у хворих І-Б підгрупи, що підтверджувалось зменшенням дифузної запальної інфільтрації власної пластинки СО, слабовираженими фокальними регенеративними змінами покрівного та залозистого епітелію у вигляді фовеолярної гіперплазії, помірним слизеутворенням та зменшенням набряку строми власної пластинки СОШ (рис. 4.11).

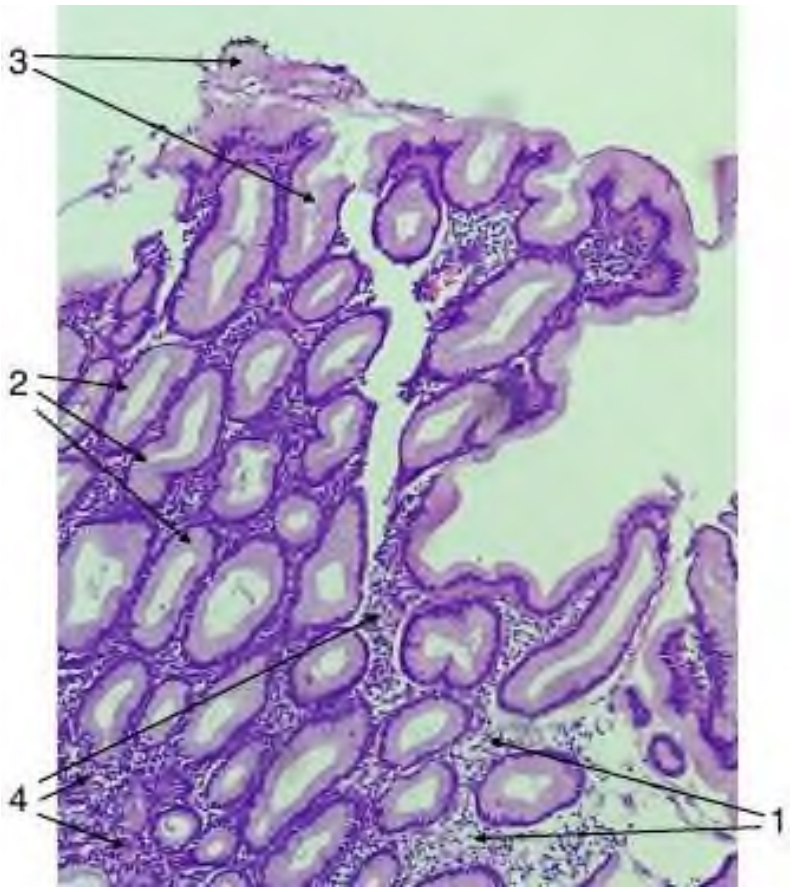

Рис. 4.11. Біоптат антрального відділу шлунка хворого М., 69 р. НПЗЗ-гастропатія через 1,5 міс. лікування еупатіліном на фоні прийому ІПП (парафіновий зріз, фарбування гематоксилін-еозином, х400).

1 - незначна лейкоцитарно-макрофагальна інфільтрація;

2 - фовеолярна гіперплазія відсутня;

3 - різко підвищене слизоутворення;

4 - нормальний стан мікроциркуляторного русла.

Зміни мікроциркуляторного русла в динаміці лікування хворих І-Б підгрупи, які отримували еупатілін на фоні прийому ІПП, супроводжувались звуженням до нормальних розмірів просвіту капілярів, відсутністю еритроцитарного сладжу (рис. 4.12).

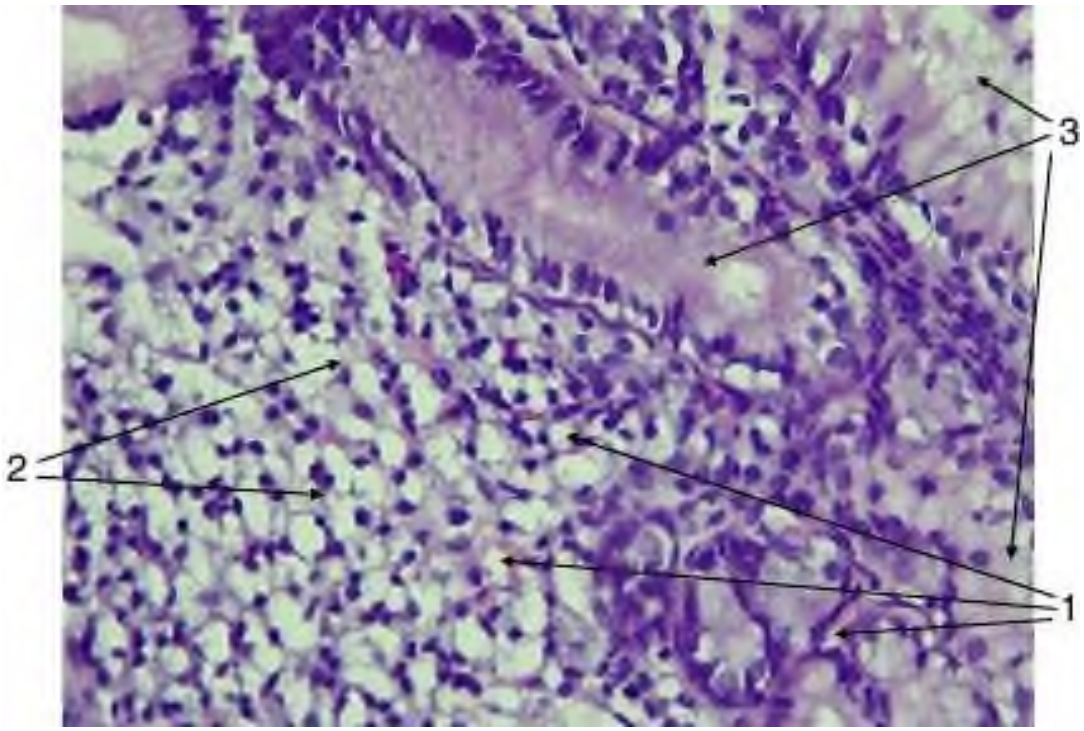

Рис. 4.12. Біоптат антрального відділу шлунка хворого М., 69 р. НПЗЗ-гастропатія через 1,5 міс. лікування еупатіліном на фоні прийому ІПП (парафіновий зріз, фарбування гематоксилін-еозином, х400).

1 – нормальні капіляри мікроциркуляторного русла СОШ;

2 – відсутність набряку СО;

3– виражене слизоутворення пристінковими клітинами фундальних залоз.

Таким чином, призначення еупатіліну на фоні кислотосупресивної терапії дозволяє зменшити ступінь ерозивно-виразкових ушкоджень СОШ, інтенсивність запалення, нормалізувати стан мікроциркуляторного русла, покращити процеси слизоутворення.

Дискутабельним залишається питання щодо оцінки характеру взаємовпливу НПЗЗ та H. pylori. Протизапальний потенціал НПЗЗ зменшує вираженість негативних наслідків H. pylori-асоційованого гастриту та одночасно H. pylori безпосередньо ушкоджує епітеліоцити за рахунок уреазної активності бактерій, наявності протеолітичних ферментів, активації макрофагів і нейтрофілів [149].

У хворих на НПЗЗ-гастропатію, асоційовану з H. pylori, на фоні АГБТ за даними верхньої ендоскопії встановлено зменшення ступеня ерозивно-виразкових ушкоджень за шкалою Lanzascore у 1,5 раза (2,25±0,22 проти 3,51±0,42 бали; p<0,02), у пацієнтів ІІ-Б підгрупи на фоні прийому еупатіліну досліджуваний показник зменшився у 2,4 раза (1,45±0,27 проти 3,49±0,50 бали; p<0,01).

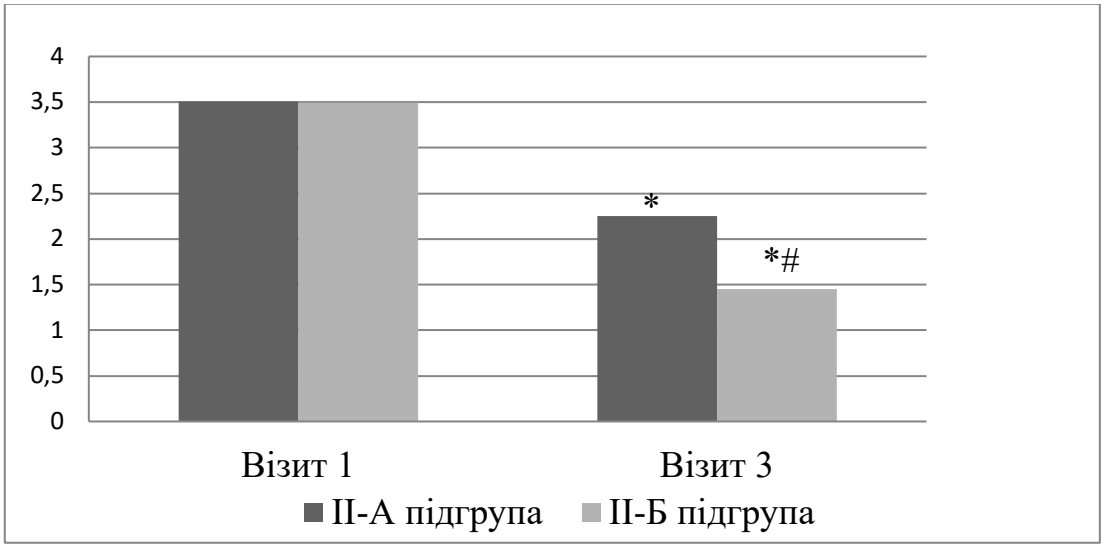

Рис. 4.12. Ступінь ерозивно-виразкових ушкоджень за шкалою Lanzascore у хворих на НПЗЗ-гастропатію, асоційовану з H. pylori, похилого віку з супутньою ІХС у динаміці лікування

Примітки:
* - достовірні відмінності (p<0,05) показника до та після лікування у межах однієї підгрупи;
# - достовірні відмінності (p<0,05) показника після лікування у підгрупах порівняння.

У хворих ІІ-Б підгрупи на фоні АГБТ у поєднанні з еупатіліном за результатами верхньої ендоскопії, показник за шкалою Lanzascore був меншим у 1,5 раза (p<0,05) порівняно з хворими ІІ-А підгрупи, що доводить безпосередній вплив еупатіліну на зменшення тяжкості ерозивно-виразкових ушкоджень СОШ.

У хворих на НПЗЗ-гастропатію, асоційовану з H. pylori, ІІ-Б підгрупи на фоні застосування еупатіліну в структурі морфологічних змін у 11 (84,6%)

пацієнтів на фоні комплексної терапії виявлено зменшення кількості ерозивно-виразкових ушкоджень, у 16 (84,2%) – зниження активності запального процесу в СОШ, у 8 (66,6%) – зменшились ознаки атрофії СОШ (табл. 4.7). Порівняльний аналіз досліджуваних морфологічних показників встановив, що у хворих ІІ-Б підгрупи динаміка показників мала більш значущий характер порівняно з хворими ІІ-А підгрупи. Так, під впливом еупатіліну достовірно нижчою була кількість хворих з ознаками ерозивних ушкоджень СОШ (φ=1,91; $p<0,05$), активного запального процесу СО з ознаками гіперплазії (φ=2,69; $p<0,01$). У хворих обох підгруп після лікування було встанолено загоєння виразкових ушкоджень СОШ.

Таблиця 4.7

Частота морфологічних змін СОШ у хворих на НПЗЗ-гастропатію, асоційовану з H. pylori, похилого віку з супутньою ІХС до та після лікування

Показник	Візит	ІІ-А підгрупа (n=23)	ІІ-Б підгрупа (n=20)	φ	p
Наявність ерозій СОШ	візит 1	17 (73,9%)	13 (65,0%)	-	-
	візит 3	8 (34,7%)	2 (10%)	1,91	<0,05
Наявність виразок СОШ	візит 1	10 (43,5%)	7 (35,0%)	-	-
	візит 3	0	0	-	-
Ознаки активного запалення СОШ	візит 1	22 (95,6%)	19 (95,0%)	-	-
	візит 3	12 (52,1%)	3 (15,0%)	2,69	<0,01
Гіперплазія СОШ	візит 1	11 (47,8%)	15 (75,0%)	-	-
	візит 3	6 (26,1%)	3 (15,0%)	1,84	<0,05
Кишкова метаплазія СОШ	візит 1	13 (56,5%)	18 (90,0%)	-	-
	візит 3	5 (21,7%)	3 (15,0%)	1,36	>0,05
Атрофія СОШ	візит 1	11 (47,8%)	12 (60,0%)	-	-
	візит 3	7 (30,4%)	4 (20,0%)	1,47	>0,05

У хворих обох груп на НПЗЗ-гастропатію, асоційовану з H. pylori, похилого віку з супутньою ІХС після лікування встановлено зниження ступеня інфільтрації поліморфноядерними лейкоцитами, мононуклеарними клітинами, кишкової метаплазії, однак вірогідна позитивна динаміка досліджуваних показників встановлена у пролікованих пацієнтів ІІ-Б підгрупи, яким на фоні АГБТ призначався еупатілін (табл. 4.8). Так, ступінь інфільтрації поліморфноядерними лейкоцитами зменшився у 2,3 раза ($p<0,05$), мононуклеарними клітинами – у 1,7 раза ($p<0,01$).

Таблиця 4.8

Динаміка морфологічних показників СОШ у хворих на НПЗЗ-гастропатію, асоційовану з H. pylori, похилого віку з супутньою ІХС у процесі лікування

Показник	Візит	ІІ-А підгрупа (n=23)	ІІ-Б підгрупа (n=20)
Інфільтрація поліморфноядерними лейкоцитами, бали	візит 1	2,59±0,51	2,72±0,65
	візит 3	1,94±0,27	1,19±0,23*#
Інфільтрація мононуклеарними клітинами, бали	візит 1	2,48±0,39	2,54±0,45
	візит 3	1,86±0,20	1,22±0,15*#

Примітки:
* - достовірні відмінності ($p<0,05$) показників до та після лікування у межах однієї підгрупи;
# - достовірні відмінності ($p<0,05$) показників після лікування у підгрупах порівняння.

Про протизапальний ефект еупатіліну свідчили вірогідно нижчі показники інфільтрації поліморфноядерними лейкоцитами у 1,6 раза ($p<0,05$), мононуклеарними клітинами у 1,5 раза ($p<0,02$) у хворих ІІ-Б підгрупи через 1,5 місяці лікування порівняно з відповідним показниками пацієнтів ІІ-А підгрупи.

Морфологічним підтвердженням отриманих вище даних є результати дослідження отриманих біоптатів СОШ у хворих обох груп, що характеризувались зменшенням дифузної запальної інфільтрації власної

пластинки СОШ, слабовираженими фокальними регенеративними змінами покривного та залозистого епітелію, зниженням кишкової метаплазії залозистого епітелію з поодинокими келихоподібними клітинами, помірного слизеутворенння, відновлення мікроциркуляції в венозних капілярах на фоні зменшення набряку строми власної пластинки.

На рис. 4.13 представлений біоптат антрального відділу шлунка хворого на НПЗЗ-гастропатію, асоційовану з H. pylori, через 1,5 міс. у динаміці АГБТ.

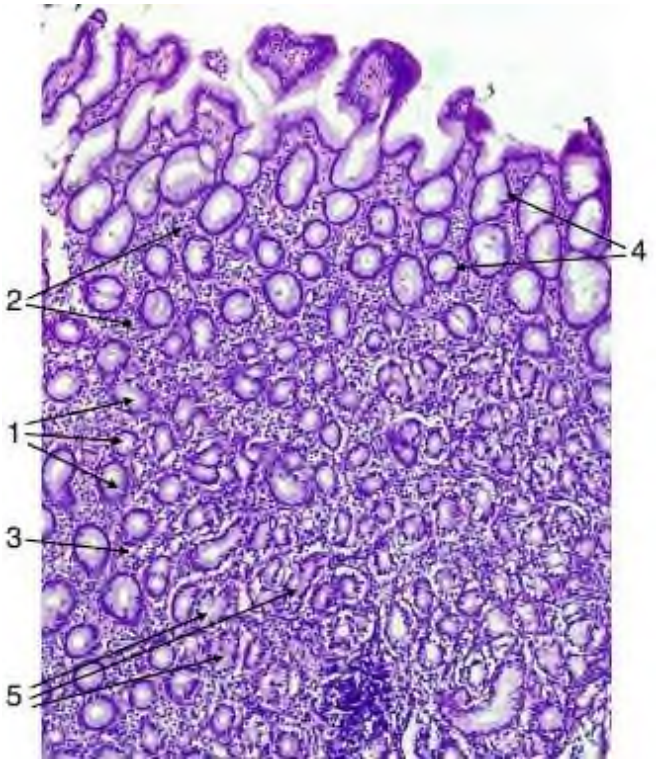

Рис. 4.13 Біоптат антрального відділу шлунка хворого К., 75 р. НПЗЗ-гастропатія, асоційована з H. pylori, через 1,5 міс. в динаміці АГБТ (парафіновий зріз, фарбування гематоксилін-еозином, х100).

1 – фундальні залози СО;

2 – помірна нейтрофільна інфільтрація;

3 – поодинокі плазматичні клітини;

4 – помірна неметапластична атрофія залоз СО;

5 – дисплазія епітелію залоз низького ступеня.

На фоні АГБТ визначається незначне зменшення нейтрофільної інфільтрації та виявляються поодинокі плазматичні клітини в СОШ (рис. 4.14).

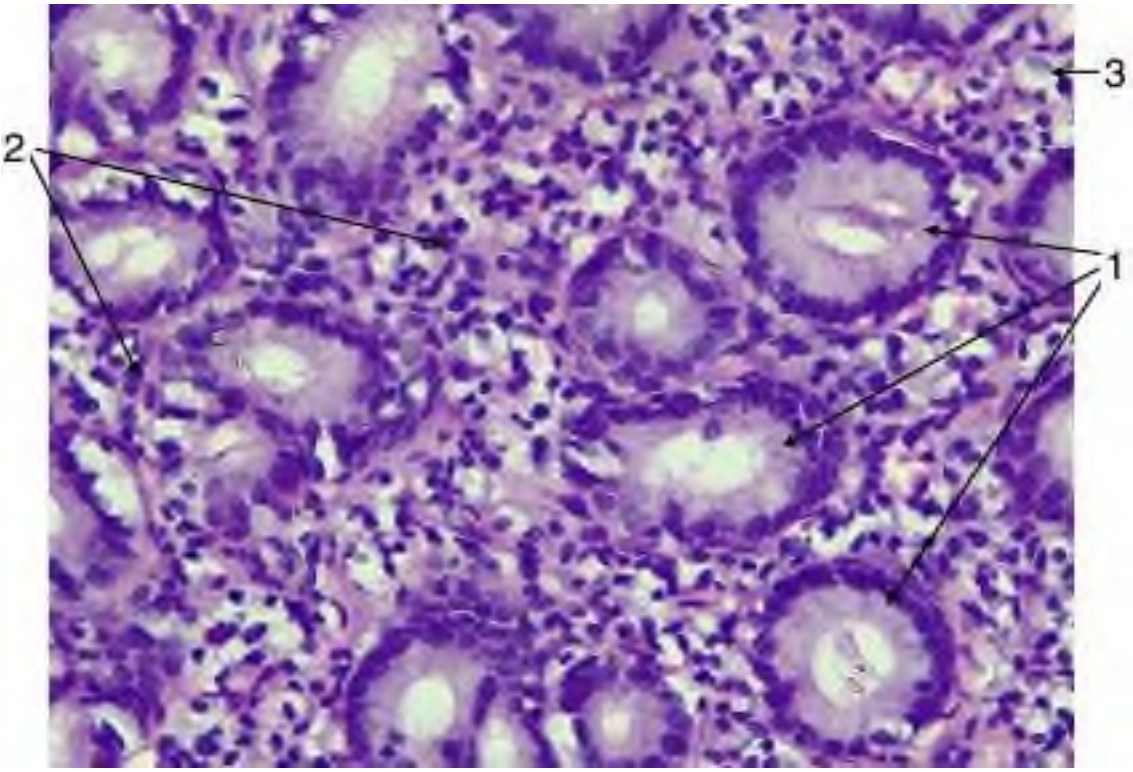

Рис. 4.14 Біоптат антрального відділу шлунка хворого Д., 68 р. НПЗЗ-гастропатія, асоційована з H. pylori, через 1,5 міс. в динаміці АГБТ (парафіновий зріз, фарбування гематоксилін-еозином, х400).

1 – фундальні залози СО;

2 – помірна нейтрофільна інфільтрація;

3 – поодинокі плазматичні клітини.

Також на фоні АГБТ нами встановлена помірна неметапластична атрофія з розвитком фібромускулярної проліферації власної пластинки СО (рис. 4.15).

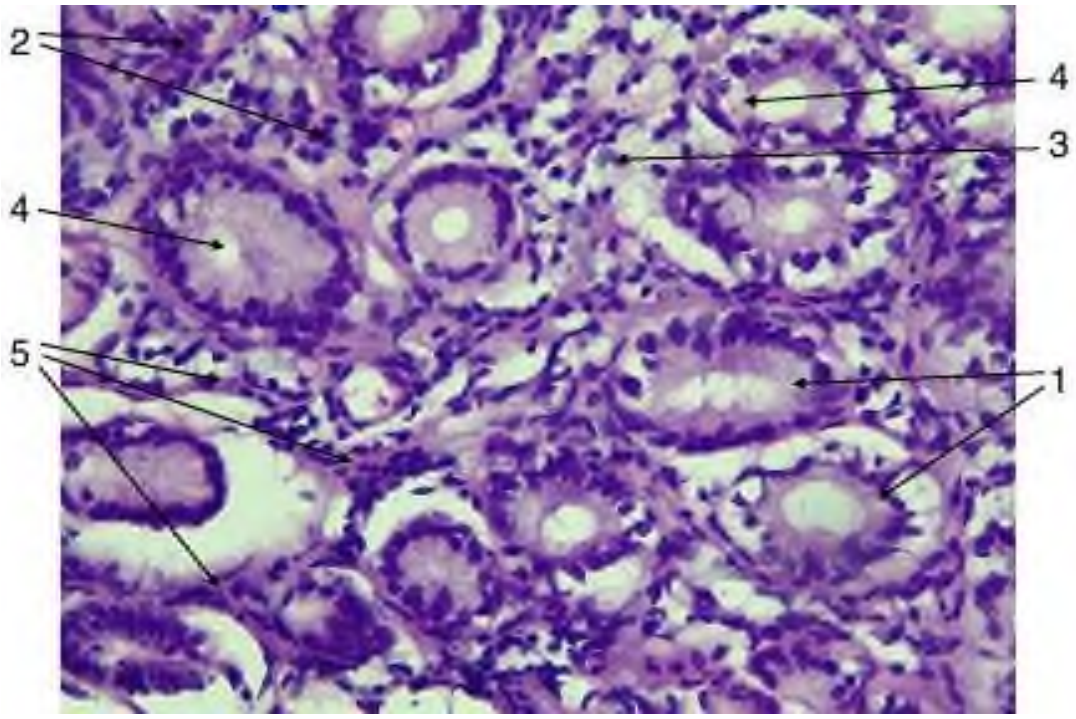

Рис. 4.15 Біоптат антрального відділу шлунка хворого У., 70 р. НПЗЗ-гастропатія, асоційована з H. pylori, через 1,5 міс. в динаміці АГБТ (парафіновий зріз, фарбування гематоксилін-еозином, х400).

1 – фундальні залози СО;

2 – помірна нейтрофільна інфільтрація;

3 – поодинокі плазматичні клітини;

4 – неметапластична атрофія залоз СО;

5 – фіброзні прошарки.

Таким чином, АГБТ сприяє позитивній морфологічній динаміці, однак не забезпечує повноцінне загоєння ерозивно-виразкових ушкоджень СОШ, що супроводжується помірним нейтрофільним запаленням, наявністю поодиноких плазматичних клітин, які є маркерами активності запального процесу. Призначення еупатіліну на фоні АГБТ дозволило значно покращити процеси загоєння СОШ, що доведено результатами морфологічних досліджень біоптатів СОШ хворих ІІ-Б підгрупи.

Через 1,5 місяці лікування у хворих ІІ-Б підгрупи встановлені слабовиражена нейтрофільна інфільтрація, відсутність фовеолярної гіперплазії

на фоні підвищеного слизоутворення та нормалізації складових мікроциркуляторного русла, а саме діаметру капілярів, артеріол та венул, відсутність пристінкового та тотального еритроцитарного сладжу, набряку СО (рис. 4.16).

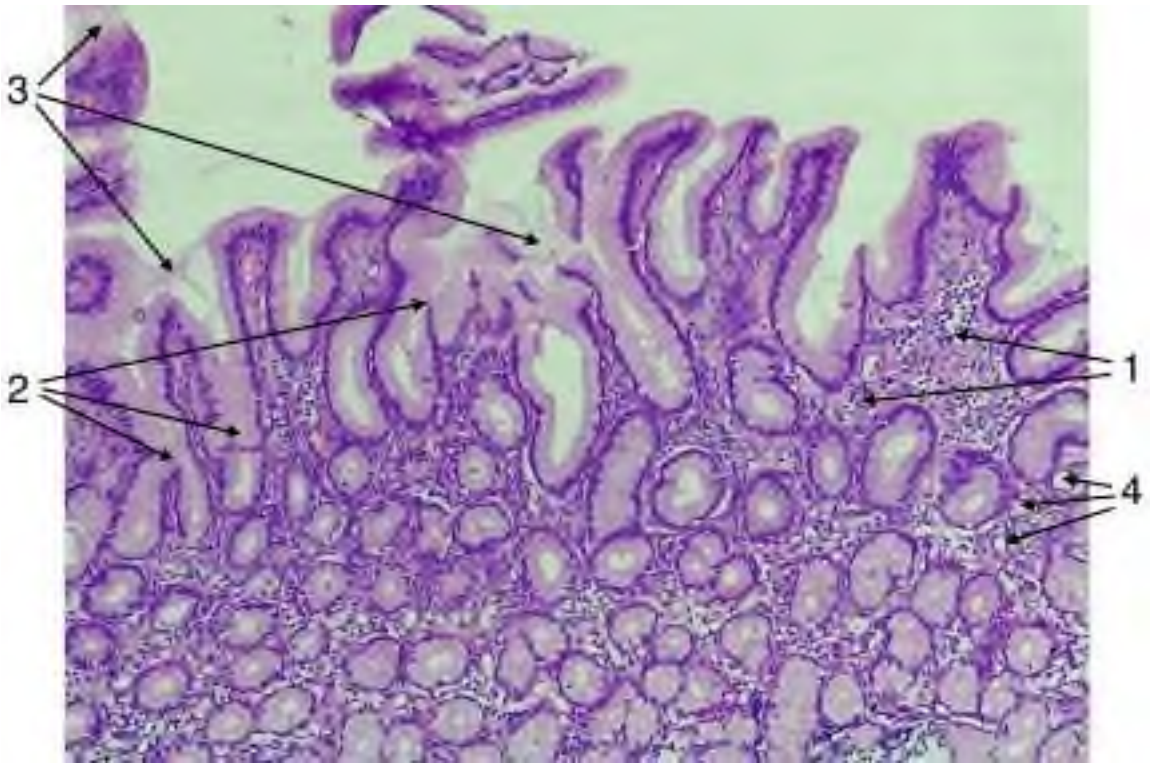

Рис. 4.16 Біоптат антрального відділу шлунка хворого А., 73 р. НПЗЗ-гастропатія, асоційована з H. pylori, через 1,5 міс. у динаміці лікування еупатіліном та АГБТ (парафіновий зріз, фарбування гематоксилін-еозином, х100).

