

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

МАСЛОВА ГАННА СЕРГІЇВНА

УДК [616.33/.34-002: 616.155.392]-092-08-084

**ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ЕРОЗИВНО-
ВИРАЗКОВИХ УРАЖЕНЬ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ
У ХВОРИХ НА ГЕМОБЛАСТОЗИ**

14.01.02 – внутрішні хвороби

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

Донецьк – 2009

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Вищому державному навчальному закладі України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України, м. Полтава

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор **Скрипник Ігор Миколайович**,

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України, м. Полтава, завідувач кафедри внутрішніх хвороб та медицини невідкладних станів факультету післядипломної освіти

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Христич Тамара Миколаївна**, Буковинський державний медичний університет МОЗ України, професор кафедри сімейної медицини

доктор медичних наук, професор **Бабак Олег Якович**, Державна установа «Інститут терапії ім. Л.Т.Малої АМН України», директор інституту, завідувач відділом захворювань печінки та шлунково-кишкового тракту

Захист дисертації відбудеться «18» грудня 2009 р. о «13⁰⁰» годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 11.600.05 при Донецькому національному медичному університеті ім. М.Горького (83003, м. Донецьк, пр. Ілліча,16).

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

Автореферат розісланий «18» листопада 2009р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

кандидат медичних наук, доцент

Г.С. Такташов

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Хвороби крові та кровотворних органів займають чільне місце в структурі захворюваності населення України, збільшуючись щорічно в усьому світі (Возіанов О.Ф., 2002; Федоренко З.П., 2002; Перехрестенко П.М., 2003; Вороб'єв А.И., 2007; Третяк Н.М., 2007; Prommer E., Casciato D.A., 2008). Так, захворюваність та поширеність гемобластозів у 2006 році в Україні склала 248,1 і 1349,7 на 100 тис. дорослого населення відповідно, причому поширеність зросла на 13,7% порівняно з 2005 роком (Новак В.Л. та співавт., 2006).

Проблема своєчасної діагностики та ефективного лікування гемобластозів залишається однією з найактуальніших проблем онкогематології. Протягом останніх десятиріч розроблені і впроваджені в клінічну практику нові схеми поліхіміотерапії (ПХТ), застосування яких дозволяє досягти одужання кожного третього пацієнта та забезпечити їх тривале безрецидивне життя (Выборных Д.Э., Савченко В.Г., 2004). Серед дорослого населення сучасні хіміотерапевтичні протоколи дозволяють досягти 70-80% ремісій з 5-ти річним терміном виживанням у 20-25% хворих на гостру лімфобластну лейкемію (ГЛЛ) та 60-80% ремісій з наступним 5-ти річним виживанням у 25-50% у хворих на гострі нелімфобластні лейкемії (Баранова О.Ю., Волкова М.А., 2003; Климов В.С., Кондратовский П.М., 2004). При аналізі результатів лікування хворих переважно враховується кількість клініко-гематологічних ремісій, рання смертність, тривалість життя і кількість рецидивів (Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г., 2004). Проте, цитостатичні препарати, які входять до складу сучасних схем ПХТ, є досить токсичними, їх застосування може призвести до розвитку загрозливих для життя ускладнень з боку різних органів і систем.

Існують лише поодинокі дослідження щодо вивчення уражень слизової оболонки шлунка (СОШ) та дванадцятипалої кишки (СОДК), токсичних ушкоджень печінки під впливом ПХТ (Вильчевская Е., 2002; Абдулкадыров К.М., 2004; Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., 2004; Полищук Р.С., Трояновская О.О., 2008; Скрыпник И.Н., 2007-2009; Reddick W. et al., 2005; Valik D. et al., 2005). Так, у 7-35% хворих на гострі та хронічні гемобластози виявляються структурно-функціональні зміни слизової оболонки (СО) на всьому протязі шлунково-кишкового тракту (ШКТ) (Лосева М.И., Поспелова Т.И., 1991, Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М., 2004; Бурундукова М.В., Поспелова Т.И., 2008, 2009). Додатковому ушкодженню СО гастродуоденальної зони (ГДЗ) може сприяти інфікованість *Helicobacter pylori* (НР) (Передерий В.Г., Ткач С.М., 2008; Харченко Н.В., 2008; Бабак О.Я., 2009), яка діагностується у 50-52% пацієнтів онкогематологічного профілю (Солдатов Г.С., 2007). Відомо, що рецидивування виразкової хвороби шлунка і хронічного гастриту зумовлено підвищенням продукції ІЛ-1 β і ІЛ-10 за умов персистенції НР, що викликає пригнічення анаболічних процесів у СОШ і СОДК (Гайдукова С.М., Видиборець С.В., Сивак Л.А., 2006).

Залишаються не вивченими механізми порушення метаболічних процесів у СО ГДЗ, активації вільно-радикальних процесів, ендотоксемії та дисбалансу цитокінів у формуванні ерозивно-виразкових уражень СОШ і СОДК у хворих на гемобластози під впливом цитостатичних засобів з урахуванням асоціації з НР-інфекцією. Не розкриті питання підвищення ефективності досягнення клініко-ендоскопічних ремісій та ерадикації НР у хворих на гемобластози за наявності ерозивно-виразкових уражень СО ГДЗ, а також не розроблені методи профілактики запально-деструктивних процесів у верхніх відділах ШКТ, індукованих ПХТ.

У 29% хворих на гемобластози в процесі ПХТ виникають тривожно-депресивні розлади психоемоційної сфери, які значно погіршують перебіг і прогноз основного захворювання (Выборных Д.Э., Савченко В.Г., 2005), а іноді змушують пацієнтів добровільно відмовлятися від подальшого лікування. Проблема їх своєчасної адекватної корекції залишається також не вирішеною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідницької роботи ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України на тему «Розробка нових методів діагностики, лікування та профілактики захворювань органів травлення в сполученні з іншими захворюваннями систем організму» (№ державної реєстрації 0106U000964). Здобувач є співвиконавцем даної теми.

Мета дослідження – підвищити ефективність лікування та профілактики ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони у хворих на гострі та хронічні гемобластози в динаміці поліхіміотерапії шляхом вивчення патогенетичних механізмів їх розвитку та розробки сучасних методів фармакологічної корекції.

Завдання дослідження:

1. Дослідити частоту і структуру уражень ГДЗ у хворих на гемобластози, які виникають на фоні ПХТ.
2. Вивчити особливості патогенезу ерозивно-виразкових уражень СО ГДЗ у хворих на гемобластози в залежності від асоціації з НР.
3. Оцінити вплив хіміотерапевтичних комплексів на стан процесів вільно-радикального окислення, метаболічної інтоксикації, рівень нітритів у крові хворих на гемобластози в залежності від наявності ерозивно-виразкових уражень ГДЗ та їх асоціації з НР.
4. Визначити патогенетичне значення дисбалансу цитокінового профілю в розвитку ерозивно-виразкових уражень ГДЗ у хворих на гемобластози.
5. Дослідити вплив антигелікобактерної терапії (АГБТ) на клініко-ендоскопічну ремісію ерозивно-виразкових уражень, ерадикацію НР, стан метаболічних процесів у слизовому бар'єрі ГДЗ та характер системних змін у НР-позитивних хворих на гемобластози.