1 – слабковиражена нейтрофільна інфільтрація;

2 – фовеолярна гіперплазія відсутня;

3 – різко підвищене слизоутворення;

4 – нормальний стан складових мікроциркуляторного русла.

Важливим захисним фактором СОШ є стан мікроциркуляторного русла, вивчення якого дозволяє оцінити цитопротекторні властивості еупатіліну. Так, у хворих ІІ-Б групи встановлена нормалізація стану мікроциркуляторного русла за

рахунок відсутності вазодилятації та пристінкового еритроцитарного сладжу (рис. 4.17).

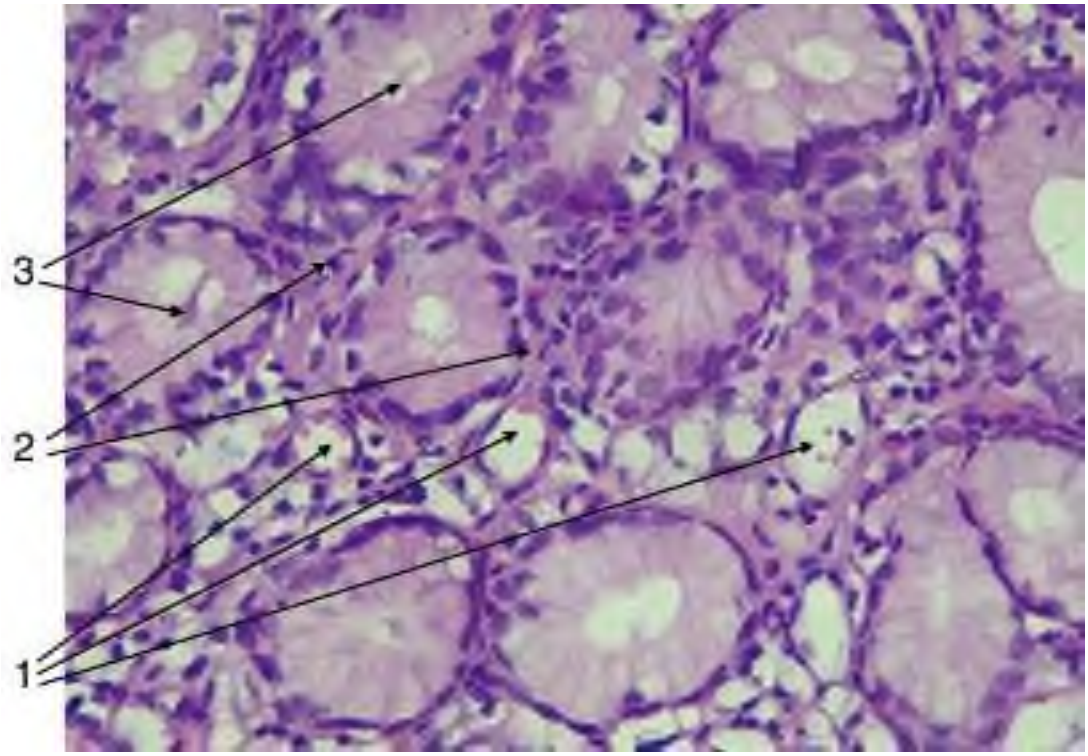

Рис. 4.17 Біоптат антрального відділу шлунка хворого Т., 75 р. НПЗЗ-гастропатія, асоційована з H. pylori, через 1,5 міс. у динаміці лікування еупатіліном та АГБТ (парафіновий зріз, фарбування гематоксилін-еозином, х400).

1 – нормальні капіляри мікроциркуляторного русла СОШ;

2 – відсутність набряку СО;

3 – виражене слизоутворення пристінковими клітинами фундальних залоз.

Призначення еупатіліну дозволило значно покращити процеси слизоутворення, що підтверджувались позитивною динамікою біохімічних маркерів, а саме вмісту NANA та фукози у сироватці крові, а також знайшло підтвердження при морфологічному вивченні біоптатів хворих ІІ-Б підгрупи, яким проводилась комбінована терапія (рис. 4.18).

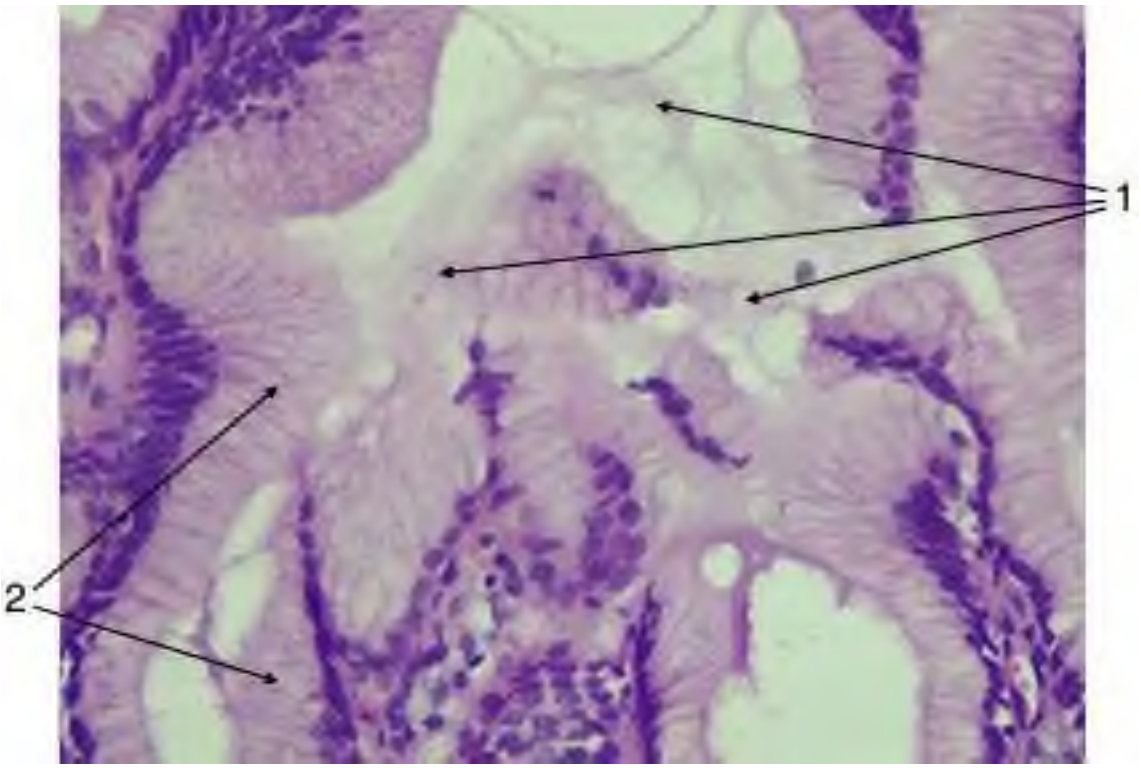

Рис. 4.18 Біоптат антрального відділу шлунка хворого Т., 75 р. НПЗЗ-гастропатія, асоційована з H. pylori, через 1,5 міс. у динаміці лікування еупатіліном та АГБТ (парафіновий зріз, фарбування гематоксилін-еозином, х400).

1 – велика кількість продукованого слизу пристінковими клітинами;
шлуночкових ямок;

2 – пристінкові клітини шлуночкових ямок та фундальних залоз.

Отже, призначення еупатіліну на фоні АГБТ дозволяє значно поліпшити репаративні процеси СОШ, впливаючи на основні механізми ерозивно-виразкового ушкодження СОШ за рахунок зменшення інтенсивності запального процесу, посилення слизоутворення на фоні нормалізації мікроциркуляції.

Отримані нами результати підтверджуються клінічними випадками.

Клінічний випадок 3.

Хворий А., 74 р., поступив до гастроентерологічного відділення КП «Полтавський обласний клінічний госпіталь для ветеранів війни» 11.12.2018 р. із діагнозом: НПЗЗ-гастропатія, неасоційована з H. pylori. ІХС. Стабільна стенокардія напруги ІІ ФК. Дифузний постінфарктний (2016р.) кардіосклероз

атеросклеротичний. СН І ст. Гіпертонічна хвороба ІІІ стадія, ІІ ступінь, ризик високий.

При первинному огляді пацієнт виявляє скарги на біль в епігастральній ділянці, інтенсивність якого склала за ВАШ 2 бали, відчуття дискомфорту в епігастрії, важкість в епігастрії (інтенсивність диспепсичних проявів склала 3 бали за ВАШ), типовий ангінозний загрудинний біль, що виникає при ходьбі до 300 м, тривалістю 3-5 хв., з іррадіацією в ліву руку, інколи вимагає прийому нітрогліцерину.

Анамнез захворювання. Останні 4 місяці відчуває біль в епігастрії, важкість в животі, нудоту та в зв'язку з посиленням епігастрального болю звернувся за медичною допомогою.

Анамнез життя. Матеріально-побутові умови добрі. Шкідливі звички – палить 20 сигарет на день протягом 54 років. Діагноз ІХС. Стабільна стенокардія напруги ІІІ ФК встановлений у 2012 р., в зв'язку з чим отримує постійно ізосорбід динітрат 5 мг через 12 год, бісопролол 5 мг вранці, аспірин 300 мг 1 раз на ніч, аторвастатин 10 мг по 1 табл. на добу. Туберкульоз, венеричні захворювання, вірусні гепатити В, С в анамнезі заперечує. Алергологічний анамнез не обтяжений. Спадковість не обтяжена.

Об'єктивний статус. Загальний стан задовільний. Шкірні покриви та видимі слизові звичайного кольору, периферичні набряки відсутні. Лімфатичні вузли не збільшені. Підшкірна жирова клітковина розвинена помірно.

Дихання через ніс вільне. ЧДР 22 за хв. Аускультативно дихання в легенях жорстке, хрипів немає. Пульс 78 ударів за хв., ритмічний, задовільних властивостей. Межі відносної тупості серця розширені вліво но 1,0 см. Діяльність серця правильна, тони ритмічні, гучні. АТ 160/110 мм.рт.ст.

Язик вологий, обкладений білим нальотом. Живіт м'який, незначна болючість в ГДЗ. Край печінки не виступає з-під реберної дуги, селезінка не збільшена. Симптом постукування негативний з обох сторін. Випорожнення без патології. Діурез не порушений.

Під час первинного обстеження нами отримані наступні результати додаткових та інструментальних методів дослідження:

- загальний аналіз крові (11.12.2018 р.): еритроцити - $3,9x10^{12}$/л, Нв - 152 г/л, лейкоцити – $9,7x10^{9}$/л, ШОЕ – 20 мм/год, еозинофіли – 5%, паличкоядерні гранулоцити – 3%, сегментоядерні гранулоцити – 54%, лімфоцити – 31%, моноцити – 7%;
- загальний аналіз сечі (11.12.2018 р.): солом'яно-жовта, прозора, реакція нейтральна, питома вага – 1010, лейкоцити – 5-6 в п/з, еритроцити – 1-3 в полі зору, глюкоза – не виявлена, білок – не виявлений;
- ЕКГ (11.12.2018 р.): ритм синусовий, ЧСС 72 уд/хв, вертикальне положення електричної осі серця, порушення процесів реполяризації;
- УЗД органів черевної порожнини (12.12.2018 р.): печінка не збільшена, структура однорідна, ехогенність підвищена. Жовчний міхур правильної форми, холедох 0,7 см в діаметрі. Підшлункова залоза не збільшена, структура однорідна, ехогенність підвищена;
- біохімічний аналіз крові (11.12.2018 р.): загальний білірубін – 14,0 мкмоль/л, прямий білірубін – 3,8 мкмоль/л, непрямий білірубін – 10,2 мкмоль/л, АлАТ - 38 Од/л, АсАТ – 43 Од/л, ЛФ – 110 Од/л; холестерин – 8,4 ммоль/л, тригліцериди – 2,4 ммоль/л;
- швидкий тест для визначення антигену H. pylori у фекаліях (11.12.2018 р.) – негативний;
- концентрація NANA у сироватці крові – 2,81 ммоль/л (11.12.2018 р.);
- вміст фукопротеїдів у сироватці крові – 0,25 ммоль/л (11.12.2018 р.);
- вміст ТБК-реактантів у сироватці крові – 15,1 мкмоль/л (11.12.2018 р.);
- активність каталази у сироватці крові – 1,72 УО/л (11.12.2018 р.);
- активність зNOS – 0,59 мкмоль/г·хв, іNOS – 0,55 мкмоль/г·хв, еNOS – 0,04 мкмоль/г·хв (11.12.2018 р.);
- концентрація пероксинітритів в сироватці крові – 10,01 мкмолль/л (11.12.2018 р.);

– результати верхньої ендоскопії (11.12.2018): стравохід і кардія звичайні, вільнопрохідні. В шлунку велика кількість слизу. СО помірно гіперемована. В антральному відділі ерозії 0,2-0,3 мм у діаметрі, за шкалою Lanzascore – 2,9 бали. Пілорус та цибулина дванадцятипалої кишки без особливостей.
– гістологічне дослідження біоптатів: запальна інфільтрація нейтрофільними лейкоцитами – 1,99 бали, інфільтрація мононуклеарними клітинами – 1,78 бали, плазматичні клітини відсутні, знижене слизоутворення, нерівномірне венозно-капілярне повнокрів'я, ознаки атрофії середнього ступеня.

Призначене лікування: глюкозо-інсуліно-калієва суміш (ГІКС) внутрішьовенно 1 раз на добу, бісопролол 5 мг/добу тривало під контролем артеріального тиску, ЧСС, ізосорбіду динітрат 100 мг/добу, клопідогрель 75 мг/добу. З метою лікування НПЗЗ-гастропатії: пантопразол 40 мг через 12 годин 28 днів, еупатілін 60 мг по 1 табл. 3 рази на добу за 20-30 хв. до їжі тривалістю 28 днів.

Хворий на 2-3 добу після початку прийому ІПП та еупатіліну відзначив відсутність епігастрального болю та зменшення диспепсичних проявів (за шкалою ВАШ – 1 бал).

Через 14 та 45 днів були проведені обстеження згідно дизайну дослідження:

– концентрація NANA у сироватці крові – 2,21 ммоль/л (25.12.2018); 1,87 ммоль/л (10.01.2019);
– фукопротеїди у сироватці крові – 0,41 ммоль/л (25.12.2018); 0,50 ммоль/л (10.01.2019);
– вміст ТБК-реактантів у сироватці крові – 10,11 мкмоль/л (25.12.2018); 9,16 мкмоль/л (10.01.2019);
– активність каталази у сироватці крові – 2,50 УО/л (25.12.2018); 2,94 УО/л (10.01.2019);
– активність iNOS у сироватці крові – 0,39 мкмоль/г·хв (25.12.2018); 0,23 мкмоль/г·хв (10.01.2019);

– активність eNOS – 0,051 мкмоль/г·хв (25.12.2018); 0,055 мкмоль/г·хв (10.01.2019);
– концентрація пероксинітритів у сироватці крові – 6,51 мкмоль/л (25.12.2018); 5,74 мкмоль/л (10.01.2019);
– результати верхньої ендоскопії (11.01.2019): стравохід і кардія звичайні, вільнопрохідні. СО помірно гіперемійована. В антральному відділі відсутні ерозивно-виразкові ушкодження, за шкалою Lanzascore – 1,2 бали. Пілоричний відділ та цибулина ДПК без особливостей.
– гістологічне дослідження біоптатів після лікування представлене на рис. 4.19.

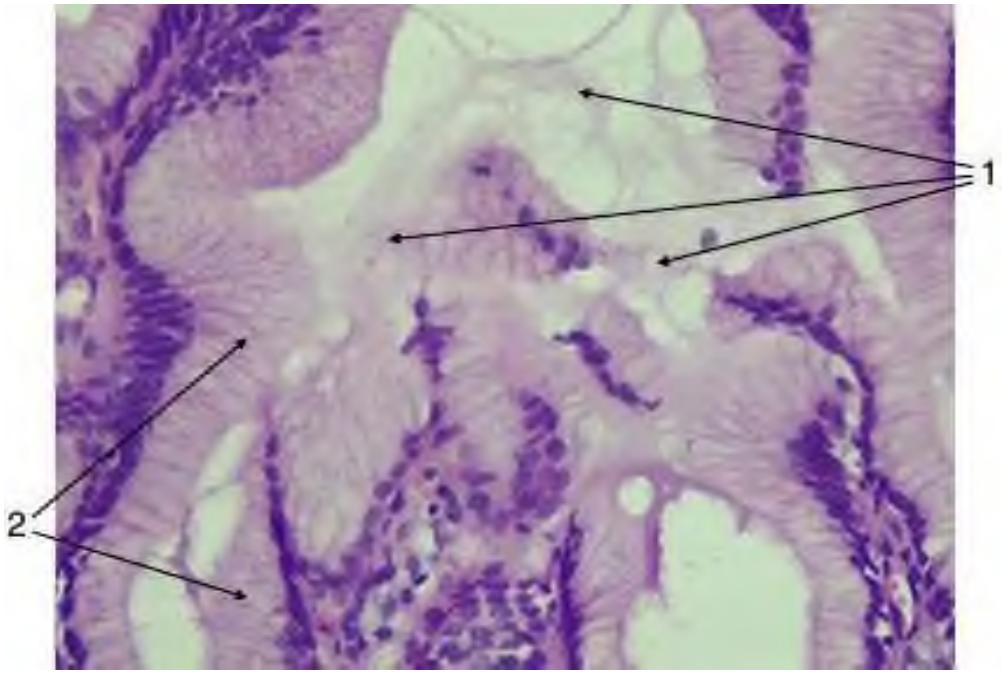

Рис. 4.19 Біоптат антрального відділу шлунка хворого А., 74 р. НПЗЗ-гастропатія, неасоційована з H. pylori, в динаміці лікування еупатіліном та ІПП (парафіновий зріз, фарбування гематоксилін-еозином, х400).

1 – відсутність вогнищевої фовеолярної гіперплазіії;

2 – лейкоцитарна інфільтрація відсутня;

3 - виражене слизоутворення поверхневими клітинами СО.

– показник запальної інфільтрації нейтрофільними лейкоцитами склав 1,5 бали, інфільтрації мононуклеарними клітинами – 1 бал, плазматичні клітини

відсутні, відсутня вогнищева фовеолярна гіперплазія, запальна інфільтрація на фоні вираженого слизоутворення поверхневими клітинами СО (рис. 4.19).

Отже, наведений клінічний випадок доводить ефективність призначення еупатіліну хворим на НПЗЗ-гастропатію, неасоційовану з H. pylori, похилого віку з супутньою ІХС за рахунок цитопротекторної, антиоксидантної, ендотелійпротективної дії препарату.

Клінічний випадок 4.

Хворий Ф., 82 р., поступив в гастроентерологічне відділення КП «Полтавський обласний клінічний госпіталь для ветеранів війни» 21.05.2019 р. із діагнозом: НПЗЗ-гастропатія, асоційована з H. pylori. ІХС. Стабільна стенокардія напруги ІІ ФК. Дифузний кардіосклероз, СН І ст. Гіпертонічна хвороба ІІ стадія, ІІ ступінь, ризик високий. Деформуючий остеоартроз колінних суглобів, клініко-рентгенологічна стадія ІІІ, функціональна недостатність суглобів ІІ.

При первинному огляді пацієнт скаржився на біль в епігастрії, розлитого характеру, інтенсивність якого склала 4 бали, відчуття дискомфорту в епігастрії, важкість в животі (інтенсивність диспепсичних проявів за ВАШ – 3 бали), біль в колінних суглобах, скутість в ранкові години, біль за грудиною, виникаючий при фізичному навантаженні (ходьба до 500 м) тривалістю не більше 5 хв., без іррадіації.

Анамнез захворювання. В зв’язку з деформуючим остеоартрозом періодично приймає диклофенак натрію 50 мг/добу, останній тиждень відчув посилення болю в епігастрії, нудоту, що пов’язує з прийомом НПЗЗ.

Анамнез життя. Матеріально-побутові умови добрі. Шкідливі звички відсутні. Діагноз ІХС. Стабільна стенокардія напруги ІІ ФК встановлений у 2004 р., в зв’язку з чим постійно приймає нітросорбід 100 мг через 8 год, амлодипін 10 мг/добу, аспірин 100 мг/добу. Туберкульоз, венеричні захворювання, вірусні гепатити В, С в анамнезі заперечує. Алергологічний анамнез не обтяжений. Спадковість не обтяжена.

Об’єктивний статус. Загальний стан задовільний. Шкірні покриви та видимі слизові звичайного кольору, периферичні набряки відсутні. Лімфатичні вузли не збільшені. Підшкірна жирова клітковина розвинена надмірно.

Дихання через ніс вільне. ЧДР 22 за хв. Аускультативно дихання в легенях везикулярне, хрипів немає. Пульс 84 ударів за хв., ритмічний, задовільних властивостей. Межі відносної тупості серця розширені вліво на 1,0 см. Діяльність серця правильна, тони ритмічні, гучні. АТ 150/90 мм.рт.ст.

Язик вологий, обкладений білим нальотом. Живіт м’який, болючий в епігастрії. Край печінки рівний, безболісний. Точки проекції підшлункової залози безболісні. Селезінка не збільшена. Симптом постукування – негативний з обох сторін. Випорожнення без патології. Діурез не порушений.

Під час первинного обстеження нами отримані наступні результати додаткових та інструментальних методів дослідження:

- загальний аналіз крові (21.05.2019 р.): еритроцити - 4,0х10^{12}/л, Нв - 142 г/л, лейкоцити – 6,2х10^{9}/л, ШОЕ – 25 мм/год, еозинофіли – 1%, паличкоядерні гранулоцити – 4%, сегментоядерні гранулоцити – 58%, лімфоцити – 27%, моноцити – 10%;
- загальний аналіз сечі (21.05.2019 р.): солом'яно-жовта, прозора, реакція нейтральна, питома вага – 1015, лейкоцити – 3-4 в п/з, еритроцити – 1-2 в полі зору, глюкоза – не виявлена, білок – сліди;
- ЕКГ (21.05.2019 р.): ритм синусовий, ЧСС 76 уд/хв, горизонтальне положення електричної осі серця, гіпертрофія лівого шлуночка, порушення процесів реполяризації;
- УЗД органів черевної порожнини (22.05.2019 р.): печінка не збільшена, структура однорідна, ехогенність підвищена. Жовчний міхур правильної форми, холедох 0,8 см в діаметрі. Підшлункова залоза не збільшена, структура неоднорідна, ехогенність підвищена;
- біохімічний аналіз крові (21.05.2019 р.): загальний білірубін – 15,6 мкмоль/л, прямий білірубін – 3,1 мкмоль/л, непрямий білірубін – 12,5 мкмоль/л, АлАТ -

42 Од/л, АсАТ – 50 Од/л, ЛФ – 148 Од/л; холестерин – 6,0 ммоль/л, тригліцериди – 2,2 ммоль/л;

- швидкий тест для визначення антигену H. pylori у фекаліях (21.05.2019 р.) – позитивний;
- показники концентрації NANA у сироватці крові – 2,85 ммоль/л і фукопротеїдів у сироватці крові – 0,22 ммоль/л (21.05.2019 р.);
- вміст ТБК-реактантів у сироватці крові – 14,4 мкмоль/л, активність каталази у сироватці крові – 1,85 УО/л (21.05.2019 р.);
- показники активності iNOS – 1,15 мкмоль/г·хв, eNOS – 0,037 мкмоль/г·хв, концентрація пероксинітриту в сироватці крові – 13,2 мкмолль/л (21.05.2019 р.);
- результати верхньої ендоскопії (21.05.2019): стравохід і кардія звичайні, вільнопрохідні. СО гіперемована. В антральному відділі множинні ерозії 0,2-0,5 мм в діаметрі (за шкалою Lanzascore – 3,5 бали). Пілоричний відділ та цибулина ДПК без особливостей.
- гістологічне дослідження біоптатів: запальна інфільтрація нейтрофільними лейкоцитами – 2,81 бали, інфільтрація мононуклеарними клітинами – 2,50 бали, наявні плазматичні клітини, ознаки атрофії тяжкого ступеня.
- Призначене лікування: пантопразол 40 мг через 12 годин тривалістю 10 діб, аотім по 40 мг вранці – 3 тижні; метронідазол 500 мг через 12 годин тривалістю 10 діб, амоксицилін 1000 мг через 12 годин тривалістю 10 діб, еупатілін 60 мг по 1 табл. 3 рази на добу за 20-30 хв. до їжі 28 днів. Задля лікування ІХС призначені ГІКС внутрішьовенно 1 раз на добу, амлодипін 10 мг/добу тривало під контролем артеріального тиску, ЧСС; ізосорбіду динітрат 100 мг/добу, клопідогрель 75 мг/добу.

Хворий на 3-4 добу після початку лікування відзначив відсутність епігастрального болю, значне зменшення диспепсичних проявів.