6. Вивчити ефективність застосування інгібітору протонної помпи (ІПП) – пантопрозолу, цитопротектору – ребаміпіду та їх комбінації в якості лікування та профілактики ерозивно-виразкових уражень ГДЗ у хворих на гемобластози, які виникають на фоні ПХТ.

7. Оцінити характер психоемоційних розладів у хворих на гемобластози на фоні лікування пароксетином і провести оцінку якості їх життя.

Об'єкт дослідження: ерозивно-виразкові ураження ГДЗ у хворих на гемобластози внаслідок ПХТ.

Предмет дослідження: аналіз механізмів розвитку ерозивно-виразкових уражень ГДЗ у хворих на гемобластози, обґрунтування їх лікування і профілактики.

Методи дослідження: клінічне обстеження хворих, біохімічні методи дослідження крові та сечі, імуноферментний аналіз визначення рівня цитокінів, психологічні методи, верхня ендоскопія, ультрасонографія, визначення НР для встановлення механізмів розвитку, оцінки ефективності лікування та профілактики ерозивно-виразкових уражень ГДЗ. Застосований математико-статистичний аналіз з метою доведення достовірності отриманих результатів.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше на основі діагностичних критеріїв проведений аналіз протективних властивостей слизового бар'єра ГДЗ у хворих на гемобластози в динаміці ПХТ та доведено зниження його резистентності і розвиток ерозивно-виразкових уражень СОШ і СОДК. Вперше встановлена максимальна вираженість цитокінового дисбалансу у НР-позитивних хворих на гемобластози з ерозивно-виразковими ураженнями ГДЗ порівняно з НР-негативними.

Вперше у хворих на гемобластози за наявності ерозивно-виразкових уражень СОШ та СОДК вивчений вплив ІПП на стан резистентності слизового бар'єра ГДЗ, доведена їх здатність стимулювати синтез протективних білків слизу та обґрунтована доцільність призначення ІПП, в тому числі у складі АГБТ, з метою профілактики та лікування ерозивно-виразкових уражень ГДЗ.

Вперше розроблений спосіб лікування та профілактики ерозивно-виразкових уражень ГДЗ у хворих на гемобластози в результаті ускладнень ПХТ, який включає використання ребаміпіду в комплексі з АГБТ та ІПП.

Знайшло подальший розвиток вивчення особливостей порушень психоемоційної сфери у пацієнтів з онкогематологічними захворюваннями та доведена необхідність їх корекції шляхом включення в лікувальні комплекси антидепресанту групи селективних інгібіторів зворотного захвату серотоніну (СІЗЗС) – пароксетину як препарату супровідної терапії з метою покращення переносимості пацієнтами курсів ПХТ і підвищення якості їх життя.

Практичне значення одержаних результатів. Клінічне дослідження дало змогу вдосконалити лікувальну технологію патогенетичної терапії ерозивно-виразкових уражень СОШ та СОДК у хворих на гемобластози в результаті ПХТ. Отримані результати дослідження мають

теоретичне та практичне значення в галузях медицини: терапії, гастроентерології, гематології. Визначені інформативні неінвазивні скринінгові критерії оцінки стану слизового бар'єра ГДЗ у хворих на гемобластози з урахуванням тяжкості пацієнтів та ймовірних ускладнень. За наявності ерозивно-виразкових уражень СОШ та СОДК у хворих на гемобластози доведена доцільність їх обстеження на НР-інфекцію, а за умов виявлення НР – проведення ерадикаційної терапії згідно консенсусу Маастрихт-III (2005).

Обґрунтована необхідність застосування ребаміпіду в комплексі з ІПП, у т.ч. у складі АГБТ, на фоні ПХТ з метою профілактики та лікування ерозивно-виразкових уражень ГДЗ у хворих на гемобластози.

З метою досягнення антидепресивного та анксиолітичного ефектів, покращення переносимості ПХТ, підвищення якості життя хворих на гемобластози з діагностованими тривожно-депресивними розладами запропоновано застосування пароксетину на фоні ПХТ.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджені в практику роботи гематологічних відділень Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В.Скляфосовського, Вінницької обласної клінічної лікарні, Кримської республіканської установи «Онкологічний клінічний диспансер».

Результати роботи використовуються в навчальному процесі кафедр внутрішніх хвороб та медицини невідкладних станів факультету післядипломної освіти, внутрішньої медицини №2 з професійними хворобами ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», сімейної медицини та терапії факультету післядипломної освіти Кримського державного медичного університету ім. С.І. Георгієвського, внутрішньої та сімейної медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, внутрішньої медицини ім. О.Я. Губерґріц Донецького національного медичного університету ім. М. Горького.

Особистий внесок здобувача. Особисто автором проведений патентно-інформаційний пошук. Внесок здобувача в одержанні результатів є основним і полягає у клінічному обстеженні хворих протягом 2005-2009 років, оцінці стану їх психоемоційної сфери та визначенні показників якості життя, виконанні біохімічних досліджень крові та сечі, розробці і впровадженні сучасних методів лікування і профілактики ерозивно-виразкових уражень ГДЗ у хворих на гемобластози з урахуванням інфікування НР.

Самостійно проаналізовані результати клінічних досліджень, виконана математико-статистична обробка матеріалу, підготовка до друку статей, тез, патенту, які відображають основні положення дисертаційної роботи. Здобувачем не були використані результати та ідеї співавтора публікацій.

Апробація результатів дисертації. Дисертаційна робота апробована на засіданні апробаційної ради №1 при ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (22 вересня 2009р.). Основні положення дисертації доповідались на науково-практичній конференції з