Через 14 та 45 днів були проведені обстеження згідно дизайну дослідження:

- концентрація NANA у сироватці крові – 2,47 ммоль/л (04.06.2019); 0,91 ммоль/л (02.07.2019);
- фукопротеїди у сироватці крові – 0,31 ммоль/л (06.06.2019); 0,50 ммоль/л (02.07.2019);
- вміст ТБК-реактантів у сироватці крові – 9,51 мкмоль/л (04.06.2019); 7,52 мкмоль/л (02.07.2019);
- активність каталази у сироватці крові – 2,64 УО/л (04.06.2019); 2,87 УО/л (02.06.2019);
- активність iNOS у сироватці крові – 0,62 мкмоль/г·хв (04.06.2019); 0,39 мкмоль/г·хв (02.07.2019);
- активність eNOS – 0,046 мкмоль/г·хв (04.06.2019); 0,050 мкмоль/г·хв (02.07.2019);
- концентрація пероксинітритів в сироватці крові – 9,05 мкмоль/л (04.06.2019); 6,51 мкмоль/л (02.07.2019);
- результати верхньої ендоскопії (02.07.2019): стравохід і кардія звичайні, вільнопрохідні. СО помірно гіперемована. В антральному відділі відсутні ерозивно-виразкові ушкодженння, за шкалою Lanzascore – 1,2 бали. Пілоричний відділ та цибулина ДПК без особливостей.
- гістологічне дослідження біоптатів після лікування представлене на рис. 4.20. Встановлені відсутність дифузної запальної інфільтрації власної пластинки СОШ, незначні фокальні регенеративні зміни покривного та залозистого епітелію, зниження кишкової метаплазії залозистого епітелію, виражене слизоутворення, відновлення мікроциркуляції.

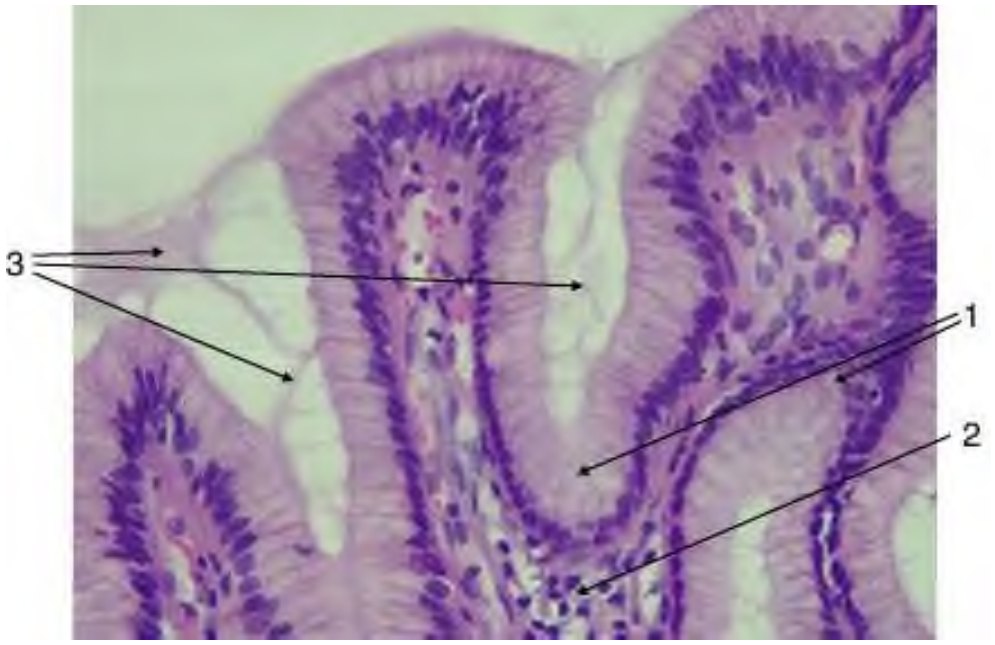

Рис. 4.20 Біоптат антрального відділу шлунка хворого Ф., 82 р. НПЗЗ-гастропатія, асоційована з H. pylori, через 1,5 міс. в динаміці лікування еупатіліном на фоні АГБТ (парафіновий зріз, фарбування гематоксилін-еозином, х400).

1 – відсутність вогнищевої фовеолярної гіперплазіії;

2 – запальна (нейтрофільна) інфільтрація відсутня;

3 – виражене слизоутворення поверхневими клітинами СО.

Отже, представлений клінічний приклад ілюструє позитивну динаміку клінічних, біохімічних, ендоскопічних та гістоморфологічних показників у хворих на НПЗЗ-гастропатію, асоційовану з H. pylori, похилого віку з супутньою ІХС на фоні прийому еупатіліну, що пов’язано з антиоксидантними, протизапальними та антибактеріальними властивостями препарату.

Результати дослідження, які наведені в даному розділі, висвітлені в наступних наукових працях:

1. Скрипник ІМ, Пархоменко ВВ, Гопко ОФ, Акімов ОЄ, Якимішина ЛІ. Вплив еупатиліну на показники ендотеліальної дисфункції на НПЗЗ-гастропатії з супутньою ішемічною хворобою серця. Вісник проблем біології і медицини. 2020;2(156):162-6.

2. Пархоменко ВВ, Скрипник ІМ, Старченко ІІ, Гопко ОФ. Особливості пошкодження слизової оболонки шлунку у хворих на нпзз-гастропатію з супутньою ішемічною хворобою серця та шляхи їх корекції. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020;2(70):70-5.
3. Пархоменко ВВ, Гопко ОФ, Скрипник ІМ. Підвищення ефективності антиоксидантної та цитопротекторної терапії у хворих на НПЗЗ-гастропатію з супутньою ішемічною хворобою серця. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020; 1(69):111-4.
4. Скрипник ІМ, Пархоменко ВВ, Гопко ОФ. Оптимізація лікування НПЗЗ-гастропатії, асоційованої з Helicobacter pylori, у поєднанні з ішемічною хворобою серця. Сучасна гастроентерологія. 2020;2(112):24-9.
5. Пархоменко ВВ, Скрипник ІМ, Гопко ОФ. Взаємозв'язок патогенетичних механізмів розвитку НПЗЗ-гастропатії у хворих похилого віку із супутньою ішемічною хворобою серця. Сімейна медицина. 2020;3(88):80-3.
6. Скрипник ІМ, Гопко ОФ, Пархоменко ВВ, Приходько НП. Спосіб оптимізації лікування НПЗЗ-гастропатії, асоційованої з Helicobacter pylori, у поєднанні з ішемічною хворобою серця. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я 2020. №118-2020 - Випуск 4 з проблеми «Терапія». К.; 2020. 4 с.
7. Skrypnyk I, Parkhomenko V, Gopko O. The effects of Eupatilin of NSAID-gastropathy associated with H. pylori. (Accepted Abstracts EHMSG – 33rd International Workshop on Helicobacter &Microbiota in Inflammation & Cancer (Virtual Conference; September 12, 2020). Helicobacter. 2020;25(1):33.
8. Пархоменко В.В. Оптимізація лікування НПЗЗ-гастропатій у хворих з ішемічною хворобою серця. Сучасна медицина очима молоді: проблеми і перспективи вирішення. Мат. наук.-практ. конф. молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів, присвяченої Дню науки (22 травня 2020 р., Харків). Харків, 2020:33.

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

НПЗЗ за рахунок знеболюючого, протизапального та жарознижуючого ефектів є одними із найбільш часто виписуваних класів ліків у всьому світі. Серед частих споживачів НПЗЗ є люди похилого віку, які складають когорту пацієнтів сприйнятливих до поліпрагмазії і, в кінцевому підсумку, знаходяться в групі ризику розвитку НПЗЗ-асоційованих ускладнень, пов'язаних з прийомом препаратів [70, 71]. Однак основні токсичні ефекти НПЗЗ пов'язані з шлунково-кишковими ускладненнями, починаючи від легкої диспепсії до загрозливих для життя виразкових уражень, таких як перфорація та крововилив. У 29% літніх людей тяжкі ускладнення пептичної виразки можуть бути наслідком прийому НПЗЗ [205]. За даними РКД, які вивчають безпеку НПЗЗ або профілактичну ефективність гастропротекторів, ерозивно-виразкові ушкодження СОШ виявляються у 15-40% хворих, які регулярно приймають НПЗЗ з тривалістю не менше 6 міс [102]. АСК у низьких дозах також здатна викликати розвиток серйозних ускладнень з боку ШКТ, що підтверджується результатами метааналізу заснованого на даних 24 РКД за участі понад 66 000 хворих. Доведено збільшення у 1,5 раза частоти уражень СОШ на тлі прийому АСК у низьких дозах в порівнянні з особами, які не приймали даний препарат у комбінації з іншими НПЗЗ (СІ 1,68; 95% ДІ, 1,51-1,88). Комбінація селективних/неселективних НПЗЗ і аспірину в низьких дозах збільшує ризик розвитку серйозних ускладнень з боку ШКТ. Тому подібну комбінацію вважають одним з найбільш важливих факторів ризику НПЗП-гастропатії [107, 257].

Жодні докази не вказують на те, що зменшення дози або використання аспірину із модифікованим вивільненням зменшить ризик ерозивно-виразкових ушкоджень СОШ. За результатами когортного дослідження [200] до незалежних факторів ризику кровотеч з верхніх відділів ШКТ у хворих, які приймають аспірин в низьких дозах, віднесені вік, чоловіча стать, інфекція H. pylori, цукровий діабет, хронічна хвороба нирок, цироз та прийом НПЗЗ, інгібіторів ЦОГ-2, стероїдів та тієнопіридинів. Аспірин виявляє свій антитромботичний

ефект за рахунок незворотного ацетилювання серину в ЦОГ-1 у тромбоцитах, що призводить до ушкодження та погіршення загоєння СОШ [103].

Згідно з літературним оглядом [213], сам по собі вік не є фактором ризику розвитку ускладнень, а саме поліпрагмазія та поліморбідність пацієнтів похилого віку зумовлюють госпіталізації, причинами яких є ускладнення лікування. Однак численні дослідження в Європі, США та Азії показали, що хворі на НПЗЗ-гастропатію значно старші за хворих з пептичними виразками, асоційованими з H. pylori або без H. pylori.

НПЗЗ-гастропатія є проблемою в плані вибору комплексного лікування, оцінки його перспектив і ризиків у осіб похилого віку, що грунтується на утрудненій оцінці клінічної симптоматики, участі спільних патогенетичних механізмів у розвитку коморбідної патології. Найбільшу трудність в діагностиці захворювання створює його атиповий перебіг у пацієнтів похилого віку, що часто веде до призначення неадекватної терапії [26].

За результатами первинного обстеження нами встановлені особливості клінічного перебігу НПЗЗ-гастропатії у осіб похилого віку із супутньою ІХС в залежності від інфікування H. pylori. У обстежених обох груп больовий та диспепсичний синдроми мали помірну інтенсивність, однак у хворих ІІ групи з H. pylori-позитивним статусом, частота епігастрального болю, інтенсивного характеру та пов'язаного з прийомом НПЗЗ, була вищою (φ=2,95; $p<0,01$) в порівнянні з хворими І групи на НПЗЗ-гастропатію, неасоційовану з H. pylori, в яких визначалися переважання частоти диспепсичних проявів, а саме 74 (90,2%) хворих на НПЗЗ-гастропатію з H. pylori-негативним статусом відзначали відчуття швидкого насичення під час вживання їжі, 62 (75,6%) – здуття в епігастральній ділянці, 51 (62,2%) – нудоту.

Отримані дані узгоджуються з результатами інших досліджень, в яких встановлено, що тривале застосування низьких доз аспірину може призвести до таких симптомів як дискомфорт у верхній частині живота, нудота, блювота та мелена, що супроводжується ендоскопічними проявами еритеми слизової шлунка, точковими кровотечами, ерозіями або виразками. Сама по собі

диспепсія не є прямою загрозою для життя пацієнтів на відміну від НПЗЗ-гастропатії, однак значно знижує якість життя і досить стає причиною відмови від НПЗЗ [150, 264]. Серед хворих, які регулярно приймають НПЗЗ, диспепсія виникає у 20-40%, при цьому близько 10% хворих переривають прийом препаратів через розвиток неприємних симптомів з боку ШКТ, що пов'язано з контактною дією препаратів, які місцево впливають на мембрани епітеліоцитів, стимулюючи больові рецептори, викликають порушення моторики ШКТ [2].

Застосування декількох препаратів визнано незалежним фактором ризику серйозних побічних реакцій у людей похилого віку. З іншого боку, сприйняття клінічної значущості лікарських взаємодій лікарем не оцінюється повністю, що обґрунтовує необхідність дотримування міжнародних рекомендацій щодо потенційних взаємодій препаратів, сигналів безпеки та стратегій зменшення ризику [50, 105]. Проведений нами кореляційний аналіз виявив у хворих на НПЗЗ-гастропатію похилого віку з супутньою ІХС прямий тісний взаємозв'язок між інтенсивністю епігастрального болю та диспепсії з кількістю одночасного прийому протизапальних препаратів ($r=+0,72$; $r=+0,63$; $p=0,025$; $p=0,042$), тривалістю прийому НПЗЗ ($r=+0,52$; $r=+0,67$; $p=0,031$; $p=0,029$).

На сьогодні визначені індикатори, які ґрунтуються на знаннях механізмів взаємодії лікарських засобів і НПЗЗ, а саме STOPP – критерії наступних комбінацій препаратів [12]:

- НПЗЗ з варфарином, кортикостероїдами або антиагрегантами без супутньої профілактики ІПП (ризик утворення виразок шлунково-кишкового тракту);
- АСК одночасно з клопідогрелем для вторинної профілактики інсульту (крім випадків, коли у пацієнта в останні 12 місяців було встановлено коронарний стент), при супутньому гострому коронарному синдромі або якщо у пацієнта є значний стеноз сонної артерії (немає доказів додаткової користі в порівнянні з монотерапією клопідогрелем);
- АСК в комбінації з антагоністом вітаміну К, прямим інгібітором тромбіну або інгібітором фактора Ха у пацієнтів з хронічною фібриляцією передсердь без

чітких показів до призначення АСК (немає додаткової користі від призначення цього препарату);

- антиагрегантна терапія в комбінації з антагоністом вітаміну К, прямим інгібітором тромбіну або інгібітором фактора Ха у пацієнтів зі стабільною стенокардією, захворюванням церебральних і периферичних артерій без чітких показань до призначення антикоагулянтної терапії (немає додаткової користі від призначення подвійний терапії; ризик шлунково-кишкової кровотечі);
- призначення двох лікарських препаратів одного класу НПЗЗ.

Аналіз катамнезу хворих виявив у хворих обох груп високу частоту супутньої патології. Так, у 58 (70,7%) хворих I групи в анамнезі наявна гіпертонічна хвороба I-II стадії, у 51 (62,2%) – деформуючий остеоартроз колінних та кульшових суглобів, у 68 (82,9%) – остеохондроз різних відділів хребта. У хворих II групи представлена супутня патологія встановлена у 34 (82,9%), 29 (67,4%) і 37 (86,0%) пацієнтів відповідно. Супутня гастроентерологічна патологія була в стадії ремісії та до її структури входили хронічний панкреатит, хронічний некалькульозний холецистит, жовчнокам'яна хвороба, однак за частотою наведених нозологій відмінностей між групами не встановлено, окрім різниці у збільшенні частоти виразкової хвороби в анамнезі у хворих II групи (φ=1,65; $p<0,05$) порівняно з I групою обстежених. Отримані результати кореляційного аналізу у хворих на НПЗЗ-гастропатію похилого віку з супутньою ІХС доводять тісну залежність інтенсивності больового синдрому ($r=+0,67$; $p=0,037$) та диспепсичних проявів ($r=+0,70$; $p=0,021$) від кількості супутніх захворювань.

Визначені нами фактори ризику НПЗЗ-гастропатії [44], до яких відносяться вік пацієнтів, наявність H. pylori, супутня патологія, кількість та тривалість прийому НПЗЗ узгоджуються з рекомендацією 3 консенсусу ICON-G [138], згідної якої до найбільш поширених немодифікованих факторів ризику НПЗЗ-гастропатії відносяться вік (> 60 років), наявність пептичної виразки та її ускладнення в анамнезі. Також до предикторів розвитку НПЗЗ-асоційованих

гастроінтестинальних ускладнень віднесені стать пацієнтів, використання кількох препаратів або високих доз НПЗЗ, наявність серцево-судинних захворювань.

Ураження СОШ, яке індуковане НПЗЗ, відбувається двома шляхами: місцеве ушкодження та системне ураження. НПЗЗ викликають місцеві ушкодження через порушення шлункового епітелію, подальшу дифузію іонів водню, а також шляхом зміни гідрофобних характеристик поверхні слизової СОШ, дозволяючи хлористоводневій кислоті та пепсину ушкоджувати епітелій. Другий спосіб включає системне ушкодження, спричинене пригніченням синтезу ЦОГ та ендогенних ПГ, що призводить до зменшення епітеліального слизу, секреції гідрокарбонату, кровотоку слизової, проліферації епітелію та стійкості слизової до травм [18, 248].

В даний час накопичена велика кількість наукових даних щодо механізмів НПЗЗ-гастропатії, хоча залишається невизначеною послідовність процесів ушкодження СОШ, яка може бути ініційована зміною захисного шару шлункового слизу в результаті взаємодії НПЗЗ з фосфоліпідами у вигляді фосфатидилхоліну як основного компонента шлункового шару слизу та слизової. Дослідженнями доведена властивість НПЗЗ утворювати іонні та гідрофобні, нековалентні та оборотні зв’язки з фосфатидилхоліном [173].

Цілісність шлункового слизу визначається глікопротеїнами, серед яких вагоме місце займають сіалопротеїни, концентрація яких у сироватці крові хворих на НПЗЗ-гастропатію як асоційовану, так і неасоційовану з H. pylori, перевищувала показники практично здорових у 1,4 раза ($p<0,001$) та у 1,6 раза ($p<0,001$) відповідно на фоні зниження вмісту фукопротеїдів у сироватці крові у хворих I групи у 1,9 раза ($p<0,001$), II групи – у 2,3 раза ($p<0,001$), що свідчить про зменшення слизоутворення, яке призводить до змін плинності, проникності та біомеханічних властивостей клітинної мембрани шлункового епітелію. Однак у хворих на НПЗЗ-гастропатію, асоційовану з H. pylori, показник вмісту фукопротеїдів у сироватці крові був вірогідно нижчим у 1,18 раза ($p<0,02$) у

порівнянні з хворими на НПЗЗ-гастропатію, неасоційовану з H. pylori, що доводить роль H. pylori в механізмах ураження слизового бар'єру СОШ.

Так, з одного боку, муцин є середовищем проживання H. pylori, який рухається у в'язкому слизу за рахунок розрідження навколишнього муцину за допомогою уреази та більш високого pH, а з іншого боку, муцин має антибіотичну дію проти бактерії, який контролює його проліферацію та агресивність [191]. Інвазія H. pylori знижує стійкість слизової до ушкоджуючої дії хлористоводневої кислоти та пепсину за рахунок активації комплемент-залежного запалення, лізосомальних ферментів, які ушкоджують епітеліоцити СОШ, і підтримують тим самим протеолітичний прорив слизової та посилену ретродифузію йонів водню.

За даними кореляційного аналізу, у хворих на НПЗЗ-гастропатію похилого віку з супутньою ІХС встановлений тісний прямий зв'язок між показниками концентрації NANA у сироватці крові та кількістю НПЗЗ (r= +0,69; p=0,03), тривалістю їх прийому (r= +0,50; p=0,024), вмістом ТБК-реактантів у сироватці крові (r= +0,59; p=0,015) на фоні зворотного зв'язку з показниками активності eNOS (r= -0,65; p=0,024). Концентрація фукопротеїдів у сироватці крові зворотно корелювала з показниками тривалості прийому НПЗЗ (r=-0,50; p=0,019), активністю iNOS (r=-0,66; p=0,031) та концентрацією пероксинітритів у сироватці крові (r=-0,49; p=0,045). Виявлені взаємозв'язки ґрунтуються на механізмах регуляції секреції слизу, які забезпечуються нейрональними, гуморальними та паракринними факторами такими як ацетилхолін, ПГ і NO. Пригнічення активності останніх викликає зниження накопичення слизу на 20% і 35% відповідно [33].

Отримані нами дані [42] співпадають з результатами вивчення стану факторів захисту СО шлунка на фоні прийому НПЗЗ, що призвело до одночасного виснаження декількох факторів захисту, а саме було встановлено зниження середнього рівня глікопротеїдів, гексозамінів і фукози у сироватці крові [17]. Старіння супроводжується зниженням захисних функцій СОШ внаслідок різноманітних механізмів, зокрема зменшення вмісту ПГ в СОШ у осіб

похилого віку, що може бути потенційною причиною ульцерогенезу шлунка [147]. Додатковим механізмом ураження муцину слизового бар'єра під впливом НПЗЗ, жовчних кислот, H. pylori є різке зниження числа фосфоліпідів в слизовому гелі, які забезпечують поглинання протонів водню, на фоні зменшення відсотка полімерних муцинів по відношенню до мономерів, результатом чого є зменшення в'язкості і стабільності слизового бар'єра [3, 125].

Оксидативний стрес призводить до втрати плинності мембран, порушення транспортної і мембранної цілісності поверхневого епітелію СО ГДЗ. Накопичення супероксид-аніонів та перекису водню відіграє важливу роль в ульцерогенезі внаслідок порушень мікроциркуляції, що доведено на моделях стресових ушкоджень СО ГДЗ, а також індуковане НПЗЗ, етанолом і H. pylori. Останній є джерелом вільних радикалів за рахунок активації нейтрофілів і макрофагів/моноцитів у гострій і хронічній стадії інфікування [123]. Відомо, що окислювальний стрес ініціює апоптоз та включення адаптивних механізмів, які призводять до зростання редокс-статусу в клітині і виникненню нових співвідношень активних форм кисню/антиоксидантів. Важливу роль в обмеженні оксидативного стресу відіграють локальні стрес-лімітуючі системи антиоксидантного захисту, що включають антиоксидантні ферменти (каталазу, супероксиддисмутазу), які пригнічують вивільнення та місцеву дію прооксидантів, зменшуючи тим самим активацію вільнорадикального окиснення [154, 199].

Вік є важливим предиктором активації оксидативного стресу. «Фізіологічне» старіння призводить до неминучої кумуляції вільних радикалів, незважаючи на ефективну систему антиоксидантного захисту організму. Окислювальний стрес слід розглядати як неминучий для кожної людини процес – основну причину старіння і вік-асоційованих захворювань, в тому числі серцево-судинних, метаболічних і онкологічних [204].

У хворих обох груп на НПЗЗ-гастропатію похилого віку з супутньою ІХС виявлена активація оксидативного стресу, що підтверджувалось вірогідним зростанням концентрації ТБК-реактантів у сироватці крові у обстежених I та II

групи у 1,9 раза ($p<0,001$) на фоні зниження активності каталази у хворих I групи з H. pylori-негативним статусом у 1,6 раза та II групи з H. pylori-позитивним статусом – у 1,5 раза ($p<0,001$) в порівнянні з відповідними показниками практично здорових, однак відмінностей між групами не встановлено. Концентрація ТБК-реактантів у сироватці крові асоціювалася з тривалістю НПЗЗ-гастропатії ($r=+0,67$; $p=0,024$) та кількістю одночасного прийому НПЗЗ ($r=+0,59$; $p=0,038$), що доводить вплив НПЗЗ на стан окисних процесів у СОШ.

Отримані нами результати вивчення активності оксидативного стресу у хворих на НПЗЗ-гастропатії співпадають з результатами дослідження, в якому встановлено, що у пацієнтів з хронічними гастритами, асоційованими з H. pylori, у порівнянні з хворими на хронічний гастрит H. pylori-негативним статусом зменшується активність супероксиддисмутази та каталази, які вважаються першою лінією захисту від вільнорадикального окиснення і спільно функціонують в біомембранах клітин [13].

Попередніми дослідженнями встановлена роль нікотинамід-аденін-динуклеотид-фосфат (НАДФ)-оксидази як генератора активних форм кисню, які є потенційними причинними факторами при ушкодженні СОШ, спричиненому H. pylori. Було показано, що клітини шлункового епітелію, інфіковані H. pylori, містять вищий рівень активності НАДФ-оксидази і, отже, більш високий рівень радикалів, що призводить до деградації IκBα та активації NF-κB [197]. Фактор транскрипції NF-κB1 виявляється в різних типах клітин, що беруть участь у експресії факторів росту, молекул адгезії клітин, цитокінів та хемокінів і є головним регулятором імунної та запальної реакцій, регулює багато клітинних процесів, важливих для канцерогенезу, включаючи трансформацію, проліферацію, ангіогенез та метастазування. Інфекція H. pylori активізує NF-κB1 як за канонічним, так і за неканонічним шляхами в залежності від типу клітини. В даний час три бактеріальні продукти вважаються особливо важливими для активації NF-κB1 H. pylori: ліпополісахариди, пептидоглікан та асоційований з цитотоксином ген A [78, 148].

На експериментальній моделі доведена роль вікових змін СОШ внаслідок перорального прийому індометацину. Так, незалежно від ваги тіла щурів, ушкодження СОШ значно зросли у старих щурів порівняно з молодими ($p<0,05$), що підтверджувалось вірогідним зростанням медіаторів запалення, включаючи цитокіни, хемокіни, протеази та молекули адгезії, вміст яких був значно вищим у СОШ старих щурів, і ці відмінності ще більше зросли після введення індометацину ($p<0,05$). Крім того, авторами встановлено зростання загального рівня активних форм прооксидантів на фоні зниження активності ліпоксину А4 та антиапоптотичних білків [135]. В іншому експериментальному дослідженні на індометацин-індукованій моделі ушкодження шлунка доведений негативний вплив вільних радикалів кисню, що супроводжується зменшенням експресії супероксиддисмутази на фоні збільшення вмісту малонового діальдегіду, який є кінцевим продуктом перекисного окислення ліпідів [203].

Важливими, на наш погляд, є результати кореляційного аналізу щодо тісного прямого зв'язку між показниками активності каталази та eNOS ($p=0,041$). Отримані дані свідчать про накопичення перекису водню у сироватці крові за рахунок зниження активності каталази, який на початкових стадіях збільшує експресію eNOS за допомогою транскрипційних та посттранскрипційних механізмів як компенсаторна реакція [87]. Однак у хворих на НПЗЗ-гастропатію з супутньою ІХС похилого віку нами виявлена знижена активність eNOS, що свідчить про декомпенсацію захисних механізмів захисту ендотелію судин.

Отже, активність оксидативного стресу, як універсального механізму ушкодження СОШ визначається незалежними факторами – прийомом НПЗЗ, інфікуванням H. pylori.

Відомо, що NO інгібує секрецію хлористоводневої кислоти та покращує відновлення СОШ. NO синтезується з L-аргініну за допомогою NO-синтази в інтрамуральних нейронах та клітинах шлункового епітелію. Імунореактивність eNOS виявлена в поверхневих епітеліальних клітинах та ентероендокринних клітинах СОШ людини, а нейрональна NOS – в ізольованих парієтальних клітинах щурів. NO активує розчинну гуанілатциклазу для збільшення

внутрішньоклітинної циклічної-3′,5′- гуанозинмонофосфорної кислоти (цГМФ). Екзогенний нітропрусид як донор NO зменшує індуковану гістаміном секрецію кислоти, а інгібітор NOS NG-нітро-L-аргінін метиловий ефір запобігає пригніченню секреції кислоти, викликаної ушкодженням СО у щурів. Синтез хлористоводневої кислоти в ізольованих оксинтичних залозах у кроликів та здорових біоптатів людини пригнічується NO через підвищення рівня цГМФ, що вказує на те, що NO діє як паракринний регулятор [112].

Експериментальними дослідженнями була доведена модулююча роль NO в патогенезі виразкоутвроення. Так, гліцерилтринітрат, як донори NO, значно прискорює процес загоєння виразки шлунка у щурів, тоді як інгібітори NOS погіршують цей процес за рахунок затримки загоєння виразки, зменшуючи кровотік в мікроциркуляторному руслі в ділянці виразки. Також встановлено, що трансдермальний нітрогліцерин захищає від індукованих індометацином уражень шлунка завдяки підтримці кровотоку СО та зменшенню накопичення та приєднання лейкоцитарно-ендотеліальних клітин. По суті, донори NO підвищують активність ЦОГ, тоді як інгібітори NOS пригнічують продукцію ПГ Е2. Крім того, NO підтримує належну функцію келихоподібних клітин, які відповідають за секрецію слизу, посилюючи виділення та нормалізацію реологічних властивостей слизу СОШ [Dejban P, Eslami F, Rahimi N,2020].

Одним із захисних механізмів оксиду азоту розглядалася його властивість безпосередньо активувати ЦОГ, однак були доведені механізми через вплив на ПГ Е2 і F2α, які стимулюють синтез гідрокарбонатів і слизу, пригнічують секрецію хлористоводневої кислоти, збільшують слизовий кровотік, регулюють вивільнення ряду медіаторів запалення, що сприяє прискоренню загоєння ерозивно-виразкових ушкоджень СОШ [104].

При визначенні активності NOS у сироватці крові у хворих I та II групи на НПЗЗ-гастропатію з супутньою ІХС похилого віку встановлено вірогідне зростання активності загальної NOS за рахунок iNOS на фоні зниження активності eNOS. Так, у обстежених хворих I та II групи активність iNOS була вищою у 2,2 раза та у 2,9 рази порівняно з практично здоровими особами. Аналіз

отриманих показників виявив, що у хворих на НПЗЗ-гастропатію, асоційовану з H. pylori, активність iNOS та зNOS була вірогідно вищою у 1,3 раза та у 1,2 раза порівняно з відповідними показниками у пацієнтів на НПЗЗ, неасоційовану з H. pylori. При вивченні активності eNOS виявлено її зниження у хворих на НПЗЗ-гастропатію з H. pylori-негативним статусом у 1,5 раза та з H. pylori-позитивним статусом – у 2,3 раза у порівнянні з практично здоровими ($p<0,001$).

Отримані результати узгоджуються з даними дослідження Степанова Ю.М., Бреславець Ю.С. [59], в якому показано, що середні показники активності iNOS та eNOS у хворих на НПЗЗ-гастропатію перевищували контрольні в 2,2-6,8 разу, що свідчить про наявність прямопропорційного зв'язку між розвитком патологічного процесу у СО ГДЗ та активністю синтаз NO. Авторами не встановлені відмінності у активності різних форм NOS залежно від селективності, що свідчить про безпосередній вплив цих ферментів на розвиток патологічного процесу при тривалому прийомі НПЗЗ. Виявлена нами різноспрямована динаміка активності iNOS та eNOS, на нашу думку, зумовлена наявністю супутньої ІХС, при якій в основі розвитку ендотеліальної дисфункції лежить пригнічення активності eNOS, що, в свою чергу, обтяжує перебіг коморбідної патології.

У обстежених на НПЗЗ-гастропатію, неасоційовану з H. pylori, концентрація пероксинітритів у сироватці крові була вищою у 2,4 раза та у хворих на НПЗЗ-гастропатію, асоційовану з H. pylori – у 3,5 раза порівняно з контрольною групою ($p<0,001$), що зумовлено багаточисельними факторами, в тому числі інфікуванням H. pylori. Так, інвазія СОШ H. pylori активує імунну відповідь, включаючи нейтрофільну інфільтрацію, активацію ядерних генів NF-κB1, які потім в свою чергу активують iNOs та експресію ЦОГ-2. Нейтрофіли викликають появу супероксидних радикалів ($O2.^{-}$), які реагують з NO, що веде до утворення пероксинітритів, високореактивних молекул, відповідальних за окислення білків, перекисне окислення ліпідів та інактивацію ферментів, провокуючи розвиток апоптозу та некрозу шлункового епітелію [176].

Підтвердженням ролі різних чинників ендотеліальної дисфункції в патогенезі захворювання у хворих на НПЗЗ-гастропатію з супутньою ІХС похилого віку є результати кореляційного аналізу, який довів тісний прямий зв'язок між активністю iNOS та інфікуванням H. pylori (r=+0,63; p=0,030), зворотний зв'язок активності eNOS з віком пацієнтів (r=-0,75; p=0,018), тривалістю ІХС (r=-0,59; p=0,022) на фоні тісного прямого зв'язку з морфологічними ознаками порушення мікроциркуляції у СОШ.

Таким чином, важливим модифікуючим чинником ендотеліальної дисфункції у хворих на НПЗЗ-гастропатію похилого віку з супутньою ІХС є інфікування H. pylori.

АСК та НПЗЗ викликають гостре ушкодження СОШ у перші місяці прийому препаратів, ендоскопічні прояви яких коливаються від мінімально видимих еритематозних змін до петехіальних крововиливів або ерозій. Гістологічно можуть виявлятись поверхневі крововиливи в пластину, нейтрофільна інфільтрація та некроз слизової оболонки, однак виявлені зміни обмежуються останньою і не поширюються на м'язовий шар. Виявлені запальні процеси в СОШ можуть проявлятися як гастрит або гастропатія. Гастрит – це гістологічний діагноз, що проявляється запальним процесом СОШ, який може мати або не мати ідентифікованих ендоскопічних знахідок або клінічних симптомів, на відміну від гастропатії, яка характеризується ушкодженням епітелію з незначним запаленням або без нього [235].

Морфологічними ознаками ураження СОШ у хворих на НПЗЗ-гастропатію є фовеолярна гіперплазія, набряк, проліферація гладком'язових клітин власної пластинки. Однак дані зміни не є специфічними та у більшості хворих ця патологія маскується гістологічними проявами хронічного антрального гастриту, асоційованого з H. pylori. В той же час, при НПЗЗ-індукованих гастропатіях виразки і множинні ерозії можуть визначатися на тлі мінімально виражених змін слизової, на відміну від H. pylori-асоційованої виразкової хвороби, при якій характерним фоном виразки є хронічний активний гастрит [20, 67].

За нашими результатами [44] у хворих обох груп при проведенні верхньої ендоскопії виявлені ознаки ушкодження СОШ у вигляді гіперемії та набряку в антральногому відділі шлунка, однак за шкалою Lanzascore у хворих ІІ групи даний показник був вищим у 1,3 рази порівняно з хворими І групи ($p<0,05$), що підкреслює важливу роль H. pylori в механізмах виразкоутворення. Саме в групі на НПЗЗ-гастропатію, асоційовану з H. pylori, похилого віку у поєднанні з ІХС частота активності запального процесу, кишкової метаплазії, атрофічних проявів була вищою, ніж у пацієнтів на НПЗЗ-гастропатію, неасоційовану з H. pylori. У хворих ІІ групи на НПЗЗ-гастропатію, асоційовану з H. pylori, при гістоморфологічному дослідженні біоптатів СОШ встановлено зростання ступеня інфільтрації поліморфноядерними лейкоцитами у 1,3 раза ($p<0,05$), мононуклеарними клітинами – у 1,4 раза ($p<0,02$), кишкової метаплазії – у 1,6 раза ($p<0,01$) порівняно з відповідними показниками у хворих І групи.

Отримані нами дані узгоджуються з результатами вивчення морфологічних і ендоскопічних проявів НПЗЗ-гастропатії, асоційованої з H. pylori. Так, автори [25] гіперемію і набряк СО антрального відділу шлунка спостерігали у 100% хворих, ознаки запалення в тілі шлунка – у 51% хворих, ознаки дуоденіту – у 68% хворих. У всіх пацієнтів виявлені ерозивні ушкодження СОШ різного ступеня тяжкості, петехії, у невеликої кількості пацієнтів – контактна кровоточивість. Запальні зміни в СОШ у вигляді інфільтрації епітелію і власної пластинки СО поліморфноядерними лейкоцитами і мононуклеарними клітинами були виявлені до лікування у 100% хворих.

НПЗЗ-гастропатія, пов’язана з тривалим прийомом НПЗЗ, характеризується мінімальним запаленням СО, тоді як НПЗЗ-гастропатія, асоційована з H. pylori, пов’язана з помітною нейтрофільною інфільтрацією СО. Автори [146] вважають, що при довготривалому прийомі НПЗЗ, які не мали в анамнезі виразки шлунка, місцеві фактори слизового бар’єра можуть відігравати більш важливу роль, ніж наявність інфекції H. pylori, для розвитку ерозивно-виразкових ушкоджень шлунка. Хоча тестування на наявність H. pylori перед початком терапії НПЗЗ може бути корисним для запобігання розвитку уражень,

пов’язаних з їхнім прийомом, ця стратегія навряд чи вплине на результат у пацієнтів, які вже тривало приймають НПЗЗ.

Таким чином, основними патогенетичними чинниками розвитку НПЗЗ-гастропатії у хворих похилого віку з супутньою ІХС є кількість та тривалість прийому НПЗЗ, зниження захисних властивостей слизового бар’єра, активація оксидативного стресу, ендотеліальна дисфункція, наявність H. pylori, які визначають ступінь тяжкості структурних змін ерозивно-виразкових ушкоджень СОШ.

Лікування НПЗЗ-гастропатії є складним завданням, оскільки повна відміна НПЗЗ без призначення кислотосупресивних препаратів не призводить до загоєння ерозивно-виразкових ушкоджень у 60% пацієнтів протягом найближчих 1-3 міс. [66]. Основними завданнями лікування даної когорти пацієнтів є: купірування клінічних симптомів, епітелізація дефектів СО, профілактика ускладнень і рецидивів, підвищення якості життя пацієнтів. На сьогодні в терапії НПЗЗ-гастропатії використовуються препарати 3 груп: синтетичні аналоги ПГ Е1, блокатори Н2-рецепторів гістаміну та ІПП. Широке використання гастропротективних засобів суттєво зменшує захворюваність та смертність, пов’язаних з тривалим прийомом НПЗЗ та АСК, що відображено в рекомендаціях Національного інституту з питань охорони здоров’я та догляду (Великобританія) щодо доцільності призначення ІПП хворим при лікуванні остеоартриту незалежно від ризику та препарату, який вони приймають. Інші рекомендації радять застосовувати ІПП з НПЗЗ, коли є якийсь шлунково-кишковий фактор ризику НПЗЗ-гастропатії, наприклад, похилий вік [187].

ІПП в теперішній час є найбільш ефективним класом антисекреторних препаратів, що широко застосовуються в лікуванні диспепсії, гастроезофагеальної рефлюксної хвороби, пептичної виразки, НПЗЗ-асоційованих уражень шлунка та входить до складу схем ерадикації H. pylori. Однак, незважаючи на спільні механізми дії і фармакологічні ефекти препаратів даного класу, кислотосупресивна ефективність залежить від фармакокінетичних

і фармакогенетичних факторів, що в подальшому визначає їх клінічну ефективність [34, 68, 217].

Блокатори протонної помпи являють собою сполуки, що розрізняються радикалами, розташованими у бензимідазольному та піридиновому циклах та є проліками, але при попаданні в кисле середовище здатні перетворюватися з проліків в ліки. Парієтальна клітина – це єдиний простір із замкненою мембраною в організмі з pH нижче 4,0, де ІПП накопичуються в секреторних канальцях парієтальної клітини. Там шляхом зв'язування з шлунковою H^+K^+-АТФ-азою внаслідок протонування піридинового фрагменту ІПП проходять повторне протонування на бензимідазол або імідазопіридиновий фрагмент, що впливає на хімічну перебудову, перетворюючись в активну форму препарату [100, 217].

ІПП довели свою ефективність в лікуванні диспепсії, пов'язаної з прийомом НПЗЗ, а також при профілактиці та лікуванні ерозивно-виразкових уражень СОШ у пацієнтів, які продовжують отримувати НПЗЗ. Ефективність ІПП значно перевищує ефекти ранітидину, мізопростолу та сукральфату [131, 134].

З урахуванням рекомендацій Федерального Агентства США з лікарських і харчових продуктів і Європейського медичного Агентства [113, 120] щодо взаємодії ІПП з іншими лікарськими засобами через систему CYP2C19, хворим I групи призначали рабепразол 20 мг або пантопразол 40 мг 2 рази на день за 60 хв. до вживання їжі, які мають низьку ймовірність системної дії на організм внаслідок високої pH-селективності, забезпечують тривалий кислотосупресивний ефект, метаболізм яких не залежить від генетичного поліморфізму CYP2C19 і не вимагає підвищення дози у швидких метаболізаторів, мають високий профіль безпеки [4, 34, 68].

Нові дані вказують на те, що тривала кислотосупресивна терапія може збільшувати ризик ушкодження тонкої кишки за рахунок зміни мікробіоти кишечника після кислотосупресії, що підтверджується надмірним бактеріальним ростом в тонкій кишці [131]. Нещодавнє багатоцентрове дослідження показало,

що використання ІПП є незалежним фактором ризику кровотечі із середніх відділів ШКТ (OR=1,94; p=0,034), що визначає ІПП як патогенетичний чинник НПЗЗ-асоційованої ентеропатії [188].

Важливим аспектом призначення ІПП є властивість даної групи препаратів підвищувати захисні властивості слизового бар'єра, знижувати ризик розвитку кровотеч з верхніх відділів ШКТ, однак останні наукові дослідження вказують на широкий спектр побічних ефектів ІПП, що обмежує тривале їх призначення та потребує розробки нових лікувальних тактик з включенням цитопротективних препаратів.

Нами встановлена позитивна клінічна ефективність засосування ІПП. Лікування НПЗЗ-гастропатії у хворих похилого віку з супутньою ІХС з включенням еупатіліну сприяло швидкому зменшенню больового та диспепсичного синдромів у хворих І-А та ІІ-А підгруп через (5,9±0,6) доби, а І-Б та ІІ-Б підгруп – через (4,1±0,3) доби ($p<0,05$) і підвищенню відсотку ерадикації H. pylori. Так, через 1,5 міс після завершення АГБТ ерадикація H. pylori, досягнута у 19 (82,6%) хворих ІІ-А підгрупи та у 18 (90%) ІІ-Б підгрупи [54]. Отримані результати є важливими з огляду на проблему ерадикації H. pylori та, незважаючи на отримані обнадійливі результати, залишається актуальною розробка лікувальних комплексів, які повинні бути спрямовані на подолання індивідуальної стійкості до антибіотиків, підвищення стійкості слизового бар'єра до впливу ушкоджуючих чинників, в тому числі H. pylori [81].

У хворих на НПЗЗ-гастропатію у поєднанні з ІХС похилого віку на фоні кислотосупресивної терапії через 2 тижні лікування клінічні прояви гастропатії мали тенденцію до зменшення у 1,4 раза через 1,5 міс. спостереження ($p<0,05$). Додаткове призначення еупатіліну дозволило зменшити інтенсивність больового синдрому у 1,6 раза через 14 днів лікування ($p<0,05$) та підтримувати отриманий позитивний клінічний ефект протягом всього періоду спостереження. У пацієнтів на НПЗЗ-гастропатію у поєднанні з ІХС похилого віку, асоційовану з H. pylori, на фоні АГБТ через 14 днів лікування інтенсивність епігастрального болю зменшилась у 1,3 рази ($p<0,5$) та через 45 днів у 1,7 рази ($p<0,01$). Однак у

хворих, яким додатково призначався гастроцитопротектор, встановлена більш рання позитивна динаміка клінічних проявів, а саме через 14 днів лікування інтенсивність больового синдрому зменшилася у 1,9 раза, а через 45 днів лікування – у 2,9 раза ($p<0,001$).

Висока клінічна ефективність еупатіліну встановлена при лікуванні ерозивного гастриту, що підтверджено дослідженням [260]. Аналіз результатів цього дослідження виявив, що на 2-му тижні лікування повноцінне ендоскопічне загоєння ерозивно-виразкових ушкоджень ГДЗ встановлено у 42,5% обстежених, поліпшення симптомів відзначили 40,8% хворих, серйозних небажаних явищ або побічних реакцій не виявлено.

На фоні прийому ІПП зниження концентрації NANA у сироватці крові у 1,2 разу ($p<0,02$) встановлено через 45 днів лікування. Призначення еупатіліну на фоні кислотосупресивної терапії сприяло зменшенню концентрації NANA у сироватці крові у 1,3 рази ($p<0,05$) та у 1,5 рази ($p<0,01$) через 14 та 45 днів комплексної терапії порівняно з показником до лікування відповідно. Також встановлений позитивний вплив ІПП на показники вмісту фукози у сироватці крові. Однак у пацієнтів, які додатково приймали еупатілін дана динаміка була більш значуща через 2 тижні та 45 днів комплексного лікування, що підтверджувалось вищими у 1,3 разу ($p<0,01$) показниками концентрації фукопротеїдів у сироватці крові. Отримані результати вивчення показників концентрації NANA та фукопротеїдів у сироватці крові хворих у динаміці лікування хворих на НПЗЗ-гастропатію, асоційовану з H. pylori, похилого віку з супутньою ІХС доводять безпосередній позитивний вплив еупатіліну на фоні АГБТ. Так, нами встановлено, що у хворих на НПЗЗ-гастропатію, асоційовану з H. pylori, яким призначався еупатілін на фоні АГБТ, концентрація NANA була нижчою у 1,16 раза ($p<0,05$) через 14 днів лікування та через 1,5 місяці – у 1,4 раза ($p<0,01$) на фоні збільшення вмісту фукопротеїдів у сироватці крові у 2 рази ($p<0,001$) через 1,5 місяці, порівняно з відповідними показниками у хворих, які отримували АГБТ.

Цитопротективний ефект еупатіліну доведений на індометацин-індукованому ушкодженні епітеліальних клітин стравоходу. Встановлено, що

еупатілін індукує експресію білків теплового шоку (HSP27 та HSP70), які відповідають за стійкість білкових структур під дією стресу, сприяють зменшенню спазму гладкої мускулатури на фоні зниження продукції активних форм кисню. При цьому препарат не впливає на протизапальний або анальгетичний ефект НПЗЗ, секрецію шлункового соку і не стимулює синтез хлористоводневої кислоти [152, 223, 227]. Іншим експериментальним дослідженням визначені основні захисні механізми дії DA-6034, а саме активація секреції слизу та ендогенного синтезу ПГ Е2 на моделях ураження шлунка викликаними етанолом, аспірином, індометацином. При ураженнях шлунка, спричинених оцтовою кислотою, багаторазове пероральне введення DA-6034 виявляло U-подібну активність при загоєнні виразки, при цьому максимальне та мінімальне інгібування спостерігалося відповідно при 30 та 10 мг/кг/день. DA-6034 збільшував вміст слизу в шарі гелю, а також синтез ендогенного ПГ Е2, що визначає гастропротективні властивості еупатіліну [98].

Окремі цитопротективні механізми еупатіліну вивчалися на моделі експериментального коліту, який індукували внутрішньокишковим введенням 2,4,6-тринітробензолсульфонової кислоти. Встановлено, що еупатілін дозозалежно покращував морфологію уражень, індукованих 2,4,6-тринітробензолом сульфоновою кислотою, і відповідно знижував індекс виразкоутворення та рівень мієлопероксидазної активності слизової оболонки, вироблення оксиду азоту, експресію TNF-α, концентрацію малонового діальдегіду, активність нейтрофілів на фоні зростання загального рівня глутатіону [143].

Таким чином, отримані нами результати [56, 228] та літературні дані доводять цитопротекторний ефект еупатіліну за рахунок нормалізації якісного складу глікопротеїнів слизового бар'єра у хворих на НПЗЗ-гастропатію, асоційовану та неасоційовану з H. pylori, похилого віку з супутньою ІХС, за рахунок пригнічення деградації сіалопротеїнів, активації продукції фукопротеїнів, що сприяє відновленню білковосинтетичної функції СОШ.

Участь антиоксидантного механізму відіграє важливу роль у здатності посилювати захисні фактори СОШ. Призначення еупатіліну на фоні прийому ІПП та АГБТ дозволило зменшити інтенсивність окислювального ушкодження СОШ за рахунок зменшення активності перекисного окислення ліпідів на фоні підвищення загального антиоксидантного статусу. Так, у хворих, які отримували ІПП, зниження концентрації ТБК-активних продуктів у сироватці крові у 1,4 разу ($p<0,05$) на фоні зростання активності каталази у 1,6 разу ($p<0,05$) виявлене тільки через 45 днів спостереження. Додаткове призначення еупатіліну дозволило знизити вміст ТБК-активних продуктів у сироватці крові у 1,6 разу ($p<0,02$) на фоні зростання активності каталази у 1,5 разу ($p<0,01$) через 14 днів лікування з подальшою нормалізацією досліджуваних показників через 45 днів комплексної терапії.

Подібні зміни встановлені у групі пацієнтів на НПЗЗ-гастропатію, асоційовану з H. pylori. Так, АГБТ сприяє зменшенню вмісту ТБК-активних продуктів і зростання активності каталази через 14 днів лікування, однак значуща позитивна динаміка показників виявлена через 1,5 місяці спостереження. У хворих ІІ-Б підгрупи, яким на фоні АГБТ призначався еупатілін, рівень ТБК-активних продуктів у сироватці крові через 14 днів лікування знизився у 1,5 раза ($p<0,05$) та через 1,5 місяці – у 2 раза ($p<0,001$) порівняно з вихідними даними за одночасного зростання активності каталази у сироватці крові зросла у 1,4 раза ($p<0,02$) та у 1,5 раза ($p<0,01$) через 14 днів і 1,5 місяці відповідно.

Метою дослідження [97] було вивчення антиоксидантної активності та цитопротективної дії еупатіліну на клітини шлункового епітелію під дією перекису водню. Авторами доведено, що еупатілін запобігав зменшенню міграції епітелію, спричиненої перекисом водню (H_2O_2), покращував індуковані ним порушення F-актину в епітеліальних клітинах шлунку, дозозалежно пригнічував індуковану $FeSO_4$ продукцію активних форм кисню, зменшує експресію таких окисно-відповідальних генів, як HO-1, PLAUR та TNFRSF10A у клітинах, оброблених H_2O_2. Еупатілін, як основний компонент екстракту листя полину

Artemisiae Argyi, сприяє запобіганню H_2O_2-індукованого епітеліального ушкодження СО ГДЗ, гальмуванню продукції прозапальних цитокінів шляхом модуляції p38-кінази та NF-kB-залежних шляхів. Отримані результати свідчать про те, що еупатілін діє як ефективний антиоксидант і може відігравати важливу роль у відновленні СОШ.

Еупатілін суттєво послаблює H_2O_2-індуковане ушкодження клітин та вироблення активних форм кисню у клітинах сітківки ока, а попередня обробка клітин еупатіліном знижувала активність каспази-3 у клітинах, підвищувала рівень фосфорилювання, захищаючи від індукованого H_2O_2 окисного стресу та апоптозу шляхом активації внутрішньоклітинного сигнального шляху, який відповідає за активність апоптозу, клітинну проліферацію та метаболізм [109].

Отже, комбінована терапія з включенням еупатіліну, в порівнянні з кислотосупресивною та АГБТ, достовірно пригнічує процеси пероксидації за рахунок активації антиоксидантних систем на фоні пригнічення активності прооксидантів та їх метаболітів.

Підвищення концентрації NO в СОШ супроводжується посиленням кровотоку, прискоренням репарації епітеліоцитів, гальмуванням запалення шляхом уповільнення хемотаксису нейтрофілів, пригнічення вільнорадикальних процесів [46]. Передбачається, що екзогенне насичення СО ШКТ NO може підвищити її стійкість до ушкодження за рахунок стимуляції синтезу слизу та стимуляції вироблення гідрокарбонатів [177]. Важливість ролі системи NO підкреслюється новим напрямком профілактики та лікування НПЗЗ-гастропатії, враховуючи розробку молекул діючих речовин, що містять NO-групу (COX-inhibiting nitric oxide donators - CINODs), а саме NO-аспірин, NO-диклофенак, NO-напроксен, NO-флубіпрофен, NO-кетопрофен, NO-суліндак, NO-ібупрофен, NO-індометацин та ін. [60].

Накопичення реактивних форм NO у обстежених хворих відбувається за рахунок активації iNOS, яка бере участь в патогенезі багатьох запальних процесів та може також активуватися ліпополісахаридами H. pylori. Отримані нами дані [55] обґрунтовують доцільність визначення впливу еупатіліну на

систему NO як важливої терапевтичної мішені. Так, під впливом кислотосупресивної терапії через 14 днів лікування виявлено зменшення активності iNOS у 1,2 раза і вмісту пероксинітритів у сироватці крові у 1,15 рази через 1,5 міс. – у 1,8 раза ($p<0,001$) та у 1,3 раза ($p<0,001$) на фоні тенденції до зростання активності eNOS. Призначення еупатіліну на фоні ІПП через 14 днів сприяло зниженню активності iNOS у 1,8 рази ($p<0,001$), концентрації пероксинітритів у 1,4 рази ($p<0,001$) відповідно на фоні зростання активності eNOS у 1,3 рази ($p<0,03$) у сироватці крові. Позитивний ефект еупатіліну в комплексному лікуванні НПЗЗ-гастропатії, неасоційованої з H. pylori, доведений зниженням активності iNOS на фоні зменшення концентрації пероксинітритів у сироватці крові у хворих І-Б підгрупи, яким додатково призначали еупатілін, порівняно з І-А підгрупою, яким призначали ІПП, відповідно ($p<0,001$).