міжнародною участю «Сучасна гастроентерологія і гепатологія: фундаментальні і прикладні аспекти» (Полтава, 2007), науково-практичних конференціях «Актуальні питання клінічної медицини» (Полтава, 2007), «Вклад молодих вчених у розвиток медичної науки і практики» (Харків, 2008), «Складні питання гастроентерології: сучасні підходи до діагностики і лікування» (Донецьк, 2008), «Дні панкреатології і гастроентерології в Криму» (Алушта, 2008), «Патологія внутрішніх органів – сучасний погляд на проблему» (Київ, 2008), «Медична наука – 2008» (Полтава, 2008), II Українському гастроентерологічному тижні (Дніпропетровськ, 2008), Національному конгресі «Дні гастроентерології в Києві» (Київ, 2008), зустрічі Українського клубу панкреатологів (Київ, 2009), IX з'їзді наукового товариства гастроентерологів Росії (Москва, 2009), XXII Міжнародному симпозиумі Європейської групи з вивчення *Helicobacter pylori* «Гелікобактер та родинні бактерії в розвитку хронічного запалення органів травлення та раку шлунку» (Порто, 2009).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 16 наукових робіт, з них 8 статей (6 – у фахових наукових виданнях, затверджених ВАК України), 7 тез у матеріалах з'їздів, конференцій, конгресів. 8 робіт опубліковано без співавторів. Отриманий 1 патент України на корисну модель.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 150 сторінках принтерного тексту і складається з вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, 3-х розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який містить 244 найменувань, із них 174 кирилицею і 70 латиницею. Робота ілюстрована 15 таблицями і 7 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Обстежено 157 хворих на гострі і хронічні гемобластози, які знаходились на лікуванні у гематологічному відділенні Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського (35 пацієнтів з гострим мієлобластним лейкозом (ГМЛ), 22 – з ГЛЛ, 32 – з множинною мієломою (ММ), 35 – з В-клітинним хронічним лімфолейкозом (В-ХЛЛ), 24 – з хронічним мієлобластним лейкозом (ХМЛ), 9 – із справжньою поліцитемією (СП), з них 76 чоловіків та 81 жінка віком 17-79 років. Діагноз онкологічного захворювання кровотворної системи верифікований на підставі клінічних та лабораторних методів (гемограма, результати цитологічного, цитохімічного дослідження стернального пунктату).

Всі хворі отримували базисну цитостатичну терапію за основним захворюванням: при ГМЛ – курс «7+3» або «5+2» з цитазин арабінозидом та адриаміцином; ГЛЛ – двохфазний курс індукції ремісії за Noelzer (преднізолон, вінкрестин, даунорубіцин, L-аспарагіназа, циклофосфамід, цитазин арабінозид); ММ – курс за схемою VAD (вінкрестин, адриаміцин, дексаметазон); ХМЛ – курси терапії гідроксісечовиною, мієлосаном; В-ХЛЛ – курси COP (циклофосфан, преднізолон,

вінкристин), FC (флударабін, циклофосфан); СП – курси терапії гідроксісечовиною, мітоксантроном.

До дослідження включались хворі на гемобластози після проведення одного курсу ПХТ. За наявності у них болю в епігастральній ділянці, виражених диспепсичних явищ їм проводилась верхня ендоскопія перед початком і на 28-й день лікування. 82 пацієнта з виявленими ерозивно-виразковими ураженнями ГДЗ розподілялись на дві групи в залежності від асоціації з НР-інфекцією: I (n=42) – НР-позитивні, II (n=40) – НР-негативні. Хворі на гемобластози з НР-негативним статусом без клінічних та ендоскопічних ознак ерозивно-виразкових уражень ГДЗ виділялись в III групу (n=56), НР-позитивні (n=19) – виключались із подальшого дослідження.

Пацієнтам I та II груп, враховуючи наявність ерозивно-виразкових уражень ГДЗ і відповідно підвищений ризик розвитку шлунково-кишкових кровотеч на фоні ПХТ рекомендовано тимчасово не проводити специфічне лікування до досягнення клініко-ендоскопічної ремісії. Пацієнти III групи отримували курси програмної ПХТ згідно стандартів лікування.

В залежності від призначених лікувальних комплексів пацієнти I, II та III груп розподілялись на підгрупи:

I-A (n=23) – стандартна АГБТ згідно консенсусу Маастрихт III (2005): пантопразол 80 мг/добу, кларитроміцин 1000 мг/добу, амоксицилін 2000 мг/добу – 10 днів, потім пантопразол 40 мг вранці до 28 днів;

I-B (n=19) – АГБТ: пантопразол 80 мг/добу, кларитроміцин 1000 мг/добу, амоксицилін 2000 мг/добу – 10 днів, потім пантопразол 40 мг вранці до 28 днів і ребаміпід 300 мг/добу – 28 днів;

II-A (n=18) – пантопразол 80 мг/добу – 10 днів, потім 40 мг вранці до 28 днів;

II-B (n=22) – пантопразол 80 мг/добу – 10 днів, потім 40 мг вранці до 28 днів і ребаміпід 300 мг/добу – 28 днів.

III-A (n=18) – на фоні ПХТ пантопразол 80 мг/добу – 10 днів, потім – 40 мг вранці до 28 днів;

III-B (n=22) – на фоні ПХТ пантопразол 80 мг/добу – 10 днів, потім – 40 мг вранці до 28 днів та ребаміпід 300 мг/добу – 28 днів;

III-B (n=16) – курс ПХТ.

Пацієнти, у яких не була досягнута ерадикація НР, призначалась «друга лінія» АГБТ – пантопразол 80 мг/добу (28 днів), вісмуту субцитрат 480 мг/добу, метронідазол 1000 мг/добу, тетрациклін 2000 мг/добу – 10 днів.

У обстежених пацієнтів діагностовані супутні захворювання: ішемічна хвороба серця – у 42 (26,8%), артеріальна гіпертензія – у 61 (38,9%), сечокам'яна хвороба – у 7 (4,5%), хронічне обструктивне захворювання легень – у 11 (7%) хворих. Перебіг вищенаведених захворювань був

стабільним, для їх лікування призначались нітрати, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту.

Стан слизового бар'єра ГДЗ, рівень ендогенної інтоксикації та цитокіновий профіль вивчали перед початком та на 28-й день лікування. Зміни метаболічних процесів у СОШ та СОДК досліджували неінвазивними методами, враховуючи тяжкість стану пацієнтів. Визначали вміст N-ацетилнейрамінової кислоти (NANA) у сироватці крові (Колб В.Г., Камышников В.С., 1976) та рівень її екскреції із сечею (Анасашвили А.Ц, 1968), концентрацію фукози, зв'язаної та незв'язаної з білком у сироватці крові (Шараев П.Н. и соавт., 1997) та рівень її екскреції із сечею (Видершайн Г.Я., Колибаба Л.Г., 1977). В сироватці крові визначали сумарну протеолітичну активність (Уголев А.М., 1969), концентрацію α_1 -протеїназного інгібітору (α_1 -ПІ) (Веремеєнко К.Н., 1988), вміст молекул середньої маси (МСМ) (Габриелян Н.И., Липатова В.И., 1983), окислювально-модифікованих білків (ОМБ) (Дубинина Е.Е., 1995), кінцевого продукту оксиду азоту – нітритів (Метельская В.А., Туманова Н.Г., 2005). З метою виявлення дисбалансу цитокінового профілю визначали рівень інтерлейкіну-4 (ІЛ-4), інтерлейкіну-8 (ІЛ-8), γ -інтерферону (γ -ІFN) за допомогою набору реагентів «ІФА-Бест» (Новосибірськ, Росія).

Наявність НР-інфекції виявляли шляхом визначення НР у фекаліях за допомогою cito-тесту *H.pylori* Ag компанії «Pharmasco» та гістоморфологічним методом. Верхню ендоскопію проводили з використанням апарату «GIF-XP-20» («Olympus», Японія).

При поступленні у стаціонар після встановлення діагнозу гострого гемобластозу та за наявності ознак прогресії хронічного гемобластозу з клінічними проявами тривожно-депресивних станів хворі тестувались за допомогою опитувальника «Центр епідеміологічних досліджень США – депресія» (CES-D) у модифікації А.Б. Смулевича (2003). 88 пацієнтів з ознаками депресії протестовані за шкалою тривожності Тейлора та Європейським опитувальником якості життя – 5 напрямлень (EQ-5D), з них 46 хворих з тривожно-депресивними розладами під час проведення другого курсу ПХТ отримували пароксетин 20 мг один раз на добу, пацієнти похилого віку – 10 мг один раз на добу 28 днів, а 42 хворих – виключно ПХТ.

Групу практично здорових осіб склали 18 осіб (10 чоловік і 8 жінок) середній вік $20,2 \pm 1,9$ років).

Отримані дані клінічних та біохімічних досліджень обробляли за допомогою варіаційно-статистичного аналізу методом Ст'юдента-Фішера. Обчислення проводилось із застосуванням таблиць Excel пакети офісних програм Microsoft Office–2000 (США). Кореляційний аналіз даних проводився методом обчислення простої лінійної кореляції Пірсона.

Результати дослідження. За результатами верхньої ендоскопії встановлено наявність ерозивно-виразкових змін СОШ та СОДК у 82 (52,2%) хворих на гемобластози внаслідок ПХТ, які за характером і структурою розподілялись наступним чином: у 43 (52,4%) хворих – ерозії

шлунка і дванадцятипалої кишки, у 29 (35,4%) – виразка дванадцятипалої кишки, у 10 (12,2 %) – ерозії СОШ і СОДК та виразка дванадцятипалої кишки.

Вивчення стану слизового бар'єра ГДЗ у хворих на гемобластози до лікування показало підвищення концентрації NANA в сироватці крові в I групі в 1,4 рази, II і III групах – в 1,2 рази ($p < 0,05$) порівняно з практично здоровими. Рівень екскреції NANA із сечею у пацієнтів I групи перевищив показник норми в 1,4 рази, II та III груп – в 1,3 рази ($p < 0,05$).

Концентрація фукози, зв'язаної із білком, у сироватці крові достовірно знизилась у НР-позитивних хворих I групи в 2,5 рази ($p < 0,05$) порівняно з практично здоровими. Вміст фукози, незв'язаної з білком, у сироватці крові значно підвищився у хворих I, II і III груп в 3,9; 3,2 і 3 рази ($p < 0,001$), а рівень екскреції фукози з сечею знизився в 2; 1,6 та в 1,4 рази ($p < 0,001$) відповідно порівняно із показниками норми.

Сумарна протеолітична активність у сироватці крові хворих I групи збільшилась в 1,5 рази, II та III груп – в 1,4 рази ($p < 0,001$) порівняно з практично здоровими. Одночасно зменшилась концентрація α_1 -III в I і II групах в 1,7 та 1,5 рази ($p < 0,05$) відповідно порівняно з нормою.

Отримані результати свідчать про високий рівень деградації сіалопротеїнів, зменшення продукції фукопротеїнів, протеїназно-інгібіторний дисбаланс, активацію перифокального запалення на фоні онкогематологічних захворювань з максимальним зниженням резистентності слизового бар'єра ГДЗ у НР-позитивних хворих за наявності ерозивно-виразкових уражень СОШ та СОДК.

Вміст МСМ у сироватці крові у хворих I групи збільшився в 2,6 рази, II групи – в 2,2 рази, III групи – в 2 рази ($p < 0,05$) порівняно з практично здоровими. Зростання вмісту МСМ у крові є проявом модифікації молекул під впливом активних форм кисню. Концентрація ОМБ у крові перевищила показник норми ($5,99 \pm 0,06$ од.опт.щільн./мл) в I, II та III групах в 1,8; 1,4 та 1,3 рази відповідно ($p < 0,02$). Зареєстровано підвищення концентрації нітритів у сироватці крові в I групі в 2,2 рази, II та III групах – в 1,8 рази ($p < 0,001$) порівняно із практично здоровими. Отже, показники метаболічної інтоксикації і процесів вільно-радикального окислення ліпідів збільшені у всіх хворих на гемобластози з максимально вираженими змінами за наявності ерозивно-виразкових уражень ГДЗ, асоційованих з НР.

У всіх хворих на гемобластози спостерігався дисбаланс цитокінового профілю: зменшення у сироватці крові концентрації IL-4 в I-III групах в 1,7 рази ($p < 0,001$) за одночасного зростання IL-8 в I, II і III групах в 2,1; 1,8 рази і 1,6 рази відповідно ($p < 0,01$) та концентрації γ -IFN в I групі – в 2 рази, II групі – в 1,7 рази, III групі – в 1,6 рази ($p < 0,01$) порівняно з нормою. Встановлений тісний кореляційний зв'язок між концентрацією γ -IFN та вмістом нітритів у сироватці крові ($r = +0,77$) у хворих I групи. Максимальний рівень концентрації IL-8 та γ -IFN у крові хворих I групи свідчить про важливу патогенетичну роль цитокінів у розвитку ерозивно-виразкових уражень ГДЗ.

На 28-й день лікування у хворих на гемобластози з ерозивно-виразковими ураженнями ГДЗ клініко-ендоскопічна ремісія з урахуванням результатів верхньої ендоскопії була зафіксована у 21 (91,3%) хворого I-A і 18 (94,7%) хворих I-B та у 20 (95,2%) хворих II-A і 19 (100%) хворих II-B підгруп. Ерадикація НР-інфекції спостерігалась у 20 (86,9%) хворих I-A підгрупи та 18 (94,7%) хворих I-B підгрупи.

Концентрація NANA в сироватці крові знизилась в I-A і I-B підгрупах на 12% і 27% відповідно ($p<0,01$) поряд із зменшенням рівня екскреції NANA із сечею в I-A і II-A підгрупах – в 1,2 рази, I-B і II-B підгрупах – в 1,3 рази ($p<0,001$). Концентрація фукози, зв'язаної з білком, у сироватці крові НР-позитивних хворих I-B підгрупи після проведення АГБТ у комбінації з ребаміпідом зросла в 2,4 рази ($p<0,001$), а у НР-негативних хворих II-B підгрупи на фоні лікування ІПП і ребаміпідом досягла показників норми ($0,55\pm 0,07$ ммоль/л). Вміст фукози, незв'язаної з білком, у крові знизився в I-A підгрупі в 1,9 рази, I-B підгрупі – в 2,2 рази ($p<0,01$), II-B підгрупі – в 1,5 рази ($p<0,01$). Рівень екскреції фукози із сечею збільшився в I-A і II-B підгрупах в 1,5 рази, I-B підгрупі – в 1,9 рази, а II-A підгрупі – в 1,3 рази ($p<0,05$). Отже, призначення ІПП, у т.ч. у складі АГБТ, та ребаміпіду дозволило максимально зменшити деградацію сіалопротеїнів і покращити синтез фукопротеїнів слизу, які забезпечують резистентність слизового бар'єра ГДЗ.