Проведення АГБТ через 14 днів позитивно впливає на динаміку показників ендотеліальної дисфункції, що супроводжується зниженням активності iNOS у 1,4 раза ($p<0,001$), зменшенням концентрації пероксинітритів у сироватці крові у 1,3 раза ($p<0,001$) порівняно з даними до лікування. Однак у пацієнтів, яким призначався еупатілін на фоні ерадикаційної терапії, через 14 днів та 1,5 міс. встановлено, що на фоні зниження активності iNOS у 1,7 раза та 3,0 раза ($p<0,001$), зменшення вмісту пероксинітритів у сироватці крові у 1,4 раза та 2,0 раза ($p<0,001$) зростає активність eNOS у 1,3 раза ($p<0,02$) та у 1,5 раза ($p<0,01$). Отже, H. pylori відіграє вагому роль в активації iNOS з наступним накопиченням метаболіту NO – пероксинітритів, однак АГБТ не впливає на активність eNOS, що обґрунтовує доцільність додаткового призначення еупатіліну.

Отримані нами дані співпадають з результатами експериментальних досліджень, в яких визначався вплив еупатіліну на ступінь активності iNOS. Так, еупатілін на моделі ендотоксин-індукованого запалення в стимульованих ліпополісахаридами макрофагах дозозалежно пригнічував ліпополісахарид-індуковану експресію iNOS та вироблення оксиду азоту, а також експресію медіаторів запалення та прозапальних цитокінів, таких як ЦОГ-2, білок хемоаттрактанту моноцитів-1, TNF-α, ІЛ-1β та ІЛ-6, активність яких залежала від

експресії NF-κB [96]. На моделі ішемічно-реперфузійного ушкодження печінки встановлено, що еупатілін суттєво знижував активність аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази в сироватці крові, запобігав виснаженню глутатіону в печінці та підвищенню рівня малонового діальдегіду, викликаних ішемією тканин.

Таким чином, призначення еупатіліну на фоні кислотосупресивної та АГБТ дозволяє нормалізувати дисбаланс в системі NO за рахунок пригнічення активності iNOS, зменшення накопиченням пероксинітритів у сироватці крові на фоні зростання активності eNOS, що, в свою чергу, дозволяє покращити стан слизового бар'єра СОШ.

Аналіз отриманих нами результатів також доводить виражений протизапальний ефект еупатіліну, що підтверджується даними гістоморфологічних досліджень. Так, у хворих, які отримували ІПП, спостерігалась тенденція до зниження ступеня інфільтрації поліморфноядерними лейкоцитами, мононуклеарними клітинами. Вірогідна позитивна динаміка досліджуваних структурних показників встановлена у пацієнтів, яким на фоні кислотосупресивної терапії призначався еупатілін, та через 1,5 міс. спостереження встановлені нижчі показники інфільтрації поліморфноядерними лейкоцитами ($p<0,05$) та мононуклеарнимии клітинами ($p<0,001$) порівняно з відповідним показниками пацієнтів, які отримували ІПП. При гістологічному вивченні СО антрального відділу шлунка у хворих І-Б групи виявлено зменшенням дифузної запальної інфільтрації власної пластинки СО, відсутність клітинної атипії залозистого епітелію, помірне слизоутворення та зменшення набряку строми власної пластинки СОШ, що також доводить протизапальні та регенераторні властивості еупатіліну.

У хворих на НПЗЗ-гастропатію, асоційовану з H. pylori, похилого віку з супутньою ІХС після лікування встановлено зниження активності запального процесу в СОШ, однак вірогідне зменшення інфільтрації поліморфноядерними лейкоцитами ($p<0,05$), мононуклеарними клітинами ($p<0,01$) встановлено у пролікованих, яким на фоні АГБТ призначався еупатілін. При дослідженні

біоптатів у хворих на НПЗЗ-гастропатію, асоційовану з H. pylori, після АГБТ у комбінації з еупатіліном виявлено пригнічення активності запального процесу, активація слизоутворення та відновлення мікроциркуляції, що є важливим механізмом відновлення регенеративних властивостей СОШ та сприяє нормалізації енергетичного обміну, відновленню морфологічних та функціональних властивостей слизово-підслизового шару.

Останніми науковими дослідженнями [196] доведені протизапальна і цитопротективна дія відносно підшлункової залози та печінки, позитивний спазмолітичний вплив на моторику нижніх відділів кишечника, що демонструє високий терапевтичний потенціал препарату.

Отже, клініко-ендоскопічна стадія ремісії НПЗЗ-гастропатії, асоційованої та неасоційованої з H. pylori, у хворих похилого віку з супутньою ІХС характеризується неповноцінним відновленням захисних властивостей слизового бар'єра, оксидативним стресом низької інтенсивності, ендотеліальною дисфункцією, що необхідно враховувати при фармакотерапії захворювання та обґрунтовує доцільність призначення еупатіліну на фоні кислотосупресивної та АГБТ.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведене теоретичне узагальнення та нове вирішення наукового завдання, що полягає у підвищенні ефективності лікування НПЗЗ-гастропатії у хворих похилого віку з супутньою ІХС шляхом вивчення патогенетичних механізмів синтропії та розробки лікувальних комплексів задля корекції виявлених порушень з включенням цитопротектору – еупатіліну.

1. H. pylori, тривалість та доза одночасного прийому НПЗЗ, наявність виразкової хвороби в анамнезі є визначальними факторами клінічних проявів НПЗЗ-гастропатії у хворих похилого віку з супутньою ІХС (стенокардія напруги II ФК). Абдомінальний больовий та диспепсичний синдроми мали помірну інтенсивність, однак у хворих на НПЗЗ-гастропатію, асоційовану з H. pylori, відповідні показники були вищими у 1,4 рази ($p<0,05$) та у 1,6 рази ($p<0,05$) порівняно з хворими із H. pylori-негативним статусом.
2. Зниження резистентності слизового бар'єра у хворих на НПЗЗ-гастропатію з супутньою ІХС похилого віку за відсутності інфікування H. pylori характеризується зростанням концентрації NANA у 1,4 раза ($p<0,001$) та зниженням вмісту фукопротеїдів у сироватці крові у 1,9 раза, а на фоні інфікування H. pylori – у 1,6 раза та у 2,3 раза ($p<0,001$) відповідно. Активація оксидативного стресу не залежала від H. pylori-статусу та супроводжувалась зростанням концентрації ТБК-реактантів у сироватці крові у 1,9 раза на фоні зниження активності каталази у 1,5 раза ($p<0,001$) в порівнянні з відповідними показниками практично здорових.
3. У хворих на НПЗЗ-гастропатію, асоційовану з H. pylori, з супутньою ІХС активність iNOS була вищою у 1,3 раза ($p<0,02$) на фоні збільшення концентрації пероксинітриту у сироватці крові у 1,4 раза ($p<0,01$) порівняно з H. pylori-негативними хворими, що доводить важливу роль H. pylori в патогенезі ендотеліальної дисфункції. Ступінь структурних змін

СОШ залежав він інфікування H. pylori та характеризувався наявністю запальної інфільтрації власної пластинки, фовеолярною гіперплазією, зниженим слизоутворенням та порушенням мікроциркуляції.

4. Тяжкість ерозивно-виразкових уражень СОШ за шкалою Lanzascore у хворих на НПЗЗ-гастропатію з супутньою ІХС похилого віку визначається віком пацієнтів (r=0,69; p=0,027), кількістю та тривалістю прийому НПЗЗ (r=0,72; r=0,63; p=0,025), інфікуванням H. pylori (φ=3,314; p<0,05), підвищеною концентрацією NANA (r=0,71; p=0,017) та збільшеною активністю iNOS у сироватці крові (r=0,63; p=0,030), ступенем інфільтрації СОШ поліморфноядерними лейкоцитами (r=0,72; p=0,027) на фоні зворотного кореляційного зв'язку зі зниженою активністю каталази (r=-0,41; p=0,030) та eNOS (r=-0,48; p=0,031).
5. Призначення еупатіліну на фоні АГБТ та базисного лікування хворим на НПЗЗ-гастропатію, асоційовану з H. pylori, з супутньою ІХС похилого віку через 14 та 45 днів комбінованої терапії сприяє зменшенню інтенсивності епігастрального болю у 1,9 рази (p<0,05) та у 2,8 рази (p<0,01) відповідно. Через 1,5 місяці комбінованої терапії встановлено зниження деградації сіалопротеїдів у 1,2 рази (p<0,05) на фоні зростання вмісту фукопротеїдів у 1,5 рази (p<0,02), зменшення у 1,5 рази (p<0,02) концентрації ТБК-активних продуктів та зростання у 1,2 рази (p<0,05) активності каталази у сироватці крові, відновлення потенціалу NO-системи за рахунок зниження активності iNOS у 1,6 рази (p<0,005), вмісту пероксинітритів у 2,0 раза (p<0,001) у сироватці крові. Еупатілін на фоні АГБТ прискорює досягнення клініко-ендоскопічної ремісії через (4,1±0,3) доби проти (5,9±0,6) доби (p<0,05) та ерадикацію H. pylori у 90% проти 82,6% пацієнтів, які отримували АГБТ відповідно.
6. Еупатілін на фоні кислотосупресивної терапії та базисного лікування через 1,5 місяця спостереження у хворих на НПЗЗ-гастропатію, неасоційовану з H. pylori, з супутньою ІХС похилого віку відтворює цитопротективний ефект, пригнічуючи деполімеризацію глікопротеїнів слизу (зниження у 1,2

раза вмісту NANA на фоні зростання концентрації фукопротеїдів у 1,3 раза ($p<0,01$) у сироватці крові), нормалізуючи показники активності оксидативного стресу та виявляючи ендотелій-протективний ефект за рахунок зниження активності iNOS у сироватці крові у 1,4 рази ($p<0,02$) та зменшення концентрації пероксинітритів у 1,3 рази ($p<0,001$).

7. Призначення еупатіліну на фоні кислотосупресивної або АГБТ сприяло зниженню ступеня тяжкості ерозивно-виразкових уражень СОШ за шкалою Lanzascore у 1,5 раза ($p<0,02$) та у 2,4 раза ($p<0,01$) відповідно. Еупатілін на фоні прийому ІПП сприяє нормалізації структурних змін СОШ, зменшуючи інфільтрацію СОШ поліморфноядерними лейкоцитами та мононуклеарами у 1,2 раза ($p<0,05$) та у 1,4 раза ($p<0,01$) відповідно, відновлює слизоутвореннння та мікроциркуляцію. У хворих, які отримували еупатілін на фоні АГБТ, ступінь інфільтрації СОШ поліморфноядерними лейкоцитами та мононуклеарами зменшився у 2,3 раза ($p<0,05$) та у 1,7 раза ($p<0,01$) відповідно на фоні відсутності фовеолярної гіперплазії, набряку СО, підвищеного слизоутворення, нормалізації складових мікроциркуляторного русла.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Хворим на НПЗЗ-гастропатію з супутньою ІХС похилого віку задля первинної та вторинної профілактики ерозивно-виразкових ушкоджень СОШ доцільно проводити обстеження на наявність інфікування H. pylori перед призначенням НПЗЗ.
2. Задля оцінки ступеня тяжкості ендотеліальної дисфункції у хворих на НПЗЗ-гастропатію з супутньою ІХС похилого віку доцільно визначати показники NO-системи, а саме активність iNOS, eNOS та концентрацію пероксинітритів у сироватці крові.
3. Із метою лікування ерозивно-виразкових ушкоджень СОШ, підвищення ступеня ерадикації H. pylori та резистентності слизового бар'єра ГДЗ, антиоксидантного потенціалу за одночасної корекції ендотеліальної дисфункції у хворих на НПЗЗ-гастропатію з супутньою ІХС похилого віку доцільно призначати еупатілін 60 мг по 1 табл. 3 рази на добу за 20-30 хв. до їжі тривалістю 28 днів на фоні кислотосупресивної терапії або АГБТ.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аруин ЛИ, Капуллер ЛЛ, Исаков ВА. Морфолологическая дигностика болезней желудка и кишечника. М. «Триада; 1998. 496с.
2. Балукова ЕВ. НПВП-индуцированная гастропатия: от понимания механизмов развития к разработке стратегии профилактики и лечения. Рос. мед. журн. 2017;10:697-702.
3. Баринов ЕФ, Кондратенко ПГ, Сулаева ОМ, Жариков СО, Делий ВЮ. Гастроинтестинальный барьер: структурные и молекулярные деретминанты в норме и при ульцерогенезе. Укр. журнал хірургії. 2013; 4(23):96-104.
4. Бездетко НВ. Рабепразол: новое об известном. Сучасна гастроентерологія. 2016;4:51-9.
5. Беркало ЛВ, Бобович ОВ, Боброва НО. Під ред. Кайдашева І.П. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині. Полтава: Полімет; 2003. 230 с.
6. Вялов СС. Восстановление слизистой желудочно-кишечного тракта или снижение кислотности желудка? – Приоритеты в лечении. Эффективная фармакотерапия. 2016;1:1-9.
7. Гандзюк ВА. Аналіз захворюваності на ішемічну хворобу серця в Україні. Український кардіологічний журнал. 2014;3:45-52.
8. Гастроентерологія: Підручник у 2-х томах. – Т. 1. За ред. Н.В. Харченко, О.Я. Бабака. – 2-е вид., переробл., доповн. Кіровоград: ПП «Поліум»; 2016. 488 с.
9. Гладких Ф.В. Превентивно-лечебные стратегии фармакокоррекции гастропатии, индуцированной нестероидными противовоспалительными препаратами. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2017;15(4):14-23.

10. Голованова Е В. Защита слизистой оболочки ЖКТ от повреждающего действия нестероидных противовоспалительных препаратов. Клиническая геронтология. 2017;23(1-2):47-51.
11. Горшенин ТЛ, Оболенская ТИ, Сидоренко ВА, Смирнов АА, Русакевич КИ, Колосков ВВ. Особенности течения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у людей пожилого и старческого возраста. Фундаментальные исследования. 2012;2:192-7.
12. Данилина КС, Головина ОВ, Сычев ДА. Частота потенциально значимых межлекарственных взаимодействий у пожилых пациентов, находящихся на стационарном лечении в терапевтическом отделении. Клиническая геронтология. 2014;20(1-2):14-7.
13. Даренская МА, Смирнова ОВ, Каспаров ЭВ, Гребёнкина ЛА, Синяков АА, Колесникова ЛИ. Оценка активности липопероксидных реакций у мужчин среднего возраста с хроническим гастритом на фоне инфицирования H. pylori. Вестник РАМН. 2019; 74(3):149-156.
14. Дзяк ГВ, Степанов ЮМ, Кушніренко ІВ. Гастроінтенстинальні ускладнення залежно від селективності нестероїдного протизапального засобу. Гастроентекрологія. 2013;1(47):30-5.
15. Дячук ДД, Мороз ГЗ, Гідзинська ІМ, Ласиця ТС. Мультиморбідність як клінічна проблема. Укр. кардіолог. журнал. 2019;26(1):94-104.
16. Журавльова ЛВ, Олійник МО. НПЗП-гастропатії в практиці сімейного лікаря. Сучасна гастроентерологія. 2018;3(101):48-53.
17. Зак МЮ, Пасиешвили ЛМ, Кныш МЮ. Особенности течения и выбор терапии хронического гастрита при приеме селективных НПВП по поводу остеоартроза. Сучасна гастроентерологія. 2014;6(80):121-8.
18. Зак МЮ. Чи потрібна гастропротекція у хворих на хронічний гастрит при прийомі низьких доз ацетилсаліцилової кислоти? Сучасна гастроентерологія. 2015;3(83):85-91.
19. Ивашкин ВТ, Шептулин АА, Маев ИВ, Баранская ЕК и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по

диагностике и лечению эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами. Рос журн гастроэнтер, гепатол, колопроктол. 2014;6:89-94.

20. Карасёва ГА. НПВП-индуцированная гастропатия: от понимания механизмов развития к разработке стратегии профилактики и лечения. Медицинские новости. 2012;8:21-26.
21. Каратеев А.Е. Шесть ножей в спину ингибиторам протонной помпы. Научно-практическая ревматология. 2013;51(3):332-340.
22. Каратеев АЕ, Мороз ЕВ, Цурган АВ, Гонтаренко НВ. Нужно ли проводить эрадикацию Helicobacter pylori у больных с эрозиями и язвами, возникшими на фоне терапии нестероидными противовоспалительными препаратами? Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2016;26(6):5-17.
23. Класифікації захворювань органів травлення: довідник / за редакцією Н.В. Харченко / О.Я. Бабак, О.А. Голубовська, Н.Б. Губергріц, А.Е. Дорофєєв, Т.Д. Звягінцева, І.М. Скрипник, С.М. Ткач, Г.Д. Фадєєнко, Н.В. Харченко,М.Б. Щербиніна – Кіровоград: ПП «Поліум»; 2015. 54с.
24. Коваленко ВМ, Дорогой АП. Серцево-судинні хвороби: медично-соціальне значення та стратегія розвитку кардіології в Україні. Укр. кардіол. журнал. 2016;3:5-14.
25. Колесникова ЕВ, Соломенцева ТА. Опыт применения препарата «Доктовит» в лечении НПВП-гастропатии. Сучасна гастроентерологія. 2017;2(94):66-72.
26. Колеснікова ОВ, Радченко АО. Особливості проявів гастроентерологічних захворювань у людей старшого віку. Здоров’я України. Темат. номер «Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія». 2020;1(55):11-3.
27. Коломоєць МЮ, Курик ОГ. Морфологічна діагностика захворювань шлунково-кишкового тракту: сучасні підходи. Науковий журнал МОЗ України. 2013;2(3):136-151.

28. Кононов АВ, Мозговой СИ, Шиманская АГ. Прижизненная патолого-анатомическая диагностика болезней органов пищеварительной системы. Клинические рекомендации RPS3.11 (2018). М., Практическая медицина; 2019. 192 с.
29. Коркушко ОВ, Шатило ВБ, Гавалко ЮВ, Якименко ДМ, Наскалова СС. Деякі дані вікової клінічної фізіології шлунка. Сучасна гастроентерологія. 2010;4(54):17-25.
30. Королюк МА, Иванова ЛИ, Майорова ИГ, Токарев ВЕ. Метод определения активности каталазы. Лаб. дело. 1988;1:16-9.
31. Кузнецова ВЛ, Соловьева АГ. Оксид азота: свойства, биологическая роль, механизмы действия. Современные проблемы науки и образования. 2015;4:24-9.
32. Курик ОГ, Коломоєць МЮ. Хронічний гастрит: сучасні клініко-морфологічні уявлення (Лекція) Клінічна та профілактична медицина. 2018;1(4):84-96.
33. Лазебник ЛБ, Дроздов ВН, Барышников ЕН. Роль оксида азота (NO) в этиопатогенезе некоторых заболеваний органов пищеварения. Экспер. и клин. гастроэнтерол. 2005;2:13-17.
34. Лопина ОД, Сереброва СЮ. Основные фармакокинетические характеристики ингибиторов протонного насоса и эффективность их действия. Пособие для врачей. Москва; 2016. 40с.
35. Магомедова БМ, Глебов КГ, Теплова НВ, Котовский АЕ, Артамонова НГ. Изменения слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта при ишемической болезни сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(6):65-9.
36. Маев ИВ, Андреев ДН, Дичева ДТ, Жиляев ЕВ. Новые представления о гастропатии, ассоциированной с применением нестероидных противовоспалительных препаратов. Consilium Medicum. 2017;19(8):110-5.
37. Маев ИВ, Андреев ДН, Дичева ДТ. Гастропатии, индуцированные нестероидными противовоспалительными средствами: патогенетически

обусловленные подходы к профилактике и терапии. Фарматека. 2016;2:49-54.

38. Мельникова ЮС, Макарова ТП. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических заболеваний. Казанский медицинский журнал. 2015;96(4):659-65.
39. Морозенко ДВ, Леонтьєва ФС. Методи дослідження маркерів метаболізму сполучної тканини у сучасній та експериментальній медицині. Молодий вчений. 2016;2(29);168-72.
40. Морозова ТЕ, Рыкова СМ, Чукина МА. НПВП-гастропатии у больных с сочетанной патологией сердечно-сосудистой системы и заболеваниями суставов и позвоночника. Эксперим. и клин. гастроэнтерол. 2015;118(6): 64-70.
41. Осадчий ВА, Сергеев АН, Рассказова ЮВ. Клинико-морфологические особенности гастродуоденальных эрозий и язв, ассоциированных с нестабильной стенокардией, и значение физиологических нарушений в их генезе. Российский кардиологический журнал. 2012;5:34-9.
42. Пархоменко ВВ, Гопко ОФ, Скрипник ІМ. Підвищення ефективності антиоксидантної та цитопротекторної терапії у хворих на НПЗЗ-гастропатію з супутньою ішемічною хворобою серця. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020;1(69):111-4.
43. Пархоменко ВВ, Скрипник ІМ, Гопко ОФ. Взаємозв'язок патогенетичних механізмів розвитку НПЗЗ-гастропатії у хворих похилого віку із супутньою ішемічною хворобою серця. Сімейна медицина. 2020;3(88):80-3.
44. Пархоменко ВВ, Скрипник ІМ, Старченко ІІ, Гопко ОФ. Особливості пошкодження слизової оболонки шлунку у хворих на нпзз-гастропатію з супутньою ішемічною хворобою серця та шляхи їх корекції. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020;2(70):70-5.

45. Пасечников ВД. Механизмы защиты слизистой оболочки желудка и NO-высвобождающие нестероидные противовоспалительные средства. Лечащий врач. 2014;7:77-80.
46. Пахомова ИГ. Оксид азота-донорные нестероидные противовоспалительные препараты: перспективы использования. Дневник казанской медицинской школы. 2013;1:47-52.
47. Пахомова ИГ., Кучмин АН. НПВП-ассоциированная диспепсия. Возможности терапевтической коррекции. РМЖ «Медицинское обозрение». 2018;3:35-8.
48. Плотникова ЕЮ. Актуальность антацидов и альгинатов в лечении заболеваний органов пищеварения. Лечащий врач. 2015;2:58-64.
49. Салаева ДТ, Зуфаров ПС, Якубов АВ. Сравнительная оценка влияния ингибиторов протонной помпы на некоторые механизмы цитозащиты при экспериментальной гастропатии. Современные наукоемкие технологии. 2008;3:92-3.
50. Сереброва СЮ, Прокофьев АБ, Журавлева МВ, Сичинава И.В., Смолярчук ЕА, Галстян ЛР, Кургузова ДО, Панкратова НА. Коморбидность и полиморбидность у взрослых и детей в свете проблемы НПВП-гастропатии. Эксперимент и клинич гастроэнтер. 2016;(6):80-8.
51. Симаненков ВИ, Лутаенко ЕА, Никогосян АА. Клинико-фармакологические особенности применения ребамипида при заболеваниях желудочно-кишечного тракта литературный обзор. Медицинский совет. 2016;(19):88-95.
52. Симонова ЖГ, Мартусевич АК, Тарловская ЕИ. Клинико-гемодинамическая характеристика эффективности эрадикационной терапии у больных с сочетанием ишемической болезни сердца и язвенной болезни. Архивъ внутренней медицины. 2014;5(19):71-5.
53. Скрипник І. М. Цитопротекторна терапія в сучасній гастроентерології: роль та місце ребаміпіду. Сучасна гастроентерологія. 2020;1:55-61.

54. Скрипник ІМ, Гопко ОФ, Пархоменко ВВ, Приходько НП. Спосіб оптимізації лікування НПЗЗ-гастропатії, асоційованої з Helicobacter pylori, у поєднанні з ішемічною хворобою серця. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я 2020. №118-2020 - Випуск 4 з проблеми «Терапія». К.; 2020. 4 с.
55. Скрипник ІМ, Пархоменко ВВ, Гопко ОФ, Акімов ОЄ, Якимішина ЛІ. Вплив еупатиліну на показники ендотеліальної дисфункції на НПЗЗ-гастропатії з супутньою ішемічною хворобою серця. Вісник проблем біології і медицини. 2020;2(156):162-6.
56. Скрипник ІМ, Пархоменко ВВ, Гопко ОФ. Оптимізація лікування НПЗЗ-гастропатії, асоційованої з Helicobacter pylori, у поєднанні з ішемічною хворобою серця. Сучасна гастроентерологія. 2020;2(112):24-9.
57. Стабільна ішемічна хвороба серця [Електронний ресурс]. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Наказ МОЗ України №152 від 02.03.2016. К.: МОЗ України; 2016 [Дата звернення 2 листопада 2018 р.]. Доступно на: http://mtd.dec.gov.ua/images/ dodatki /2016_152_IHS/2016_152_YKPMD_IHS.pdf.
58. Стальная ИД, Гаришвили Т Г. Современные методы в биохимии. М.: Медицина. 1977; с. 66-68.
59. Степанов ЮМ, Бреславець ЮС. Вивчення вмісту eNOS та iNOS в слизовій оболонці гастродуоденальної зони у хворих на НПЗП – гастропатії до та після лікування. Сучасна гастроентерологія.2012;1(63):32-8.
60. Сулаева О.Н., Уоллес Дж.Л. Новая стратегия гастроинтестинальной протекции с использованием газообразных медиаторов. Рос. журнал гастроэнтер., гепат., колопрокт. 2016;3:17-23.
61. Ткач СМ, Кузенко ЮГ, Балабанцева А.П. НПВП-индуцированные поражения желудочно-кишечного тракта: прошлое, настоящее, будущее: монография. К:ЧП Середюк В.Л.; 2018. 184 с.

62. Ткач СМ, Онищук ЛА. Преимущества и недостатки различных стратегий профилактики НПВП-гастропатий. Здоров'я України. 2016;18(391):70-2.
63. Ткач СМ. Современные возможности лечения и профилактики НПВП индуцированных гастро- и энтеропатий. Новости медицины и фармации. 2015;3(532):6-8.
64. Ткач СМ. Современные подходы к профилактике и лечению НПВП-гастропатий. Новини медицини і фармації. 2013;4(50):95-102.
65. Фархутдинова ЛМ. Об основах комплексной гериатрической оценки. Архивъ внутренней медицины. 2019;9(4): 245-252.
66. Хударова А, Осадчук М. НПВП-гастропатии: прогнозирование течения и исходов. Врач. 2018;29(5):17-23.
67. Циммерман ЯС. Поражение желудка, индуцированное приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП): НПВП-гастрит или НПВП-гастропатия? Клин. фармакол. тер. 2018;27(1):14-21.
68. Щербинина МБ. Длительная кислотосупрессия желудка ингибиторами протонной помпы: возможные риски, выбор оптимального препарата. Сучасна гастроентерологія. 2017;1:59-68.
69. Яковенко ЭП, Агафонова НА, Иванов АН, Яковенко АВ. Цитопротектор ребамипид в терапии воспалительных и эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечноготракта. Терапевтический архив. 2016;88(12):88-92.
70. Abdu N, Mosazghi A, Teweldemedhin S, Asfaha L, Teshale M, Kibreab M, et al. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs): Usage and co-prescription with other potentially interacting drugs in elderly: A cross-sectional study. PLoS One. 2020;15(10):0238868.
71. Abdulla A, Adams N, Bone M, Elliott AM, Gaffin J, Jones D, et al. British Geriatric Society. Guidance on the management of pain in older people. Age Ageing. 2013;42(1):1-57.
72. Ahluwalia A, Hoa N, Jones MK, Tarnawski AS. NSAID-induced injury of gastric epithelial cells is reversible: roles of mitochondria, AMP kinase, NGF, and PGE2. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2019;317(6):G862-71.