Сумарна протеолітична активність у сироватці крові після лікування знизилась в I-A і II-A підгрупах в 1,2 рази, в I-B і II-B підгрупах – в 1,2 і 1,3 рази відповідно ($p<0,05$). Максимальне зростання концентрації α_1 -ІІІ спостерігалось на фоні прийому ребаміпіду в I-B і II-B підгрупах – в 1,6 і 1,5 рази, а в I-A і II-A підгрупах вона збільшилась в 1,4 і 1,3 рази відповідно ($p<0,05$).

Вміст МСМ у сироватці крові хворих I-A підгрупи на фоні АГБТ знизився в 1,5 рази, а у хворих I-B підгрупи за умов комбінації АГБТ з ребаміпідом – в 1,6 рази ($p<0,05$). У пацієнтів I-B та II-B підгруп під впливом ребаміпіду знизилась концентрація ОМБ в 1,5 та 1,3 рази відповідно ($p<0,01$). Вміст нітритів у сироватці крові зменшився у хворих I-A і I-B підгруп в 1,3 і 1,6 рази, II-A і II-B підгруп – в 1,4 і 1,5 рази відповідно ($p<0,05$). Отже, призначення ребаміпіду на фоні ІПП, у т.ч. у складі АГБТ, дозволяє максимально зменшити протеїназно-інгібіторний дисбаланс, активність процесів вільно-радикального окислення та ендотоксемії.

На 28-й день лікування концентрація ІЛ-4 в крові зросла в I-A і II-A підгрупах в 1,3 рази, I-B підгрупі – в 1,5 рази, II-B підгрупі – в 1,6 рази ($p<0,05$). Максимальне зниження рівня ІЛ-8 у сироватці крові спостерігалось на фоні прийому ребаміпіду в I-B і II-B підгрупах – в 1,7 і 1,6 рази відповідно ($p<0,05$) при зменшенні його вмісту на фоні АГБТ у хворих I-A підгрупи в 1,3 рази ($p<0,05$). Концентрація γ -ІFN у крові на 28-й день лікування зменшилась в I-B і II-B підгрупах в 1,4 та 1,3 рази відповідно ($p<0,05$). Призначення ребаміпіду і ІПП, у т.ч. у складі АГБТ, у хворих на гемобластози з ерозивно-виразковими ураженнями ГДЗ дозволяє зменшити дисбаланс

цитокінів: підвищити концентрацію протизапального ІЛ-4 при зменшенні вмісту прозапальних ІЛ-8 і γ -ІFN у крові.

У НР-негативних хворих на гемобластози без ерозивно-виразкових уражень ГДЗ на 28-й день лікування в III-В підгрупі, пацієнти якої не отримували ІПП і ребаміпід на фоні курсу ПХТ, відмічалось підвищення концентрації NANA в сироватці крові на 13% ($p < 0,05$). Рівень екскреції NANA із сечею зменшився під впливом ІПП в III-А підгрупі на 14%, за умов комбінації ІПП і ребаміпиду в III-Б підгрупі – на 35% ($p < 0,05$), а за відсутності проведення профілактики гастродуоденальних ушкоджень в III-В підгрупі – підвищився на 17% ($p < 0,05$). Концентрація фукози, зв'язаної з білком, у сироватці крові в III-В підгрупі зменшилась в 2 рази ($p < 0,05$). Рівень екскреції фукози із сечею підвищився в III-А і в III-Б підгрупах в 1,2 і в 1,4 рази відповідно ($p < 0,05$), а у хворих III-В підгрупи знизився в 1,4 рази ($p < 0,001$). Вміст фукози, незв'язаної з білком, у сироватці крові на фоні прийому ребаміпиду зменшився у хворих III-Б підгрупи в 2,3 рази ($p < 0,001$), а у пацієнтів III-В підгрупи він зріс в 1,3 рази ($p < 0,05$). Отже, призначення ІПП на фоні ПХТ хворим на гемобластози дозволяє підвищити резистентність слизового бар'єра ГДЗ, що значно знижує ризик виникнення ерозивно-виразкових уражень СОШ та СОДК при проведенні наступних курсів хіміотерапії. Найбільш значуща позитивна динаміка встановлена за умов включення до лікувальних комплексів ребаміпиду. Відсутність призначення профілактичних засобів з метою захисту СОШ і СОДК ослаблює резистентність слизового бар'єра ГДЗ, яка знижується на фоні гемобластозу, і створює передумови для виразкоутворення.

Профілактичне призначення ІПП і ребаміпиду на фоні ПХТ хворим III-Б підгрупи дозволило знизити вміст МСМ в 1,9 рази та концентрацію ОМБ у сироватці крові в 1,3 рази ($p < 0,02$), що відображає зменшення активності процесів метаболічної інтоксикації та загального синдрому пероксидації. В III-А і III-Б підгрупах також спостерігалось зниження концентрації нітритів у сироватці крові в 1,3 і 1,7 рази відповідно ($p < 0,01$), що свідчить про зменшення активності індукцибельної синтази оксиду азоту під впливом ПХТ і комбінації ІПП та ребаміпиду на фоні ПХТ.

У пацієнтів III групи на 28-й день лікування концентрація ІЛ-4 в крові підвищилась в III-А, III-Б, III-В підгрупах в 1,4; 1,6 і 1,3 рази відповідно ($p < 0,01$). В III-Б підгрупі на фоні ІПП і ребаміпиду зменшився вміст у крові прозапальних цитокінів – ІЛ-8 на 41% ($p < 0,05$) та γ -ІFN – на 38% ($p < 0,05$).

Отже, призначення ІПП і ребаміпиду на фоні ПХТ дозволяє підвищити резистентність слизового бар'єра ГДЗ, зменшити активність вільно-радикального окислення, ендотоксемії та усунути дисбаланс цитокінового профілю. Відсутність профілактичного призначення кислотосупресивної і цитопротекторної терапії на фоні ПХТ призводить до підвищеного ризику

розвитку ерозивно-виразкових уражень ГДЗ під час проведення наступних курсів програмного цитостатичного лікування.

У 88 (56%) пацієнтів на гемобластози виявлені тривожно-депресивні стани, які клінічно проявлялись вираженим астеничним синдромом, зниженням настрою, дизсомнією та сомато-вегетативними порушеннями. За опитувальником CES-D, у 56 (44%) хворих виявлений виражений депресивний стан, у 32 (25,2%) – легка депресія, у 69 (30,8%) – відсутність депресії. За шкалою Тейлора серед 88 хворих з депресивними розладами дуже високий рівень тривожності діагностований у 36 (41%) хворих, високий – у 25 (28,4%), середній з тенденцією до високого – у 27 (30,6%). Наявність високого рівня тривожності у НР-позитивних хворих на гемобластози з ерозивно-виразковими ураженнями ГДЗ корелює з підвищенням екскреції NANA з сечею ($r=+0,71$) та зниженням активності α_1 -III у сироватці крові ($r=+0,52$). Тривожно-депресивні стани супроводжувались різким зниження показника якості життя.

46-ти хворим на гемобластози з тривожно-депресивними розладами під час проведення першого курсу ПХТ додатково призначався пароксетин. Через 2 тижні лікування відмічалось зменшення вираженості тривожності, проявів астенії та соматовегетативних розладів, покращення настрою. Через 4 тижні виявлялась значна редукція тривожно-депресивних симптомів. Відмічалось зниження ступеню депресії до $24,3\pm 3$ балів та рівня тривожності до $14,6\pm 3$ балів, що супроводжувалось підвищенням якості життя.

У 42 хворих на гемобластози з тривожно-депресивними станами, які під час проведення першого курсу ПХТ не отримували додатково пароксетин, спостерігалось поглиблення іпохондричного настрою, рівня тривоги, соматовегетативних розладів, астенизації як розумової, так і фізичної сфери, діагностований високий ступінь депресії.

Таким чином, у 56% хворих на гемобластози спостерігаються тривожно-депресивні розлади, що супроводжуються різким зниженням якості життя пацієнтів. З метою їх корекції та покращення адаптації до тривалого специфічного лікування доцільно призначати антидепресант пароксетин.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне узагальнення і нове вирішення наукового завдання, що виявляється в розробці методів лікування та профілактики ерозивно-виразкових уражень ГДЗ внаслідок ускладнень цитостатичної терапії у хворих на гемобластози на підставі вивчення патогенетичних механізмів їх розвитку з урахуванням характеру психосоматичних розладів.

1. У 52% хворих на гострі та хронічні гемобластози внаслідок ПХТ виникають ерозивно-виразкові ураження ГДЗ: ерозії шлунка та дванадцятипалої кишки –52,4%, виразка

дванадцятипалої кишки – 35,4%, ерозії шлунка і дванадцятипалої кишки та виразка дванадцятипалої кишки – 12,2%.

2. Максимальний ступінь порушення метаболічних процесів у СОШ і СОДК встановлений у хворих на гемобластози з ерозивно-виразковими ураженнями ГДЗ, асоційованими з НР-інфекцією, який характеризується протеїназно-інгібіторним дисбалансом (підвищенням сумарної протеолітичної активності в 1,5 рази за одночасного зниження концентрації α_1 -ПІ в 1,7 рази), деградацією сіалопротеїнів (зростанням концентрації NANA в сироватці крові та рівня її екскреції із сечею в 1,4 рази) поряд із пригніченням синтезу фукопротеїнів (зменшенням в 2,5 рази вмісту фукози, зв'язаної з білком, і збільшенням в 3,9 рази концентрації фукози, незв'язаної із білком, у сироватці крові та зниженням в 2 рази рівня екскреції фукози із сечею) порівняно з практично здоровими.

3. Ерозивно-виразкові ураження ГДЗ у хворих на гемобластози, які виникли під впливом ПХТ, супроводжуються підвищенням вмісту МСМ в 2,6 рази, ОМБ – в 1,8 рази поряд із зростанням в 2,2 рази концентрації нітритів у сироватці крові, порівняно з практично здоровими, з максимальною вираженістю змін у НР-позитивних пацієнтів.

4. Наявність ерозивно-виразкових уражень ГДЗ у хворих на гемобластози характеризується вираженим цитокіновим дисбалансом з максимальним ступенем змін у НР-позитивних хворих (зростання рівня ІЛ-8 та γ -ІFN в 2,1 і 1,9 рази відповідно на фоні зменшення рівня ІЛ-4 в 1,4 рази у сироватці крові порівняно з нормальними значеннями).

5. Застосування АГБТ у хворих на гемобластози з ерозивно-виразковими ураженнями, асоційованими з НР-інфекцією, сприяє досягненню клініко-ендоскопічної ремісії у 91,3% хворих та ерадикації НР-інфекції у 86,9% хворих, а її комбінація з цитопротектором ребаміпідом підвищує відсоток клініко-ендоскопічної ремісії та ерадикації НР-інфекції до 94,7%, що характеризується зростанням резистентності слизового бар'єра ГДЗ, зменшенням вираженості протеїназно-інгібіторного дисбалансу, рівня метаболічної інтоксикації та активності вільно-радикальних процесів.

6. Призначення ребаміпіду в комплексі з ІПП, в т.ч. у складі АГБТ, сприяє вираженому зниженню деградації сіалопротеїнів та підвищенню продукції фукопротеїнів слизу, усуненню протеїназно-інгібіторного дисбалансу, сприяючи більшому підвищенню захисних властивостей СОШ та СОДК, ніж застосування ІПП як монотерапії.

7. Гострі та хронічні гемобластози супроводжуються значними розладами психоемоційної сфери, які характеризуються клінічно вираженими ознаками тривожно-депресивних станів у 56% хворих. Включення до складу лікувальних комплексів антидепресанту пароксетину в якості супровідної терапії покращує переносимість хворими курсів ПХТ, що виявляється у зниженні

рівня тривожності та ознак депресії, ефективно підвищує якість життя хворих, досягаючи оптимального комплайенсу.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Сучасна тактика ведення хворих на гемобластози повинна включати призначення адекватної супровідної терапії з метою профілактики ерозивно-виразкових уражень СО ГДЗ та корекції зрушень психоемоційного статусу.

2. В якості інформативних діагностичних критеріїв оцінки стану слизового бар'єра ГДЗ у пацієнтів онкогематологічного профілю доцільно застосовувати неінвазивні скринінгові методи визначення концентрації NANA та фукози, зв'язаної та незв'язаної з білком, у сироватці крові, рівня екскреції NANA і фукози з сечею, враховуючи тяжкість хворих за основним захворюванням та його ускладненнями.

3. При виявленні НР-інфекції у хворих на гемобластози з ерозивно-виразковими ураженнями СОШ і СОДК доцільно проводити АГБТ згідно консенсусу Маастрихт III (2005) протягом 10 діб.

4. З метою лікування ерозивно-виразкових уражень ГДЗ у хворих на гемобластози в результаті ускладнень ПХТ показано призначення кислотосупресивної терапії – ІПП (пантопризолу в дозі 40 мг 2 рази на добу перорально 10 днів, потім 40 мг вранці за 50-60 хв. до їжі до 28 днів) одночасно з цитопротекторним засобом ребаміпідом по 100 мг 3 рази на добу за 30 хв. до вживання їжі протягом 28 днів. З превентивною метою ребаміпід слід призначати в динаміці ПХТ на фоні антисекреторної терапії ІПП за вищезазначеними режимами.