73. Ahluwalia A, Jones MK, Hoa N, Tarnawski AS. NGF protects endothelial cells from indomethacin-induced injury through activation of mitochondria and upregulation of IGF-1. Cell Signal. 2017;40:22-9.
74. Ahmed S, Belayneh YM. Helicobacter pylori And Duodenal Ulcer: Systematic Review Of Controversies In Causation. Clin. Exp. Gastroenterol. 2019;12:441-4.
75. Akimov OY, Kostenko VO. Functioning of nitric oxide cycle in gastric mucosa of rats under excessive combined intake of sodium nitrate and fluoride. Ukr. Biochem. J. 2016;88(6):70-5.
76. Algood HMS. T Cell Cytokines Impact Epithelial Cell Responses during Helicobacter pylori Infection. J Immunol. 2020;204(6):1421-8.
77. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, et al. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. N Engl J Med. 2018;379(16):1529-1539.
78. Badawy AA, Moussa MM, Omran ZS, Helal NS, El-Hindawi AA, Mosaad MM, Hammam OA, Mohammed MM. Expression of nuclear factor-κB1/P105 in Helicobacter pylori-induced gastric lesions. Menoufia Med J. 2017;30:1155-61.
79. Bakhriansyah M, Souverein PC, de Boer A, Klungel OH. Gastrointestinal toxicity among patients taking selective COX-2 inhibitors or conventional NSAIDs, alone or combined with proton pump inhibitors: a case-control study. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2017;26(10):1141-8.
80. Bálint L, Tiszai A, Kozák G, et al. Epidemiologic characteristics of Helicobacter pylori infection in southeast Hungary. World J Gastroenterol. 2019;25(42):6365-72.
81. Bang CS, Baik GH. Attempts to enhance the eradication rate of Helicobacter pylori infection. World J Gastroenterol. 2014;20(18):5252-62.
82. Bell SP, Saraf AA. Epidemiology of Multimorbidity in Older Adults with Cardiovascular Disease. Clin. Geriatr. Med. 2016;32(2):215-226.

83. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanas A, Schnitzer TJ, et al. COGENT Investigators. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. N Engl J Med. 2010;363:1909-17.
84. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furberg CD, et al. American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents.Circulation. 2008;118:1894-909. Available from: http://doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191087.
85. Blackler RW, de Palma G, Manko A. Deciphering the pathogenesis of NSAID-enteropathy using proton pump inhibitors and a hydrogen sulfide-releasing NSAID. Am J Physiol Gastrointestinal Liver Physiol. 2015;21(5):1006-17.
86. Bloom L, Boyle KE, Myers AE, Blacketer C, Weinstein R. Frequency of nonaspirin NSAID-relevant coexisting medical conditions in the primary-care setting: a retrospective database review. Ther Clin Risk Manag. 2019;15:579-88.
87. Bretón-Romero R, Lamas S. Hydrogen peroxide signaling in vascular endothelial cells. Redox Biol. 2014;2:529-34.
88. Cajaraville JP. Ibuprofen Arginate for Rapid-Onset Pain Relief in Daily Practice: A Review of Its Use in Different Pain Conditions. J Pain Res. 2021;14:117-26.
89. Camilo V, Sugiyama T, Touati E. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. Helicobacter. 2017;22(1):10-7.
90. Castaño-Rodríguez N, Kaakoush NO, Pardo AL, Goh KL, Fock KM, Mitchell HM. Genetic polymorphisms in the Toll-like receptor signalling pathway in Helicobacter pylori infection and related gastric cancer. Hum Immunol. 2014;75(8):808-15.
91. Chan FK, Ching JY, Suen BY, Tse YK, Wu JC, Sung JJ. Effects of Helicobacter pylori infection on long-term risk of peptic ulcer bleeding in low-dose aspirin users. Gastroenterology. 2013;144(3):528-535.

92. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection [published correction appears in Am J Gastroenterol. 2018;113(7):1102]. Am J Gastroenterol. 2017;112(2):212-239.
93. Chi TY, Zhu HM, Zhang M. Risk factors associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)-induced gastrointestinal bleeding resulting on people over 60 years old in Beijing. Medicine (Baltimore). 2018(18):e0665.
94. Chmiela M, Kupcinskas J. Review: Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. Helicobacter. 2019;24(2):126-38.
95. Chmiela M, Walczak N, Rudnicka K. Helicobacter pylori outer membrane vesicles involvement in the infection development and Helicobacter pylori-related diseases. J Biomed Sci. 2018;25(1):78.
96. Choi EJ, Lee S, Chae JR, Lee HS, Jun CD, Kim SH. Eupatilin inhibits lipopolysaccharide-induced expression of inflammatory mediators in macrophages. Life Sci. 2011;88(25-26):1121-6.
97. Choi EJ, Oh HM, Na BR, Ramesh TP, Lee HJ, Choi CS, et al. Eupatilin protects gastric epithelial cells from oxidative damage and down-regulates genes responsible for the cellular oxidative stress. Pharm Res. 2008;25(6):1355-64.
98. Choi S.M., Shin J.H., Kang K.K. Gastroprotective Effects of DA-6034, a New Flavonoid Derivative, in Various Gastric Mucosal Damage Models. Dig Dis Sci. 2007:52;3075-80.
99. Choo SH, Lee SW, Chae MR, Kang, SJ, Sung HH, Han DH, et al. Effects of eupatilin on the contractility of corpus cavernosal smooth muscle through nitric oxide independent pathways. Andrology. 2017;5:1016-22.
100. Chung CS, Chiang TH, Lee YC. A systematic approach for the diagnosis and treatment of idiopathic peptic ulcers. Korean J Intern Med. 2015;30(5):559-70.
101. Chung CS, Chiang TH, Lee YC. A systematic approach for the diagnosis and treatment of idiopathic peptic ulcers. Korean J Intern Med. 2015;30(5):559-70.
102. Chung WC, Jeon EJ, Kim DB. Clinical characteristics of Helicobacter pylori-negative drug-negative peptic ulcer bleeding. World J Gastroenterol. 2015;21(28):8636-43.

103. Corinne V. Evans , Caitlyn A. Senger , Elizabeth A. O'Connor, et al. Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Annals of Internal Medicine. 2016;164:804-13.

104. Dabo U, Oluwole F, Adedeji T. Effects of L-arginine and L-citrulline on indomethacin-induced gastric ulceration and gastric pH in male albino rats. Europ J of Medicinal Plants.2014;4(6):623-40.

105. Davies EA, O'Mahony MS. Adverse drug reactions in special populations - the elderly. Br J Clin Pharmacol. 2015;80(4):796-807.

106. Dejban P, Eslami F, Rahimi N, Takzare N, Jahansouz M, Dehpour AR. Involvement of nitric oxide pathway in the anti-inflammatory effect of modafinil on indomethacin-, stress-, and ethanol -induced gastric mucosal injury in rat. Eur J Pharmacol. 2020;887:173579.

107. Derry S., Loke Y. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: metaanalysis. BMJ. 2002;521:1183-7.

108. Dixon M, Genta R, Yardley J. Classification and grading of gastritis. Am J Surg Pathol. 1996;20:1161-1181.

109. Du L, Chen J, Xing YQ. Eupatilin prevents H2O2-induced oxidative stress and apoptosis in human retinal pigment epithelial cells. Biomed Pharmacother. 2017;85:136-40.

110. Du Y, Li Z, Zhan X. Anti-inflammatory effects of rebamipide according to Helicobacter pylori status in patients with chronic erosive gastritis: a randomized sucralfate-controlled multicenter trial in China-STARS study. Dig Dis Sci. 2008;53(11):2886-95.

111. Dumbleton JS, Avery AJ, Coupland C. The Helicobacter Eradication Aspirin Trial (HEAT): A Large Simple Randomised Controlled Trial Using Novel Methodology in Primary Care. EBioMedicine. 2015;2(9):1200-4.

112. Engevik AC, Kaji I, Goldenring JR. The Physiology of the Gastric Parietal Cell. Physiol Rev. 2020;100(2):573-602.

113. European Medicines Agency. Interaction between clopidogrel and protonpump inhibitors. 2010. Available from: http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Plavix/17494810en.pdf
114. Faki Y, Er A. Different Chemical Structures and Physiological/Pathological Roles of Cyclooxygenases. Rambam Maimonides Med J. 2021;12(1):e0003.
115. Fanelli A, Ghisi D, Aprile PL, Lapi F. Cardiovascular and cerebrovascular risk with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase 2 inhibitors: latest evidence and clinical implications. Ther Adv Drug Saf. 2017;8(6):173-182.
116. Federal Interagency Forum on Aging Related Statistics. Older Americans 2012: Key Indicators of Well-Being. Washington, DC: US Government Printing Office;2012. Available from: http://www.agingstats.gov/agingstatsdotnet/Main_Site/Data/Data_
117. Fischbach W. Medikamenteninduzierte gastrointestinale Blutung [Drug-induced gastrointestinal bleeding]. Internist (Berl). 2019;60(6):597-607.
118. Foegeding NJ, Raghunathan K, Campbell AM. Intracellular Degradation of Helicobacter pylori VacA Toxin as a Determinant of Gastric Epithelial Cell Viability. Infect Immun. 2019;87(4):e00783-8.
119. Folorunsho AA, Babafemi SO Immunohistochemical Studies of Age-Related Changes in Cell Proliferation and Angiogenesis during the Healing of Acetic Acid-Induced Gastric Ulcers in Rats Hindawi Scientific World Journal Volume 2020, Article ID 3506207, 10 pages Available from: http://https://doi.org/10.1155/2020/3506207.
120. Food and Drug Adminstration. Information for Healthcare Professionals: Update to the labeling of Clopidogrel Bisulfate (marketed as Plavix) to alert healthcare professionals about a drug interaction with omeprazole (marketed as Prilosec and Prilosec OTC) 2009. Available from: http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm190787.htm (accessed Nov 1 2010)

121. Fornai M, Colucci R, Antonioli L. Effects of esomeprazole on healing of nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced gastric ulcers in the presence of acontinued NSAID treatment: Characterization of molecular mechanisms. Pharmacol Res. 2011;63(1):59-67.
122. Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. Eur Heart J. 2012;33(7):829-37.
123. Fukushima T, Yokooji T, Hirano T, Kataoka Y, Taogoshi T, Matsuo H. Aspirin enhances sensitization to the egg-white allergen ovalbumin in rats. PLoS One. 2019;14(12):e0226165.
124. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients et moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2018;392(10152):1036-46.
125. Gladyshev N, Taame M, Kravtsov V. Clinical and laboratory importance of detecting Helicobacter pylori coccoid forms for the selection of treatment. Prz Gastroenterol. 2020;15(4):294-300.
126. Goel GA, Deshpande A, Lopez R, Hall GS, van Duin D, Carey WD. Increased rate of spontaneous bacterial peritonitis among cirrhotic patients receiving pharmacologic acid suppression. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012;10(4):422-7.
127. Goldstein JL, Cryer B. Gastrointestinal injury associated with NSAID use: a case study and review of risk factors and preventative strategies. Drug Healthc Patient Saf. 2015;7:31-41.
128. Gom m W, von Holt K, Thomé F. Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. JAMA Neurol. 2016;73(4):410-416.
129. Gonciarz W, Walencka M, Moran AP, et al. Upregulation of MUC5AC production and deposition of Lewis determinants by Helicobacter pylori facilitate gastric tissue colonization and the maintenance of infection. J Biomed Sci. 2019;26:23-7.

130. Gosch M. Analgetika beim geriatrischen Patienten. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Interaktionen [Analgesics in geriatric patients. Adverse side effects and interactions]. Z Gerontol Geriatr. 2015;48(5):483-493.
131. Guo CG, Leung WK. Potential Strategies in the Prevention of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs-Associated Adverse Effects in the Lower Gastrointestinal Tract. Gut Liver. 2020;14(2):179-89.
132. Gupta P., Parminder N., Sidana J. Oxidative stress induced ulcer protected by natural antioxidant: a review. Internat. Research J. of Pharmacy. 2012;3(5): 76-81.
133. Gwee KA, Goh V, Lima G, Setia S. Coprescribing proton-pump inhibitors with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: risks versus benefits. J Pain Res. 2018;11:361-74.
134. Ho KY, Cardosa MS, Chaiamnuay S, Hidayat R, Ho HQT, Kamil O, et al. Practice Advisory on the Appropriate Use of NSAIDs in Primary Care. J Pain Res. 2020;13:1925-39.
135. Hong, H., Kim, E., Lee H.J. Molecular Mechanisms Elucidating Why Old Stomach Is More Vulnerable to Indomethacin-Induced Damage than Young Stomach. Dig Dis Sci. 2013;58:61-71.
136. Huang P, Tang W, Shen R. Analysis of candidate biomarkers and related transcription factors involved in the development and restoration of stress-induced gastric ulcer by transcriptomics. Cell Stress Chaperones. 2020;25(2):265-75.
137. Huang XZ, Kang LP, Gao L, Zhang Y, Guo LP, Huang LQ. [Quantative analysis of eupatilin and jaceosidin in folium of Artemisia argyi from different areas in China by RP-HPLC based on ancient medicine books]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 2017;42(18):3504-8.
138. Hunt R., Lazebnik L., Marakhouski Y. International consensus on guiding recommendations for management of patients with nonsteroidal antiinflammatory drugs induced gastropathy-ICON-G. Euroasian Journal of Hepato-gastroenterology. 2018; 8 (2); 148-60.

139. Iwamoto J, Saito Y, Honda A, Matsuzaki Y. Clinical features of gastroduodenal injury associated with long-term low-dose aspirin therapy. World J Gastroenterol. 2013;19(11):1673-82.

140. Jaafar MH, Safi SZ, Tan MP, Rampal S, Mahadeva S. Efficacy of Rebamipide in Organic and Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis Dig. Dis. Sci. 2018;63(5):1250-60.

141. Jing Z, Yihong F, Wu Y, Wen F, Yue H, at al. The Protective Effect of Teprenone on Aspirin-Related Gastric Mucosal Injuries. Gastroenterology Research and Practice. 2019, Article ID 6532876, 7 pages. Available from: https://doi.org/10.1155/2019/6532876.

142. John LW. Nitric oxide in the gastrointestinal tract: opportunities for drug development. British Journal of Pharmacology. 2019;176:147-54.

143. Joo M, Kim HS, Kwon TH, Palikhe A, Zaw TS, Jeong JH. Anti-inflammatory Effects of Flavonoids on TNBS-induced Colitis of Rats. Korean J Physiol Pharmacol. 2015;19(1):43-50.

144. Joo MK, Park CH, Kim JS, Park JM, Ahn JY, Lee BE, et al. Clinical Guidelines for Drug-Related Peptic Ulcer, 2020 Revised Edition. Gut Liver. 2020;14(6):707-26.

145. Jukic A, Bozic D, Kardum D. Helicobacter pylori infection and severity of coronary atherosclerosis in patients with chronic coronary artery disease. Ther Clin Risk Manag. 2017;13:933-8.

146. Kaipainen P, Kaski M. Helicobacter pylori Infection and Atrophic Corpus Gastritis on Patients with Intellectual Disability: Challenges in the Clinical Translation of Personalized Medicine. Personalized Medicine, in Relation to Redox State, Diet and Lifestyle. 2020. Available from: http://doi: 10.5772/intechopen.73585.

147. Kamar SS, Latif NSA, Elrefai MFM, Amin SN. Gastroprotective effects of nebivolol and simvastatin against cold restraint stress-induced gastric ulcer in rats. Anat Cell Biol. 2020;53(3):301-12.

148. Kang MJ, Song EJ, Kim BY, Kim DJ, Park JH. Helicobacter pylori induces vascular endothelial growth factor production in gastric epithelial cells through hypoxia-inducible factor-1α-dependent pathway. Helicobacter. 2014;19(6):476-83.

149. Keilberg D., Ottemann K.M. How Helicobacter pylori senses, targets, and interacts with the gastric epithelium. Environmental Microbiology. 2016;18(3): 791-806.

150. Kenneth R. McQuaid, Loren L. Systematic Review and Meta-analysis of Adverse Events of Low-dose Aspirin and Clopidogrel in Randomized Controlled Trials The American Journal of Medicine. 2006;119 (8):624-38.

151. Khan A, Diwan A, Thabet HK, Imran M, Bakht MA. Discovery of Novel Pyridazine-Based Cyclooxygenase-2 Inhibitors with a Promising Gastric Safety Profile. Molecules. 2020;25(9):2002-8.

152. Kim M, Min YS, Sohn UD. Cytoprotective effect of eupatilin against indomethacin-induced damage in feline esophageal epithelial cells: relevance of HSP27 and HSP70. Arch Pharm Res. 2018;41(10):1019-31.

153. Kim MJ, Kim DH, Na HK, Oh TY, Shin CY. Eupatilin, a pharmacologically active flavone derived from Artemisia plants, induces apoptosis in human gastric cancer (AGS) cells. J Environ Pathol Toxicol Oncol. 2005;24(4):261-9.

154. Kim YJ, Kim EH, Hahm KB. Oxidative stress in inflammation-based gastrointestinal tract diseases: challenges and opportunities. J Gastroenterol Hepatol. 2012;27(6):1004-10.

155. Ko SH, Yoo DY, Kim YJ, Choi SM, Kang KK, Kim H, et al. A mechanism for the action of the compound DA-6034 on NF-κB pathway activation in Helicobacter pylori-infected gastric epithelial cells. Scand J Immunol. 2011;74(3):253-63.

156. Krzysiek-Maczka G, Targosz A, Szczyrk U. Role of Helicobacter pylori infection in cancer-associated fibroblast-induced epithelial-mesenchymal transition in vitro. Helicobacter. 2018;23(6):e12538.

157. Kurokawa S, Katsuki S, Fujita T. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter trial, healing effect of rebamipide in patients with low-dose aspirin and/or non-steroidal anti-inflammatory drug induced small bowel injury. J Gastroenterol. 2014;49(2):239-44.

158. Kwiatkowska B, Majdan M, Mastalerz-Migas A, Niewada M, Skrzydło-Radomańska B, Mamcarz A. Status of etoricoxib in the treatment of rheumatic diseases. Expert panel opinion. Reumatologia. 2017;55(6):290-7.

159. Lai KC, Lau CS, Ip WY, Wong BC, Hui WM, Hu WH, et al. Effect of treatment of Helicobacter pylori on the prevention of gastroduodenal ulcers in patients receiving long-term NSAIDs: a double-blind, placebo-controlled trial. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2013;17:799-805.

160. Laine L, Takeuchi K, Tarnawski A. Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. Gastroenterology. 2008;135(1):41-60.

161. Lanas A, Chan FK. Peptic ulcer disease. Lancet. 2017:S0140-6736(16):32404-7.

162. Lanas A, García-Rodríguez LA, Polo-Tomás M. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice. Am J Gastroenterol. 2009;104(7):1633-41.

163. Lanas A, Hunt R. Prevention of anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal damage: benefits and risks of therapeutic strategies. Ann Med. 2006;38:415-28.

164. Lanas A, Polo-Tomás M, Roncales P, Gonzalez M, Zapardiel J. Prescription of and Adherence to Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Gastroprotective Agents in At-Risk Gastrointestinal Patients. American Journal of Gastroenterology. 2012;107(5):707-14.

165. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. Am. J. Gastroenterol. 2009;104:728-38.

166. Lanza FL. Endoscopic studies of gastric and duodenal injury after the use of ibuprofen, aspirin and other NSAIDs. J Med. 1984;7:19-24.

167. Lavie CJ, Howden CW, Scheiman J, Tursi J, Upper Gastrointestinal Toxicity Associated With Long-Term Aspirin Therapy: Consequences and Prevention,Current Problems in Cardiology. 2017;42(5):146-164.

168. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. JAMA Intern Med. 2016;176(2):238-246.

169. Leal J, Smyth HDC, Ghosh D. Physicochemical properties of mucus and their impact on transmucosal drug delivery. Int J Pharm. 2017;532(1):555-572.

170. Lee HM, Jang HJ, Kim SS, Kim HJ, Lee SY, Oh MY, et al. Protective Effect of Eupatilin Pretreatment Against Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury in Mice. Transplant Proc. 2016;48(4):1226-33.

171. Lehr M, Levin J, Laufer S Anti-Inflammatory Drug Discovery RSC Drug Discovery Series Cambridge: Royal Society of Chemistry. 2012;26:528.

172. Li FJ, Zou YY, Cui Y, Yin Y, Guo G, Lu FG. Calcitonin gene-related peptide is a promising marker in ulcerative colitis. Dig Dis Sci. 2013;58(3):686-693.

173. Lichtenberger LM, Zhou Y, Jayaraman V, Doyen JR, O'Neil RG, Dial EJ, et al. Insight into NSAID-induced membrane alterations, pathogenesis and therapeutics: Characterization of interaction of NSAIDs with phosphatidylcholine. Biochim Biophys Acta-Mol Cell Biol Lipids. 2012;1821:994-1002.

174. Lim YJ, Hong SJ. Helicobacter pylori infection in nonsteroidal anti-infl ammatory drug users. Korean J Gastroenterol. 2014;64(2):70-5.

175. Liu YG, Teng YS, Cheng P. Abrogation of cathepsin C by Helicobacter pylori impairs neutrophil activation to promote gastric infection. FASEB J. 2019;33(4):5018-5033.

176. Magierowska K, Wojcik D, Chmura A, Bakalarz D, Wierdak M, Kwiecien S, et al. Alterations in Gastric Mucosal Expression of Calcitonin Gene-Related Peptides, Vanilloid Receptors, and Heme Oxygenase-1 Mediate Gastroprotective Action of Carbon Monoxide against Ethanol-Induced Gastric Mucosal Lesions. Int J Mol Sci. 2018;19:2960.

177. Magierowski M, Magierowska K, Kwiecien S, Brzozowski T. Gaseous mediators nitric oxide and hydrogen sulfide n the mechanism of gastrointestinal integrity, protection and ulcer healing. Molecules. 2015;20(5):9099-123.

178. Makris UE, Kohler MJ, Fraenkel L. Adverse effects of topical nonsteroidal antiinflammatory drugs in older adults with osteoarthritis: a systematic literature review. J Rheumatol. 2010;37(6):1236-1243.

179. Malagelada J, De la Serna R, Dammann H. Sucralfate therapy in NSAID bleeding gastropathy. Clin Gastroenterol Hepatol. 2003;1:51-56.

180. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, 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.

181. Matsui H, Shimokawa O, Kaneko T, Nagano Y, Rai K, Hyodo I. The pathophysiology of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced mucosal injuries in stomach and small intestine. J Clin Biochem Nutr. 2011;48(2):107-111.

182. McCrae JC, Morrison EE, MacIntyre IM, Dear JW, Webb DJ. Long-term adverse effects of paracetamol - a review. Br J Clin Pharmacol. 2018;84(10):2218-30.

183. Merle V, Thiéfin G, Czernichow P. Epidémiologie des complications gastro-duodénales associées aux anti-inflammatoires non stérdoïdiens [Epidemiology of gastroduodenal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drug use]. Gastroenterol Clin Biol. 2004;28(3):27-36.

184. Mi M, Wu F, Zhu J, Liu F, Cui G, Wen X, et al. Heterogeneity of Helicobacter pylori Strains Isolated from Patients with Gastric Disorders in Guiyang, China. Infect Drug Resist. 2021;14:535-545.

185. Min SW, Kim NJ, Baek NI, Kim DH. Inhibitory effect of eupatilin and jaceosidin isolated from Artemisia princeps on carrageenan-induced inflammation in mice. J Ethnopharmacol. 2009;125(3):497-500.

186. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the task force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology Eur Heart J. 2013;34:2949-3003

187. Moore RA, Derry S, Simon LS, Emery P. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, Gastroprotection, and Benefit–Risk. Pain Pract, 2014:378-395.

188. Nagata N, Niikura R, Yamada A, Sakurai T, Shimbo T, Kobayashi Y, et al. Acute Middle Gastrointestinal Bleeding Risk Associated with NSAIDs, Antithrombotic Drugs, and PPIs: A Multicenter Case-Control Study. PLoS One. 2016 Mar 15;11(3):e0151332. doi: 10.1371/journal.pone.0151332.

189. Naruse M, Fountain WA, Claiborne A, Chambers TL, Jones AM, Stroh AM, et al. Influence of low-dose aspirin, resistance exercise, and sex on human skeletal muscle PGE2 /COX pathway activity. Physiol Rep. 2021; 5:14790-5.

190. Niccoli G, Franceschi F, Cosentino N. Coronary atherosclerotic burden in patients with infection by CagA-positive strains of Helicobacter pylori. Coron Artery Dis. 2010;21(4):217-221.

191. Niv Y. Helicobacter pylori and gastric mucin expression: A systematic review and meta-analysis. World J Gastroenterol. 2015;21(31):9430-6.

192. OECD (2020), Elderly population (indicator). Available from: https://data.oecd.org/pop/elderly-population.htm. doi: 10.1787/8d805ea1-en (Accessed on 31 July 2020)

193. Oh TY, Ahn GJ, Choi SM, Ahn BO, Kim WB. Increased susceptibility of ethanol-treated gastric mucosa to naproxen and its inhibition by DA-9601, an Artemisia asiatica extract. World J Gastroenterol. 2005;11(47):7450-7456.

194. Opondo D, Visscher S, Eslami S, Verheij RA, Korevaar JC, Abu-Hanna A. Quality of Co-Prescribing NSAID and Gastroprotective Medications for Elders in The Netherlands and Its Association with the Electronic Medical Record. PLoS One. 2015;10(6):e0129515.

195. Paré G, Mehta SR, Yusuf S, Anand SS, Connolly SJ, Hirsh J, Simonsen K, Bhatt DL, Fox KA, Eikelboom JW.Effects of CYP2C19 genotype on outcomes of clopidogrel treatment.N Engl J Med. 2010;363:1704-1714.

196. Park JY, Dahae L, Hyuk-Jai J. Protective effect of Artemisia asiatica extract and its active compound Eupatilin against cisplatin-induced renal damage. Evid. Based Complement. Alternat Med 2015;15:483-498.

197. Park Y, Lee H, Lim JW, Kim H. Inhibitory effect of β-Carotene on Helicobacter pylori-induced TRAF expression and hyper-proliferation in gastric epithelial cells. Antioxidants (Basel). 2019;8(12):637.

198. Parsons BN, Ijaz UZ, D'Amore R. Comparison of the human gastric microbiota in hypochlorhydric states arising as a result of Helicobacter pylori-induced atrophic gastritis, autoimmune atrophic gastritis and proton pump inhibitor use. PLoS Pathog. 2017;13(11):e1006653.

199. Patergnani S, Bouhamida E, Leo S, Pinton P, Rimessi A. Mitochondrial Oxidative Stress and "Mito-Inflammation": Actors in the Diseases. Biomedicines. 2021;9(2):216.

200. Pei-Jui L, Xi-Hsuan L, Chung-Chi Linad, Jiing-Chyuan Luoac. Risk factors for upper gastrointestinal bleeding among aspirin users: An old issue with new findings from a population-based cohort study. Journal of the Formosan Medical Association. 2019;118 (5):939-944.

201. Pilotto A, Franceschi M, Maggi S, Addante F, Sancarlo D. Optimal management of peptic ulcer disease in the elderly. Drugs Aging. 2010;27(7):545-58.

202. Pohjanen V-M, Koivurova O-P, Niemelä SE. Role of Helicobacterpylori and interleukin 6-174 gene polymorphism in dyslipidemia: a case-control study. BMJ. 2016;6:009987.

203. Qiu L, Yao L, Fang Y, Wang L, Xue M, Lin Z, et al. Effect of Cuttlebone on healing of indomethacin-induced acute gastric mucosal lesions in rats. Evid Based Complement Alternat Med. 2020;7:9592608.

204. Rattan SI. Theories of biological aging: genes, proteins, and free radicals. Free Radic Res. 2006;40(12):1230-8.

205. Resmi Douglas RG, Annapurna Y. Utilization pattern of NSAIDs and gastroprotective agents: A prospective analysis in patients with musculoskeletal pain in a tertiary care hospital. International Journal of Anatomy, Radiology and Surgery. 2016;5:1-5.

206. Ronci M, Del Prete S, Puca V. Identification and characterization of the α-CA in the outer membrane vesicles produced by Helicobacter pylori. J Enzyme Inhib Med Chem. 2019;34(1):189-195.

207. Rosa A, Isola R, Pollastro F, Caria P, Appendino G, M. Nieddu. The dietary flavonoid eupatilin attenuates in vitro lipid peroxidation and targets lipid profile in cancer HeLa cells. Food Funct. 2020;11:5179.

208. Roshi D, Toçi E, Burazeri G, Schröder-Bäck P, Malaj L, Brand H. Users' Knowledge About Adverse Effects of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs in Tirana, Albania. Mater Sociomed. 2017;29(2):138-42.

209. Rudnicka K, Backert S, Chmiela M. Genetic Polymorphisms in Inflammatory and Other Regulators in Gastric Cancer: Risks and Clinical Consequences. Curr Top Microbiol Immunol. 2019;421:53-76.

210. Ryoo SB, Oh HK, Yu SA. The effects of eupatilin (stillen®) on motility of human lower gastrointestinal tracts. Korean. J Physiol Pharmacol. 2014;18(5):383-390.

211. Saad RJ, Semler JR, Wilding GE, Chey WD. The effects of age on regional and whole gut transit times in healthy adults. Gastroenterol. 2010;138:S-127.

212. Sachs G, Shin JM, Howden CW. Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors. Aliment Pharmacol Ther. 2017;23(2):2-8.

213. Saedder EA, Lisby M, Nielsen LP, Bonnerup DK, Brock B. Number of drugs most frequently found to be independent risk factors for serious adverse reactions: a systematic literature review. Br J Clin Pharmacol. 2015;80(4):808-17.

214. Sáenz JB, Mills JC. Acid and the basis for cellular plasticity and reprogramming in gastric repair and cancer. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2018;15(5):257-73.

215. Saffrey MJ. Cellular changes in the enteric nervous system during ageing. Dev Biol. 2013;382(1):344-55.

216. Satoh H, Akiba Y, Urushidani T. Proton Pump Inhibitors Prevent Gastric Antral Ulcers Induced by NSAIDs via Activation of Capsaicin-Sensitive Afferent Nerves in Mice. Dig Dis Sci. 2020;10;s10620-7.

217. Savarino V, Marabotto E, Zentilin P. Proton pump inhibitors: use and misuse in the clinical setting. Expert Rev Clin Pharmacol. 2018;11(11):1123-34.

218. Scheiman J. NSAID-induced gastrointestinal injury: A Focused Update for Clinicians. J Clin Gastroenterol. 2016;50(1):5-10.

219. Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. Am J Gastroenterol. 2016;101(4):701-710.

220. Scheinberg M, Pott JH, Macêdo EA, Bocchi de Oliveira MF, Ecclissato C, Amazonas RB. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of nimesulide/pantoprazole compared to naproxen/esomeprazole for pain relief in patients with osteoarticular diseases and dyspeptic symptoms. Drug Des Devel Ther. 2018;12:2775-83.

221. Schlansky B, Hwang JH. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastropathy. J Gastroenterol. 2009;19:44-52.

222. Selgrad M, Malfertheiner P. Management of Helicobacter pylori Infection: What Should the Surgeon Know? Visc Med. 2017;33(3):216-9.

223. Seung-Bum R, Heung-Kwon O, Sung A. The Effects of Eupatilin (Stillen®) on Motility of Human Lower Gastrointestinal Tracts Korean. J Physiol Pharmacol. 2014;18(5):383-390.

224. Shimamoto C, Hirata I, Hiraike Y, Takeuchi N, Nomura T, Katsu K. Evaluation of gastric motor activity in the elderly by electrogastrography and the (13)C-acetate breath test. Gerontology. 2002;48(6):381-386.

225. Shiotani A, Nishi R, Yamanaka Y, Murao T, Matsumoto H, Tarumi K, et al. Renin-angiotensin system associated with risk of upper GI mucosal injury induced by low dose aspirin. Dig Dis Sci. 2010;56:465-71.

226. Shirin H, Moss SF, Kancherla S. Non-steroidal anti-inflammatory drugs have bacteriostatic and bactericidal activity against Helicobacter pylori. J Gastroenterol Hepatol. 2006;21(9):1388-1393.

227. Shoi SC, Shoi EJ, Oh HM. DA-9601, a standardized extract of Artemisia asiatica, blocks TNF-alpha-induced IL-8 and CCL20 production by inhibiting p38 kinase and NF-kappaB pathways in human gastric epithelial cells. World J Gastroenterol. 2006;12:4850-4858.

228. Skrypnyk I, Parkhomenko V, Gopko O. The effects of Eupatilin of NSAID-gastropathy associated with H. pylori. (Accepted Abstracts EHMSG – 33rd International Workshop on Helicobacter&Microbiota in Inflammation&Cancer (Virtual Conference; September 12, 2020). Helicobacter. 2020;25(1):33.

229. Smith Jr SC, Benjamin EJ, Bonow RO. AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation Circulation. 2011;124:2458-73.

230. Soenen S, Rayner CK, Horowitz M, Jones KL. Gastric Emptying in the Elderly. Clin Geriatr Med. 2015;31(3):339-53.

231. Song EH, Chung KS, Kang YM, Lee JH, Lee M, An HJ. Eupatilin suppresses the allergic inflammatory response in vitro and in vivo. Phytomedicine. 2018;42:1-8.

232. Sonne JU, Erckenbrecht JF. Chronische Motilitätsstörungen des oberen Gastrointestinaltrakts im Alter. Medikamentöse, endoskopische und operative Therapien [Chronic motility disorders of the upper gastrointestinal tract in the elderly. Pharmaceutical, endoscopic and operative therapy]. Internist (Berl). 2014;55(7):852-858.

233. Sostres C, Carrera-Lasfuentes P, Benito R. Peptic ulcer bleeding risk. The role of Helicobacter pylori infection in NSAID/low-dose aspirin users. Am J Gastroenterol. 2015;110:684-9.

234. Sostres C, Gargallo CJ, Lanas A. Interaction between Helicobacter pylori infection, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and/or low-dose aspirin use: Old question new insights. World J Gastroenterol 2014;20(28): 9439-50.

235. Stephanie L. Hansel Gastritis and Gastropathy. Available from: http://oxford-elearning.oup.com/books/test/5/10.1093/med/9780199373338. doi: 10.1093/med/9780199373338.003.0006.

236. Stone JA, Phelan CH, Holden RJ, Jacobson N, Chui MA. A pilot study of decision factors influencing over-the-counter medication selection and use by older adults. Res Social Adm Pharm. 2020;16(8):1117-20.

237. Sunny P, Yang J, Yu R, Ju H, Sunae R, Jeong M, et al. Effects of CYP2C19 Genetic Polymorphisms on PK/PD Responses of Omeprazole in Korean Healthy Volunteers. J Korean Med Sci. 2017;32(5):729-36.

238. Suzuki R., Shiota S., Yamaoka Y. Molecular epidemiology, population genetics, and pathogenic role of Helicobacter pylori. Infect Genet Evol. 2012;12(2):203-13.

239. Tai FWD, McAlindon ME. NSAIDs and the small bowel. Curr Opin Gastroenterol. 2018;34(3):175-82.

240. Tarnawski AS, Ahluwalia A, Jones MK. Increased susceptibility of aging gastric mucosa to injury: the mechanisms and clinical implications. World J Gastroenterol. 2014;20(16):4467-82.

241. Tarnawski AS, Ahluwalia A, Jones MK. The mechanisms of gastric mucosal injury: focus on microvascular endothelium as a key target. Curr Med Chem. 2012;19(1):4-15.

242. Thiéfin G, Schwalm MS. Underutilization of gastroprotective drugs in patients receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs. Dig Liver Dis. 2011;43(3):209-14.

243. Tomita T, Mori S, Tozawa K, Arai E, Tano N, Oka H, Kim Y, et al. Are the Symptoms of an NSAID-Induced Ulcer Truly Milder Than Those of an Ordinary Ulcer? Gastroenterol Res Pract. 2017;12:250-5.

244. Tonkic A, Tonkic M, Lehours P, Mégraud F. Epidemiology and diagnosis of Helicobacter pylori infection. Helicobacter. 2012;17(1):1-8.

245. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. European Heart Journal 2016;1:1-14.

246. Tozawa K, Oshima T, Okugawa T. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of rebamipide for gastric mucosal injury taking aspirin with or without clopidogrel. Dig Dis Sci. 2014;59(8):1885-90.

247. Tsibouris P, Vlachou E, Isaacs PE. Role of chemoprophylaxis with either NSAIDs or statins in patients with Barrett's esophagus. World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2014;5(1):27-39.

248. Tziona P. Theodosis-Nobelos P. Rekka EA. Medicinal chemistry approaches of controlling gastrointestinal side effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Endogenous protective mechanisms and drug design. Med Chem. 2017;13:408-420.

249. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2017). World Population Ageing 2017. Available from: https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2017_Report.pdf

250. van der Hoorn MMC, Tett SE, de Vries OJ, Dobson AJ, Peeters GM. The effect of dose and type of proton pump inhibitor use on risk of fractures and osteoporosis treatment in older Australian women: A prospective cohort study. Bone. 2015;81:675-682.

251. van Oijen MG, Dieleman JP, Laheij RJ, et al. Peptic ulcerations are related to systemic rather than local effects of low-dose aspirin. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008;6:309-11.

252. Vardi M, Cryer BL, Cohen M, Lanas A, Schnitzer TJ, Lapuerta P, et al. The effects of proton pump inhibition on patient-reported severity of dyspepsia when receiving dual anti-platelet therapy with clopidogrel and low-dose aspirin: analysis from the Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events Trial.Aliment Pharmacol Ther. 2015;42:365-74.

253. Vergara M, Catalán M, Gisbert JP, Calvet X. Meta-analysis: role of Helicobacter pylori eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. Aliment Pharmacol Ther. 2005;21(12):1411-18.

254. Villanueva C, Giulivi C. Subcellular and cellular locations of nitric oxide synthase isoforms as determinants of health and disease. Free Radic Biol Med. 2010;49(3):307-16.

255. Wallace JL. NSAID gastropathy and enteropathy: distinct pathogenesis likely necessitates distinct prevention strategies. Br J Pharmacol. 2012;165(1):67-74.

256. Wang J, Wang W-H, Li J, Liu F-X Celecoxib inhibits Helicobacter pylori colonization-related factors. World journal of gastroenterology. 2010;16 (7):846-53.

257. Wang Y, Wang W, Wang B, Wang Y. The Risk of Gastrointestinal Hemorrhage in Low-Dose Aspirin Users with Diabetes Mellitus: Systematic Review and Meta-Analysis. Gastroenterol Res Pract. 2020;3:9824615.

258. Watanabe T, Takeuchi T, Handa O. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of high-dose rebamipide treatment for low-dose aspirin-induced moderate-to-severe small intestinal damage. PLoS One. 2015;10(4):e0122330.

259. Yakabi K, Sakurada T, Takabayashi H, Kani K, Kawashima J. Change in function of gastric acid secretion by aging Nihon Rinsho. 2010;68(11):2001-5.

260. Yoon JC, Dong HL, Myung-Gyu C. Evaluation of the effiecacy and safety of DA-9601 versus its new formulation, DA-5204, in patients with gastritis: phase III, randomized, double-Blind, non-inferiority study. J Korean Med Sci. 2017;32(11):1807-1813.

261. Zamani S, Emami SA, Iranshahi M, Zamani Taghizadeh Rabe S, Mahmoudi M. Sesquiterpene fractions of Artemisia plants as potent inhibitors of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expression. Iran J Basic Med Sci. 2019;22(7):774-780.

262. Zhang S, Qing Q, Bai Y, Mao H, Zhu W, Chen Q. Rebamipide helps defend against nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced gastroenteropathy: a systematic review and meta-analysis. Dig Dis Sci. 2013;58(7):1991-2000.

263. Zhang W, Zheng S B, Zhuang Y, Xiang P, Xiao L. H+-/K+-ATPase expression in human parietal cells and gastric acid secretion in elderly individuals. J Dig Dis. 2013;14 (7):366-72.

264. Zhao J, Fan Y, Ye W, Feng W, Hu Y, Cai L. The protective effect of teprenone on aspirin-related gastric mucosal unjuries. Gastroenterol Res Pract. 2019;6:532876.

265. Zimmermann P, Curtis N. Antimicrobial effects of antipyretics. Antimicrob agents chemother. 2017;61(4):2268-16.

266. Zullo A, Hassan C, Campo SM, Morini S. Bleeding peptic ulcer in the elderly: risk factors and prevention strategies. Drugs Aging. 2017;24(10):815-828.

ДОДАТОК А 1

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні

Наукові результати дисертації

1. Скрипник ІМ, Пархоменко ВВ, Гопко ОФ. Оптимізація лікування НПЗЗ-гастропатії, асоційованої з Helicobacter pylori, у поєднанні з ішемічною хворобою серця. Сучасна гастроентерологія. 2020;2(112):24-9. *(Здобувачем проведено літературний пошук, обстеження хворих, аналіз та статистична обробка результатів).*
2. Скрипник ІМ, Пархоменко ВВ, Гопко ОФ, Акімов ОЄ, Якимішина ЛІ. Вплив еупатиліну на показники ендотеліальної дисфункції у хворих на НПЗЗ-гастропатії з супутньою ішемічною хворобою серця. Вісник проблем біології і медицини. 2020;2(156):162-6. *(Здобувачем проведено літературний пошук, обстеження хворих, аналіз та статистична обробка результатів, написання тексту).*
3. Пархоменко ВВ, Гопко ОФ, Скрипник ІМ. Підвищення ефективності антиоксидантної та цитопротекторної терапії у хворих на НПЗЗ-гастропатію з супутньою ішемічною хворобою серця. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020;1(69):111-4. *(Здобувачем проведено літературний пошук, обстеження хворих, аналіз та статистична обробка результатів, написання тексту).*
4. Пархоменко ВВ, Скрипник ІМ, Старченко ІІ, Гопко ОФ. Особливості пошкодження слизової оболонки шлунку у хворих на НПЗЗ-гастропатію з супутньою ішемічною хворобою серця та шляхи їх корекції. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020;2(70):70-5. *(Здобувачем проведено*

літературний пошук, обстеження хворих, аналіз та статистична обробка результатів, написання тексту).

5. Пархоменко ВВ, Скрипник ІМ, Гопко ОФ. Взаємозв'язок патогенетичних механізмів розвитку НПЗЗ-гастропатії у хворих похилого віку із супутньою ішемічною хворобою серця. Сімейна медицина. 2020;3(88):80-3. *(Здобувачем проведено літературний пошук, обстеження хворих, аналіз та статистична обробка результатів, написання тексту).*

Наукові праці,
які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Skrypnyk I, Parkhomenko V, Gopko O. The effects of Eupatilin of NSAID-gastropathy associated with H. pylori. (Abstracts EHMSG – 33rd International Workshop on Helicobacter &Microbiota in Inflammation & Cancer (Virtual Conference; September 12, 2020). Helicobacter. 2020;25(1):33. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, аналіз результатів, написання тексту).*

1. Пархоменко В.В. Оптимізація лікування НПЗЗ-гастропатій у хворих з ішемічною хворобою серця. Сучасна медицина очима молоді: проблеми і перспективи вирішення. Мат. наук.-практ. конф. молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів, присвяченої Дню науки (22 травня 2020 р., Харків). Харків,2020:33.

Наукові праці, які додатково відображають
наукові результати дисертації

1. Скрипник ІМ, Гопко ОФ, Пархоменко ВВ, Приходько НП. Спосіб оптимізації лікування НПЗЗ-гастропатії, асоційованої з Helicobacter pylori, у поєднанні з ішемічною хворобою серця. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я 2020. №118-2020 - Випуск 4 з проблеми «Терапія». К.; 2020. 4 с.

ДОДАТОК А 2

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Основні положення дисертації доповідались та обговорювались на науково-практичній конференції з міжнародною участю “Профілактика неінфекційних захворювань: фокус на коморбідність» (Харків, 3 листопада 2017), науково-практичних конференціях «Від нових наукових концепцій в гастроентерології до конкретного пацієнта, присвяченої 75-річчю з дня народження проф. І.І. Дегтярьової (Полтава, 7-8 листопада 2018), «Від нових наукових концепцій в терапії до конкретного пацієнта» (Полтава, 29 серпня 2019), «Проблемні питання та діагностичні складності гастроентерологічних захворювань» (Полтава, 19 лютого 2020), «Сучасна медицина очима молоді: проблеми і перспективи вирішення» (Харків, 2020), XI Українському гастроентерологічному тижні (Одеса, 3-4 жовтня 2019), I міжнародному конгресі «Від народження до зрілості: міждисциплінарний підхід в збереженні здоров‘я людини» (Київ, 3-5 квітня 2020), XXXIII International Workshop on Helicobacter & Microbiota in Inflammation and Cancer (Virtual conference; Glazgow, September 12, 2020).

ДОДАТОК Б 1

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
Проректор з науково-педагогічної роботи
Буковинського державного медичного університету
доцент І.В. Геруш

"30" 10 2020 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів кандидатської дисертації
Пархоменко Вікторії Володимирівни

На кафедрі внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету в навчальний процес дисципліни «Внутрішня медицина» для студентів 6-го курсу медичного факультету в 2020-2021 навчальному році впроваджені результати дисертаційної роботи Пархоменко В.В. на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за темою «Клініко-патогенетичні особливості та лікування гастропатій, індукованих нестероїдними протизапальними засобами, у хворих на ішемічну хворобу серця похилого віку».

Впроваджені наступні дані:

1. У хворих на гастропатію, індуковану нестероїдними протизапальними засобами, на фоні ішемічної хвороби серця ендоскопічно визначались ознаки гіперемії та набряку СО антрального відділу шлунка. Морфологічні зміни активного запалення з супутньою фовеолярною гіперплазією, кишковою метаплазією та наявністю ерозивних ушкоджень СОШ були максимально виражені у хворих на гастропатію, асоційовану з H. pylori.
2. Кислотосупресивна та АГБТ дозволяють зменшити інтенсивність пошкодження структурних елементів СОШ, однак виявлені зміни обґрунтовують доцільність тривалого прийому ІПП хворими на НПЗЗ-гастропатію.
3. Призначення еупатиліну на фоні базисної терапії дозволяє вірогідно зменшити ступінь ерозивно-виразкових ушкоджень СОШ за шкалою Lanzascore на фоні нормалізації гістоморфологічних показників за рахунок зменшення активності нейтрофільного запалення, протективного впливу препарату на резистентність слизового бар'єра та стан мікроциркуляторного русла.

Джерело інформації:
Пархоменко В.В. Особливості пошкодження слизової оболонки шлунку у хворих на НПЗЗ-гастропатію з супутньою ішемічною хворобою серця та шляхи їх корекції / Пархоменко В.В., Скрипник І.М., Старченко І.І., Гопко О.Ф. // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2020. – Т.20, вип. 2 (70). – С. 70-75.

Завідувач кафедри
внутрішньої медицини та інфекційних хвороб
д.мед.н., професор **О.І. Федів**

ДОДАТОК Б 2

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
Начальник
Української військово-медичної академії
полковник медичної служби

В.І. Савицький

"16" 09 2020

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів кандидатської дисертації
Пархоменко Вікторії Володимирівни

На кафедрі військової терапії Українсько" військово-медичної академії у навчальний процес кафедри в 2019-2020 навчальному році впроваджені результати дисертаційної роботи Пархоменко В.В. на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за темою «Клініко-патогенетичні особливості та лікування гастропатій, індукованих нестероїдними протизапальними засобами, у хворих на ішемічну хворобу серця похилого віку».

Впроваджені наступні дані:

1. У хворих на гастропатію, індуковану нестероїдними протизапальними засобами, на фоні ішемічної хвороби серця ендоскопічно визначались ознаки гіперемії та набряку СО антрального відділу шлунка. Морфологічні зміни активного запалення з супутньою фовеолярною гіперплазією, кишковою метаплазією та наявністю ерозивних ушкоджень СОШ були максимально виражені у хворих на гастропатію, асоційовану з H. pylori.
2. Кислотосупресивна та АГБТ дозволяють зменшити інтенсивність пошкодження структурних елементів СОШ, однак виявлені зміни обґрунтовують доцільність тривалого прийому ІПП хворими на НПЗЗ-гастропатію.
3. Призначення еупатиліну на фоні базисної терапії дозволяє вірогідно зменшити ступінь ерозивно-виразкових ушкоджень СОШ за шкалою Lanzascore на фоні нормалізації гістоморфологічних показників за рахунок зменшення активності нейтрофільного запалення, протективного впливу препарату на резистентність слизового бар'єра та стан мікроциркуляторного русла.

Джерело інформації:
Пархоменко В.В. Особливості пошкодження слизової оболонки шлунку у хворих на НПЗЗ-гастропатію з супутньою ішемічною хворобою серця та шляхи їх корекції / Пархоменко В.В., Скрипник І.М., Старченко І.І., Гопко О.Ф. // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2020. – Т.20, вип. 2 (70). – С. 70-75.

Начальник кафедри військової терапії
полковник медичної служби
д.мед.н., професор **Г.В. Осьодло**

ДОДАТОК Б 3

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
Ректор
ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»
Заслужений діяч науки і техніки України
професор М.М. Рожко

"4" 12 2020

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів кандидатської дисертації
Пархоменко Вікторії Володимирівни

На кафедрі внутрішньої медицини №2 та медсестринства ДВНЗ ««Івано-Франківський національний медичний університет» у навчальний процес дисципліни «Внутрішня медицина» для студентів 6-го курсу медичного факультету 2020-2021 навчальному році впроваджені результати дисертаційної роботи Пархоменко В.В. на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за темою «Клініко-патогенетичні особливості та лікування гастропатій, індукованих нестероїдними протизапальними засобами, у хворих на ішемічну хворобу серця похилого віку».

Впроваджені наступні дані:

1. У хворих на гастропатію, індуковану нестероїдними протизапальними засобами, на фоні ішемічної хвороби серця ендоскопічно визначались ознаки гіперемії та набряку СО антрального відділу шлунка. Морфологічні зміни активного запалення з супутньою фовеолярною гіперплазією, кишковою метаплазією та наявністю ерозивних ушкоджень СОШ були максимально виражені у хворих на гастропатію, асоційовану з H. pylori.
2. Кислотосупресивна та АГБТ дозволяють зменшити інтенсивність пошкодження структурних елементів СОШ, однак виявлені зміни обґрунтовують доцільність тривалого прийому ІПП хворими на НПЗЗ-гастропатію.
3. Призначення еупатиліну на фоні базисної терапії дозволяє вірогідно зменшити ступінь ерозивно-виразкових ушкоджень СОШ за шкалою Lanzascore на фоні нормалізації гістоморфологічних показників за рахунок зменшення активності нейтрофільного запалення, протективного впливу препарату на резистентність слизового бар'єра та стан мікроциркуляторного русла.

Джерело інформації:

Пархоменко В.В. Особливості пошкодження слизової оболонки шлунку у хворих на НПЗЗ-гастропатію з супутньою ішемічною хворобою серця та шляхи їх корекції / Пархоменко В.В., Скрипник І. М., Старченко І.І., Гопко О.Ф. // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2020. – Т.20, вип. 2 (70). – С. 70-75.

Завідувач кафедри
внутрішньої медицини №2 та медсестринства
Заслужений діяч науки і техніки України
д.мед.н., проф. **Н.М. Середюк**

ДОДАТОК Б 4

ЗАТВЕРДЖУЮ
Перший проректор СумДУ
_____ Василь КАРПУША
«30» 06 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів кандидатської дисертації
Пархоменко Вікторії Володимирівни

На кафедрі внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Медичного інституту Сумського державного університету у навчальний процес дисципліни «Внутрішня медицина» для студентів 6-го курсу медичного факультету у 2019-2020 навчальному році впроваджені результати дисертаційної роботи Пархоменко В.В. на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за темою «Клініко-патогенетичні особливості та лікування гастропатій, індукованих нестероїдними протизапальними засобами, у хворих на ішемічну хворобу серця похилого віку».