5. За наявності у хворих на гемобластози тривожно-депресивних розладів психоемоційної сфери доцільно до складу лікувальних комплексів включати антидепресант з групи СІЗЗС пароксетин у дозі 20 мг 1 раз на добу, для пацієнтів похилого віку рекомендується знизити дозу препарату до 10 мг на добу вранці; курс лікування 28 днів.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Скрипник І.М. Сучасні підходи до оцінки психофізіологічного стану здоров'я та життя онкогематологічних хворих. Роль та місце антидепресантів у комплексному лікуванні / І.М. Скрипник, Г.С. Маслова // Крымский терапевт. журнал. – 2008. – Т. 1, № 1.– С. 92-95 (Особисто здобувачем виконано огляд літературних джерел, набір клінічного матеріалу, проведений аналіз тестування психоемоційного стану пацієнтів і написання статті).

2. Скрыпник И.Н Спазмолитическая терапия в клинике внутренних болезней: роль и место неселективных миогенных спазмолитиков / И.Н. Скрыпник, А.С. Маслова // Укр. терапевт. журнал. – 2008. – № 2.– С. 92-98 (Особисто здобувачем виконано огляд літературних джерел і написання статті).

3. Маслова Г.С. Патогенетичні механізми розвитку ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони у хворих на гострі гемобластози / Г.С. Маслова // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2009. – Т. 9, вип. 3. – С. 159-162.

4. Маслова Г.С. Оцінка тривожно-депресивних розладів у хворих на гемобластози та сучасні підходи до корекції / Г.С. Маслова // Світ медицини та біології. – 2009. – №3.– С.191-195.

5. Скрипник І.М. Морфофункціональний стан органів системи травлення при онкогематологічних захворюваннях / І.М. Скрипник, Г.С. Маслова // Гастроентерологія: Міжвід. зб. – 2007. – Вип. 38. – С. 127-134 (Особисто здобувачем виконано огляд літературних джерел, підготовку статті до друку).

6. Скрипник І.М. Роль та місце антисекреторної терапії у лікуванні та профілактиці ерозивно-виразкових уражень шлунково-кишкового тракту у хворих гемобластозами / І.М. Скрипник, Г.С. Маслова // Гастроентерологія: Міжвід. зб. – 2009 – Вип. 43. – С. 153-160 (Особисто здобувачем проведений огляд літературних джерел, набір клінічного матеріалу, визначення вмісту NANA та фукози у сироватці крові і сечі, аналіз і узагальнення результатів).

7. Скрипник І.М. Профілактика ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони як важлива складова комплексної супровідної терапії хворих на гемобластози / І.М. Скрипник, Г.С. Маслова // Новости медицины и фармации: гастроентерологія. – 2008. – № 239. – С.42-44 (Особисто здобувачем виконано обстеження хворих, проведені біохімічні дослідження показників резистентності слизового бар'єра гастродуоденальної зони, проаналізовані результати дослідження).

8. Скрипник И.Н. Роль и место неселективных миогенных спазмолитиков в современной терапии заболеваний внутренних органов / И.Н. Скрипник, А.С. Маслова // Здоров'я України. – 2008. – №6. – С. 42-43 (Особисто здобувачем проведений огляд літературних джерел, обстеження хворих, написання статті).

9. Патент на корисну модель 314135 Україна, МПК (2006) А 61К 36/00. Спосіб лікування ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони у хворих на гемобластози в результаті ускладнень поліхіміотерапії / Скрипник І.М., Маслова Г.С.; заявники і патентовласники Скрипник І.М., Маслова Г.С. – № u 2008 03651; заявл. 21.03.2008; опубл. 25.07.2008, Бюл. №14 (Особисто здобувачем виконано аналіз прототипів, написання патенту).

10. Маслова Г.С. Оптимізація лікування ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони у хворих на гемобластози / Г.С. Маслова // Щорічні терапевтичні читання: теоретичні та клінічні аспекти діагностики і лікування внутрішніх хвороб: Матер. наук.-практ. конф., 17-18 квітня 2008 р. – Харків, 2008. – С. 117.

11. Маслова Г.С. Психосоматичні розлади у хворих на лейкемії та шляхи їх корекції / Г.С. Маслова // Пріоритетні питання діагностики і терапії внутрішніх хвороб: Матер. наук.-практ. конф., 7 жовтня 2008 р. – Харків, 2008. – С. 90.

12. Маслова Г.С. Профілактика та лікування ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони у хворих на лейкемії / Г.С. Маслова // Вклад молодих вчених в розвиток медичної науки і практики: Матер. наук.-практ. конф., 30 жовтня 2008 р. – Харків, 2008. – С. 85.

13. Маслова А.С. Эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны у больных лейкоемиями: патогенез и лечение / А.С. Маслова // Щорічні терапевтичні читання: сучасна терапія і її узагальнююча роль в клініці внутрішніх хвороб: Матер. наук.-практ. конф., 9-10 квітня 2009 р. – Харків, 2009. – С. 133.

14. Маслова Г.С. Методи оцінки стану гастродуоденальної зони та їх місце в прогнозуванні ускладнень поліхіміотерапії у хворих на лейкемії / Г.С. Маслова // Матер. XIII Міжнар. мед. конгресу студентів та молодих вчених (27-29 квітня 2009 року, Тернопіль). – С. 25.

15. Маслова Г.С. Протикислотні засоби в лікуванні гастродуоденальних ускладнень цитостатичної терапії у хворих на гострі лейкемії / Г.С. Маслова // Актуальні питання клінічної медицини: Матер.наук.-практ. конф., 12 червня 2009 р. – Полтава, 2009. – С. 56-57.

16. Skrypnyk I. Erosive and ulcerative lesions of gastroduodenal zone in patients with leukemias: role of Helicobacter pylori / I. Skrypnyk, G. Maslova // Helicobacter. – 2009. –Vol. 14, №4. – P. 338 (Особисто здобувачем виконано клінічне обстеження хворих, проведений аналіз і узагальнення отриманих результатів і написання тез).

АНОТАЦІЯ

Маслова Г.С. Особливості патогенезу, лікування та профілактики ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони у хворих на гемобластози. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. – Донецький національний медичний університет ім. М. Горького МОЗ України, Донецьк, 2009.

Дисертація присвячена вивченню патогенетичних механізмів розвитку ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони у хворих на гемобластози в динаміці проведення поліхіміотерапії та розробці ефективних методів їх лікування та профілактики.