Впроваджені наступні дані:

1. У хворих на гастропатію, індуковану нестероїдними протизапальними засобами, на фоні ішемічної хвороби серця ендоскопічно визначались ознаки гіперемії та набряку СО антрального відділу шлунка. Морфологічні зміни активного запалення з супутньою фовеолярною гіперплазією, кишковою метаплазією та наявністю ерозивних ушкоджень СОШ були максимально виражені у хворих на гастропатію, асоційовану з H. pylori.
2. Кислотосупресивна та АГБТ дозволяють зменшити інтенсивність пошкодження структурних елементів СОШ, однак виявлені зміни обґрунтовують доцільність тривалого прийому ІПП хворими на НПЗЗ-гастропатію.
3. Призначення еупатиліну на фоні базисної терапії дозволяє вірогідно зменшити ступінь ерозивно-виразкових ушкоджень СОШ за шкалою Lanzascore на фоні нормалізації гістоморфологічних показників за рахунок зменшення активності нейтрофільного запалення, протективного впливу препарату на резистентність слизового бар'єра та стан мікроциркуляторного русла.

Джерело інформації:

Пархоменко В.В. Особливості пошкодження слизової оболонки шлунку у хворих на НПЗЗ-гастропатію з супутньою ішемічною хворобою серця та шляхи їх корекції / Пархоменко В.В., Скрипник І.М., Старченко І.І., Гопко О.Ф. // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2020. – Т.20, вип. 2 (70). – С. 70-75.

Завідувач кафедри
внутрішньої медицини
з центром респіраторної медицини
д.мед.н., професор **Л.Н. Приступа**

ДОДАТОК Б 5

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
Проректор з наукової роботи
Харківського національного медичного університету
д.мед.н., професор В.В. М'ясоєдов
"___" _____ 2020 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів кандидатської дисертації
Пархоменко Вікторії Володимирівни

На кафедрі внутрішньої медицини №3 та ендокринології Харківського національного медичного університету у наукову роботу та у навчальний процес дисципліни «Основи внутрішньої медицини» для студентів 4-го курсу медичного факультету у 2019-2020 навчальному році впроваджені результати дисертаційної роботи Пархоменко В.В. на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за темою «Клініко-патогенетичні особливості та лікування гастропатій, індукованих нестероїдними протизапальними засобами, у хворих на ішемічну хворобу серця похилого віку».

Впроваджені наступні дані:

1. У хворих на гастропатію, індуковану нестероїдними протизапальними засобами, на фоні ішемічної хвороби серця ендоскопічно визначались ознаки гіперемії та набряку СО антрального відділу шлунка. Морфологічні зміни активного запалення з супутньою фовеолярною гіперплазією, кишковою метаплазією та наявністю ерозивних ушкоджень СОШ були максимально виражені у хворих на гастропатію, асоційовану з H. pylori.
2. Кислотосупресивна та АГБТ дозволяють зменшити інтенсивність пошкодження структурних елементів СОШ, однак виявлені зміни обґрунтовують доцільність тривалого прийому ІПП хворими на НПЗЗ-гастропатію.
3. Призначення еупатиліну на фоні базисної терапії дозволяє вірогідно зменшити ступінь ерозивно-виразкових ушкоджень СОШ за шкалою Lanzascore на фоні нормалізації гістоморфологічних показників за рахунок зменшення активності нейтрофільного запалення, протективного впливу препарату на резистентність слизового бар'єра та стан мікроциркуляторного русла.

Джерело інформації:
Пархоменко В.В. Особливості пошкодження слизової оболонки шлунку у хворих на НПЗЗ-гастропатію з супутньою ішемічною хворобою серця та шляхи їх корекції / Пархоменко В.В., Скрипник І.М., Старченко І.І., Гопко О.Ф. // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2020. – Т.20, вип. 2 (70). – С. 70-75.

Завідувач кафедри
внутрішньої медицини №3 та ендокринології
д.мед.н., професор **Л.В.Журавльова**

ДОДАТОК Б 6

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
Ректор ДЗ «Дніпропетровська
медична академія МОЗ України»
чл.-кор. НАМН України,
д.мед.н., професор **Т.О. Перцева**

"25" 11 2020

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів кандидатської дисертації
Пархоменко Вікторії Володимирівни

На кафедрі внутрішньої медицини 2 ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» у навчальний процес дисципліни «Внутрішня медицина» для студентів 5-го курсу медичного факультету в 2020-2021 навчальному році впроваджені результати дисертаційної роботи Пархоменко В.В. на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за темою «Клініко-патогенетитчні особливості та лікування гастропатій, індукованих нестероїдними протизапальними засобами, у хворих на ішемічну хворобу серця похилого віку».

Впроваджені наступні дані:

1. Цілісність шлункового слизу визначається глікопротеїнами, серед яких вагоме місце займають сіалопротеїни, концентрація яких у сироватці крові хворих на ішемічну хворобу серця похилого віку з ознаками гастропатії, індукованої НПЗЗ, перевищувала нормальні показники у 1,5 раза (2,97±0,34 ммоль/л проти 1,93±0,31 ммоль/л; p<0,03) на фоні зниження вмісту фукопротеїдів у сироватці крові у 2,3 рази (0,24±0,07 ммоль/л проти 0,54±0,02 ммоль/л; p<0,001). Виявлена активація перекисного окиснення ліпідів, що підтверджувалось вірогідним зростання вмісту ТБК-реактантів у 1,8 рази у сироватці крові (15,81±2,11 мкмоль/л проти 8,15±0,54 мкмоль/л; p<0,001) на фоні зниження активності каталази у 1,5 рази (1,88±0,72 УО/л проти 2,81±0,07 УО/л; p<0,001) в порівнянні з відповідними показниками практично здорових.
2. Комбінована терапія із призначенням екстракту листя полину Artemisiae Argyi, в порівнянні з традиційною АГБТ, достовірно покращує клінічний перебіг, сприяє досягненню ендоскопічної ремісії, ерадикації H. pylori у хворих із НПЗЗ-гастропатією, асоційованою з H. pylori, у поєднанні з ішемічною хворобою серця за рахунок цитопротерного ефекту препарату, який характеризувався нормалізацією обміну протективних білків слизового бар'єра ГДЗ, антиоксидатної дії, що виявлялось у вірогідному зниженні вмісту ТБК-активних продуктів та зростання активності антиоксидантного ферменту каталази.

Джерело інформації:
Скрипник І.М. Оптимізація лікування НПЗЗ-гастропатії, асоційованої з Helicobacter pylori, у поєднанні з ішемічною хворобою серця / І.М. Скрипник, В.В. Пархоменко, О.Ф. Гопко, // Сучасна гастроентерологія. – 2020. - №2(112). – С.24-29.

Завідувач кафедри
внутрішньої медицини 2 і фтизіатрії
д.мед.н., проф. **О.В Курята**

ДОДАТОК Б 7

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
Перший проректор
Української медичної стоматологічної академії
професор В.М.Дворник

"30" 06 2020 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи Пархоменко Вікторії Володимирівни

Ми, що нижче підписалися, члени комісії:

к.мед.н., доцент Маслова Г.С. – зав. кафедри внутрішньої медицини №1; д.мед.н., професор Скрипник І.М. – професор кафедри внутрішньої медицини №1; к.мед.н., доцент Гопко О.Ф. - доцент кафедри внутрішньої медицини №1

склали цей акт в тому, що на кафедрі внутрішньої медицини №1 Української медичної стоматологічної академії у навчальний процес дисципліни «Внутрішня медицина» для студентів 6-го курсу медичного факультету №1 і №2 впроваджені результати дисертаційної роботи Пархоменко В.В. на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за темою «Клініко-патогенетичні особливості та лікування гастропатій, індукованих нестероїдними протизапальними засобами, у хворих на ішемічну хворобу серця похилого віку».

Впроваджені наступні дані:

1. Цілісність шлункового слизу визначається глікопротеїнами, серед яких вагоме місце займають сіалопротеїни, концентрація яких у сироватці крові хворих на ішемічну хворобу серця похилого віку з ознаками гастропатії, індукованої НПЗЗ, перевищувала нормальні показники у 1,5 раза (2,97±0,34 ммоль/л проти 1,93±0,31 ммоль/л; $p<0,03$) на фоні зниження вмісту фукопротеїдів у сироватці крові у 2,3 рази (0,24±0,07 ммоль/л проти 0,54±0,02 ммоль/л; $p<0,001$). Виявлена активація перекисного окиснення ліпідів, що підтверджувалось вірогідним зростання вмісту ТБК-реактантів у 1,8 рази у сироватці крові (15,81±2,11 мкмоль/л проти 8,15±0,54 мкмоль/л; $p<0,001$) на фоні зниження активності каталази у 1,5 рази (1,88±0,72 УО/л проти 2,81±0,07 УО/л; $p<0,001$) в порівнянні з відповідними показниками практично здорових.
2. Комбінована терапія із призначенням екстракту листя полину Artemisiae Argyi, в порівнянні з традиційною АГБТ, достовірно покращує клінічний перебіг, сприяє досягненню ендоскопічної ремісії, ерадикації H. pylori у хворих із НПЗЗ-гастропатією, асоційованою з H. pylori, у поєднанні з ішемічною хворобою серця за рахунок цитопротерного ефекту препарату, який характеризувався нормалізацією обміну протективних білків слизового бар'єра ГДЗ, антиоксидатної дії, що виявлялось у вірогідному зниженні вмісту ТБК-активних продуктів та зростання активності антиоксидантного ферменту каталази.

Розглянуто на засіданні кафедри внутрішньої медицини (протокол №17 від 05 травня 2020 року).

Джерело інформації:

Скрипник І.М. Оптимізація лікування НПЗЗ-гастропатії, асоційованої з Helicobacter pylori, у поєднанні з ішемічною хворобою серця / І.М. Скрипник, В.В. Пархоменко, О.Ф. Гопко, // Сучасна гастроентерологія. – 2020. - №2(112). – С.24-29

Голова комісії: зав. каф. к.мед.н., доц. _____ Маслова Г.С.
Члени комісії: д.мед.н., проф. _____ Скрипник І.М.
к.мед.н., доц. _____ Гопко О.Ф.

ДОДАТОК В 1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України»
д.мед.н., професор

_____ **Г.Д. Фадєєнко**
"17" 11 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження** Спосіб оптимізації лікування НПЗЗ-гастропатії, асоційованої з Helicobacter pylori, у поєднанні з ішемічною хворобою серця у осіб похилого віку
2. **Ким запроваджено, адреса, виконавці** кафедра внутрішньої медицини №1 Українська медична стоматологічна академія 36000, Полтава, вул. Шевченка, 23 д.мед.н., проф. Скрипник І.М., Пархоменко В.В., к.мед.н., доц. Гопко О.Ф,

3. **Джерело інформації**:
Скрипник І.М. Оптимізація лікування НПЗЗ-гастропатії, асоційованої з Helicobacter pylori, у поєднанні з ішемічною хворобою серця / І.М. Скрипник, В.В. Пархоменко, О.Ф. Гопко // Сучасна гастроентерологія. – 2020. - №2.– С.24- 29

4. **Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)**
_____
_____
Дата початку впровадження 15 квітня 2020 р.
Загальна кількість спостережень_____18_____

5. **Результати застосування** методу за період з 15.04.2020 р. по 01.11.2020 р.
Позитивні (к-ть спостережень)____17_____
Не визначені _____1_____
Негативні _____0_____

6. **Ефективність впровадження** на фоні прийому АГБТ (інгібітори протонної помпи у стандартних дозах; амоксицилін 1,0 г та метронідазол 0,5 г двічі на день – 10 днів) призначення еупатиліну (препарат Стилен) 60 мг по 1 табл. 3 рази на добу за 20-30 хв. до вживання їжі тривалістю 28 днів дозволяє ефективно усунути диспепсичні прояви, збільшити відсоток ерадикації H. pylori, підвищити протективні властивості слизового гелю СОШ, зменшити інтенсивність оксидативного стресу у хворих на НПЗЗ-гастропатію похилого віку, асоційовану з Helicobacter pylori, у поєднанні з ішемічною хворобою серця.

7. **Зауваження, пропозиції.**

Відповідальний за впровадження _____

_____

ДОДАТОК В 2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Генеральний директор КНП «Івано-Франківський обласний клінічний кардіологічний центр Івано-Франківської обласної ради»
_____ В.М.Якимчук
_____
"13" 11 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження** Спосіб оптимізації лікування НПЗЗ-гастропатії, асоційованої з Helicobacter pylori, у поєднанні з ішемічною хворобою серця у осіб похилого віку
2. **Ким запроваджено, адреса, виконавці** кафедра внутрішньої медицини №1 Українська медична стоматологічна академія 36011, Полтава, вул. Шевченка, 23 д.мед.н., проф. Скрипник І.М., к.мед.н., доц. Гопко О.Ф, Пархоменко В.В.

3. **Джерело інформації**:
   Скрипник І.М. Оптимізація лікування НПЗЗ-гастропатії, асоційованої з Helicobacter pylori, у поєднанні з ішемічною хворобою серця / І.М. Скрипник, В.В. Пархоменко, О.Ф. Гопко // Сучасна гастроентерологія. – 2020. - №2. – С.24-29
4. **Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)**
   гастроентерологічне відділення КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради»
   Дата початку впровадження 12 травня 2020 р.
   Загальна кількість спостережень_____18_____

5. **Результати застосування** методу за період з 12.05.2020 р. по 31.10.2020 р.
   Позитивні (к-ть спостережень)____18_____
   Не визначені _____0_____
   Негативні _____0_____

6. **Ефективність впровадження** на фоні прийому АГБТ (інгібітори протонної помпи у стандартних дозах; амоксицилін 1,0 г та метронідазол 0,5 г двічі на день – 10 днів) призначення еупатиліну (препарат Стилен) 60 мг по 1 табл. 3 рази на добу за 20-30 хв. до вживання їжі тривалістю 28 днів дозволяє ефективно усунути диспепсичні прояви, збільшити відсоток ерадикації H. pylori, у хворих на НПЗЗ-гастропатію похилого віку, асоційовану з Helicobacter pylori, у поєднанні з ішемічною хворобою серця.

7. **Зауваження, пропозиції.**

Відповідальний за впровадження

Зав. відділенням **Г.В.Кернякевич**

ДОДАТОК В 3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Генеральний директор Дніпровської клінічної лікарні на залізничному транспорті Філії «Центр охорони здоров'я» ПАТ «Укрзалізниця»

О.М. Постолов
2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження** Спосіб оптимізації лікування НПЗЗ-гастропатії, асоційованої з Helicobacter pylori, у поєднанні з ішемічною хворобою серця у осіб похилого віку
2. **Ким запроваджено, адреса, виконавці** кафедра внутрішньої медицини №1 Українська медична стоматологічна академія 36000, Полтава, вул. Шевченка, 23 д.мед.н., проф. Скрипник І.М., к.мед.н., доц. Гопко О.Ф, Пархоменко В.В.

3. **Джерело інформації**:
   Скрипник І.М. Оптимізація лікування НПЗЗ-гастропатії, асоційованої з Helicobacter pylori, у поєднанні з ішемічною хворобою серця / І.М. Скрипник, В.В. Пархоменко, О.Ф. Гопко // Сучасна гастроентерологія. – 2020. - №2(112). – С.24-29
4. **Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)**

   _____
   _____
   Дата початку впровадження 01 липня 2020 р.
   Загальна кількість спостережень_____17_____

5. **Результати застосування** методу за період з 01.07.2020 р. по 13.11.2020 р.
   Позитивні (к-ть спостережень)____17_____
   Не визначені _____0_____
   Негативні _____0_____

6. **Ефективність впровадження** на фоні прийому АГБТ (інгібітори протонної помпи у стандартних дозах; амоксицилін 1,0 г та метронідазол 0,5 г двічі на день – 10 днів) призначення еупатиліну 60 мг (препарат Стилен) по 1 табл. 3 рази на добу за 20-30 хв. до вживання їжі тривалістю 28 днів дозволяє ефективно усунути диспепсичні прояви, збільшити відсоток ерадикації H. pylori, підвищити протективні властивості слизового гелю СОШ, зменшити інтенсивність оксидативного стресу.
7. **Зауваження, пропозиції.**

Відповідальні за впровадження

Завідувач внутрішньої медицини 3
д.мед.н., професор **О.О.Ханюков**

Доцент кафедри внутрішньої медицини 3 **О.І. Кравченко**

Медичний директор лікарні **О.А. Кулькіна**

ДОДАТОК В 4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Головний лікар
КП «Полтавська обласна клінічна лікарня
імені М.В.Скліфосовського
Полтавської обласної ради»

_______________ **Г.А. Оксак**
"___" ______ 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження** Спосіб оптимізації лікування НПЗЗ-гастропатії, асоційованої з Helicobacter pylori, у поєднанні з ішемічною хворобою серця у осіб похилого віку
2. **Ким запроваджено, адреса, виконавці** кафедра внутрішньої медицини №1 Українська медична стоматологічна академія 36000, Полтава, вул. Шевченка, 23 д.мед.н., проф. Скрипник І.М., Пархоменко В.В., к.мед.н.,доц. Гопко О.Ф.

3. **Джерело інформації**:
Скрипник І.М. Оптимізація лікування НПЗЗ-гастропатії, асоційованої з Helicobacter pylori, у поєднанні з ішемічною хворобою серця / І.М. Скрипник, В.В. Пархоменко, О.Ф. Гопко // Сучасна гастроентерологія. – 2020. -№2. – С.24- 29

4. **Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)**
гастроентерологічний центр
Дата початку впровадження 22 квітня 2020 р.
Загальна кількість спостережень_____16_____

5. **Результати застосування** методу за період з 22.04.2020 р. по 19.10.2020 р.
Позитивні (к-ть спостережень)____16________________
Не визначені ___________________0_____________________
Негативні _____________________0_______________________

6. **Ефективність впровадження** на фоні прийому АГБТ (інгібітори протонної помпи у стандартних дозах; амоксицилін 1,0 г та метронідазол 0,5 г двічі на день – 10 днів) призначення еупатиліну (препарат Стилен) 60 мг по 1 табл. 3 рази на добу за 20-30 хв. до вживання їжі тривалістю 28 днів дозволяє ефективно усунути диспепсичні прояви, збільшити відсоток ерадикації H. Pylori.

7. **Зауваження, пропозиції**

Відповідальна за впровадження

Завідуюча гастроентерологічним центром
к.мед.н. **В.П. Петренко**

ДОДАТОК В 5

ЗАТВЕРДЖУЮ
Директор КНП СОР «Сумська обласна клінічна лікарня»

В.В. Горох
"11" 11 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження** Спосіб оптимізації лікування НПЗЗ-гастропатії, асоційованої з Helicobacter pylori, у поєднанні з ішемічною хворобою серця у осіб похилого віку

2. **Ким запроваджено, адреса, виконавці** кафедра внутрішньої медицини №1 Українська медична стоматологічна академія 36000, Полтава, вул. Шевченка, 23 д.мед.н., проф. Скрипник І.М., к.мед.н., доц. Гопко О.Ф, Пархоменко В.В.

3. **Джерело інформації**:
Скрипник І.М. Оптимізація лікування НПЗЗ-гастропатії, асоційованої з Helicobacter pylori, у поєднанні з ішемічною хворобою серця / І.М. Скрипник, В.В. Пархоменко, О.Ф. Гопко // Сучасна гастроентерологія. – 2020. - №2. – С.24-29
4. **Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)**
Гастроентерологічне відділення
Дата початку впровадження 11 червня 2020 р.
Загальна кількість спостережень 18

5. **Результати застосування** методу за період з 11.06.2020 р. по 30.10.2020 р.
Позитивні (к-ть спостережень) 18
Не визначені 0
Негативні 0

6. **Ефективність впровадження** на фоні прийому АГБТ (інгібітори протонної помпи у стандартних дозах; амоксицилін 1,0 г та метронідазол 0,5 г двічі на день – 10 днів) призначення еупатиліну (препарат Стилен, виробництва Республіка Корея) 60 мг по 1 табл. 3 рази на добу за 20-30 хв. до вживання їжі тривалістю 28 днів дозволяє ефективно усунути диспепсичні прояви, збільшити відсоток ерадикації H. pylori у хворих на НПЗЗ-гастропатію похилого віку, асоційовану з Helicobacter pylori, у поєднанні з ішемічною хворобою серця.

7. **Зауваження, пропозиції.**

Відповідальна за впровадження
Завідувач гастроентерологічним відділенням **М.В. Прокопішек**

ДОДАТОК В 6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Начальник Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь»
генерал-майор м/с
А.П. Казмірчук
«25» 11 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження** Спосіб оптимізації лікування НПЗЗ-гастропатії, асоційованої з Helicobacter pylori, у поєднанні з ішемічною хворобою серця у осіб похилого віку
2. **Ким запроваджено, адреса, виконавці** кафедра внутрішньої медицини №1 Українська медична стоматологічна академія 36000, Полтава, вул. Шевченка, 23 д.мед.н., проф. Скрипник І.М., Пархоменко В.В., к.мед.н., доц. Гопко О.Ф,

3. **Джерело інформації**:
Скрипник І.М. Оптимізація лікування НПЗЗ-гастропатії, асоційованої з Helicobacter pylori, у поєднанні з ішемічною хворобою серця / І.М. Скрипник, В.В. Пархоменко, О.Ф. Гопко // Сучасна гастроентерологія. – 2020. - №2.– С.24- 29

4. **Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)**

Клініка гастроентерології Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь»

Дата початку впровадження 15 квітня 2020 р.
Загальна кількість спостережень 18

5. **Результати застосування** методу за період з 15.04.2020 р. по 01.11.2020 р.
Позитивні (к-ть спостережень) 17
Не визначені 1
Негативні 0

6. **Ефективність впровадження** на фоні прийому АГБТ (інгібітори протонної помпи у стандартних дозах; амоксицилін 1,0 г та метронідазол 0,5 г двічі на день – 10 днів) призначення еупатиліну (препарат Стилен) 60 мг по 1 табл. 3 рази на добу за 20-30 хв. до вживання їжі тривалістю 28 днів дозволяє ефективно усунути диспепсичні прояви, збільшити відсоток ерадикації H. pylori, підвищити протективні властивості слизового гелю СОШ, зменшити інтенсивність оксидативного стресу у хворих на НПЗЗ-гастропатію похилого віку, асоційовану з Helicobacter pylori, у поєднанні з ішемічною хворобою серця.

7. **Зауваження, пропозиції.**

Відповідальний за впровадження
Начальник клініки гастроентерології
полковник м/с, к.мед.н. **С.М. Прокопчук**

ДОДАТОК В 7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор госпіталю ВВ
_____ С. М. Голубєв
"23" 11 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження** Спосіб оптимізації лікування НПЗЗ-гастропатії, асоційованої з Helicobacter pylori, у поєднанні з ішемічною хворобою серця у осіб похилого віку
2. **Ким запроваджено, адреса, виконавці** кафедра внутрішньої медицини №1 Українська медична стоматологічна академія 36000, Полтава, вул. Шевченка, 23 д.мед.н., проф. Скрипник І.М., к.мед.н., доц. Гопко О.Ф, Пархоменко В.В.

3. **Джерело інформації:**
   Скрипник І.М. Оптимізація лікування НПЗЗ-гастропатії, асоційованої з Helicobacter pylori, у поєднанні з ішемічною хворобою серця / І.М. Скрипник, В.В. Пархоменко, О.Ф. Гопко // Сучасна гастроентерологія. – 2020. - №2(112). – С.24-29
4. **Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)**
   КП «Полтавський обласний клінічній госпіталь для ветеранів війні Полтавської обласної раді»
   Дата початку впровадження 18 травня 2020 р.
   Загальна кількість спостережень_____14_____

5. **Результати застосування** методу за період з 18.05.2020 р. по 11.11.2020 р.
   Позитивні (к-ть спостережень)____14_____
   Не визначені _____0_____
   Негативні _____0_____

6. **Ефективність впровадження** на фоні прийому АГБТ (інгібітори протонної помпи у стандартних дозах; амоксицилін 1,0 г та метронідазол 0,5 г двічі на день – 10 днів) призначення еупатиліну 60 мг (препарат Стилен) по 1 табл. 3 рази на добу за 20-30 хв. до вживання їжі тривалістю 28 днів дозволяє ефективно усунути диспепсичні прояви, збільшити відсоток ерадикації H. pylori, підвищити протективні властивості слизового гелю СОШ, зменшити інтенсивність оксидативного стресу.

7. **Зауваження, пропозиції.**

Відповідальний за впровадження

Зав. терапевтичним відділенням №2
з гастроентерологічними ліжками Макарець І.В.

ДОДАТОК В 8

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
В.о. генерального директора ОКНП
«Чернівецька обласна клінічна лікарня»

С.А. Цинтар

"10" 11 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження** Спосіб оптимізації лікування НПЗЗ-гастропатії, асоційованої з Helicobacter pylori, у поєднанні з ішемічною хворобою серця у осіб похилого віку
2. **Ким запроваджено, адреса, виконавці** кафедра внутрішньої медицини №1 Українська медична стоматологічна академія 36000, Полтава, вул. Шевченка, 23 д.мед.н., проф. Скрипник І.М., к.мед.н., доц. Гопко О.Ф, Пархоменко В.В.

3. **Джерело інформації**:
   Скрипник І.М. Оптимізація лікування НПЗЗ-гастропатії, асоційованої з Helicobacter pylori, у поєднанні з ішемічною хворобою серця / І.М. Скрипник, В.В. Пархоменко, О.Ф. Гопко // Сучасна гастроентерологія. – 2020. - №2. – С.24-29
4. **Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)**
   Гастроентерологічне відділення
   Дата початку впровадження 15 червня 2020 р.
   Загальна кількість спостережень 22
5. **Результати застосування** методу за період з 15.06.2020 р. по 30.10.2020 р.
   Позитивні (к-ть спостережень) 22
   Не визначені 0
   Негативні 0
6. **Ефективність впровадження** на фоні прийому АГБТ (інгібітори протонної помпи у стандартних дозах; амоксицилін 1,0 г та метронідазол 0,5 г двічі на день – 10 днів) призначення еупатиліну (препарат Стилен, виробництва Республіка Корея) 60 мг по 1 табл. 3 рази на добу за 20-30 хв. до вживання їжі тривалістю 28 днів дозволяє ефективно усунути диспепсичні прояви, збільшити відсоток ерадикації H. pylori у хворих на НПЗЗ-гастропатію похилого віку, асоційовану з Helicobacter pylori, у поєднанні з ішемічною хворобою серця.

7. **Зауваження, пропозиції.**

Відповідальний за впровадження
Начальник структурного підрозділу
гастроентерології **О.В. Злотар**