У 52,2% хворих на гемобластози внаслідок цитостатичної терапії виникають ерозивно-виразкові ураження гастродуоденальної зони. Встановлений системний характер змін метаболічних процесів у хворих на гемобластози з ерозивно-виразковими ураженнями гастродуоденальної зони з максимальним ступенем змін за умов асоціації з *Helicobacter pylori*. Доведена доцільність призначення пантопразолу, в т. ч. у складі антигелікобактерної терапії,

ребаміпіду і пароксетину в якості супровідної терапії з метою лікування і профілактики ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони, покращення переносимості хіміотерапії та підвищення якості життя.

Ключові слова: ерозивно-виразкові ураження, гастродуоденальна зона, гемобластози, патогенез, лікування, профілактика.

АННОТАЦІЯ

Маслова А.С. Особенности патогенеза, лечения и профилактики эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны у больных гемобластозами. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – внутренние болезни. – Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького МЗ Украины, Донецк, 2009.

Диссертация посвящена изучению патогенетических механизмов развития эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны у больных гемобластозами в динамике проведения полихимиотерапии и разработке эффективных методов их лечения и профилактики.

У 52,2% больных острыми и хроническими гемобластозами вследствие проведения цитостатической терапии развиваются эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны: эрозии слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (52,4%), язва двенадцатиперстной кишки (35,4%), эрозии слизистой оболочки желудка, двенадцатиперстной кишки и язва двенадцатиперстной кишки (12,2%). У больных онкогематологического профиля эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны в 51,2% случаев ассоциируются с инфицированием *Helicobacter pylori* (НР).

Показана целесообразность использования неинвазивных скрининговых методов оценки состояния слизистого барьера гастродуоденальной зоны у больных с гемобластозами с эрозивно-язвенными поражениями слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки в качестве информативных диагностических критериев, учитывая тяжесть состояния и возможные осложнения основного заболевания.

Эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, возникшие у больных острыми и хроническими гемобластозами на фоне полихимиотерапии, сопровождаются деградацией сиалопротеинов, снижением продукции фукопротеинов, активацией системы протеолиза при одновременном снижении α_1 -протеиназного ингибитора, что создает предпосылки для язвообразования. Наиболее выраженное снижение резистентности слизистого барьера гастродуоденальной зоны и протеиназно-ингибиторный дисбаланс наблюдаются при условии ассоциации воспалительно-деструктивных процессов слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки с НР.

Острые и хронические гемобластозы с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны характеризуются активацией свободно-радикального окисления, что приводит к системной дисрегуляции метаболических процессов и усилению метаболической интоксикации с максимальной выраженностью нарушений у НР-позитивных больных: повышение содержания молекул средней массы в 2,6 раза, окислительно-модифицированных белков – в 1,8 раза наряду с увеличением в 2,2 раза концентрации нитритов в сыворотке крови по сравнению с практически здоровыми.

У больных гемобластозами в дебюте заболевания наблюдается дисбаланс цитокинового профиля, который проявляется повышением в крови уровня интерлейкина-8 и γ -интерферона на фоне снижения концентрации интерлейкина-4 с максимальной степенью выраженности при наличии эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны, ассоциированных с НР-инфекцией.

Доказана целесообразность проведения антихеликобактерной терапии у НР-позитивных больных гемобластозами с целью лечения эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны, которые развились в результате проведения полихимиотерапии. При применении антихеликобактерной терапии установлено достижение клинико-эндоскопической ремиссии у 91,3% больных и эрадикации НР-инфекции – у 86,9% больных.

Обосновано назначение ингибитора протонной помпы (пантопразола) и цитопротектора (ребамипида) для лечения и профилактики эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны. Назначение ребамипида в комбинации с антихеликобактерной терапией НР-позитивным больным способствует достижению клинико-эндоскопической ремиссии и эрадикации НР у 94,7% больных, что характеризуется увеличением резистентности слизистого барьера гастродуоденальной зоны, уменьшением выраженности протеиназно-ингибиторного дисбаланса, уровня метаболической интоксикации и процессов свободно-радикального окисления.

У 88 (56%) больных онкогематологического профиля выявлены тревожно-депрессивные расстройства. Включение в лечебные комплексы в качестве сопроводительной терапии антидепрессанта группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (пароксетина) улучшает переносимость больными полихимиотерапии, что проявляется в снижении уровня тревожности и признаков депрессии, улучшает их качество жизни.

Таким образом, современная тактика ведения больных гемобластозами должна включать назначение адекватной сопроводительной терапии с целью профилактики эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны и коррекции нарушений психоэмоционального статуса.

Ключевые слова: эрозивно-язвенные поражения, гастродуоденальная зона, гемобластозы, патогенез, лечение, профилактика.

SUMMARY

Maslova G.S. Features of the pathogenesis, treatment and prevention of erosive-ulcerous lesions of gastroduodenal zone in patients with haemoblastosis. –Manuscript.

Thesis for degree of Candidate of Medical Sciences, speciality 14.01.02 - Internal Diseases. – Donetsk National Medical University named after M.Gorky Ukrainian Ministry of Public Health, Donetsk, 2009.

The thesis is devoted to study pathogenetic mechanisms of erosive-ulcerous lesions of gastroduodenal zone in patients with haemoblastosis in dynamics of polychemical therapy and to develop effective methods of treatment and prevention. In 52.2% of cases patients with haemoblastosis due to cytostatic therapy have erosive-ulcerative lesions of gastroduodenal zone. Systems changes in metabolism in patients with haemoblastosis with erosive-ulcerative lesions of the gastroduodenal zone, with the maximum degree of changes in case of association with *Helicobacter pylori* infection have been ascertained.

The feasibility of appointment of antihelicobacter therapy, pantoprazole, rebamipide and paroxetine as a supporting therapy for the treatment and prevention of erosive-ulcerous lesions of the gastroduodenal zone, improving chemotherapy tolerability and quality of life has been proven.

Keywords: erosive-ulcerative lesions, gastroduodenal zone, haemoblastosis, pathogenesis, treatment, prevention.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГБТ – антигелікобактерна терапія

ГДЗ – гастродуоденальна зона

ГЛЛ – гострий лімфобластний лейкоз

ГМЛ – гострий мієлобластний лейкоз

ІПП – інгібітори протонної помпи

ММ – множинна мієлома

МСМ – молекули середньої маси

ОМБ – окислювальна модифікація білка

ПХТ – полі хіміотерапія

СІЗЗС – селективні інгібітори зворотного захвату серотоніну

СО – слизова оболонка

СОДК – слизова оболонка дванадцятипалої кишки

СОШ – слизова оболонка шлунка

СП – справжня поліцитемія

ХЛЛ – хронічний лімфобластний лейкоз

ХМЛ – хронічний мієлобластний лейкоз

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

НР – *Helicobacter pylori*

ІЛ – інтерлейкін

NANA – N-ацетилнейрамінова кислота

α_1 -PII – α_1 -протеїназний інгібітор

γ -IFN – γ -інтерферон