

ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. М.І. ПИРОГОВА
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

КАПІТУН АЛЛИ ГРИГОРІВНИ

УДК: 616.33-002:615.243:612.08

ДИСЕРТАЦІЯ
РОЛЬ АНТИАГРЕГАНТНОЇ ТЕРАПІЇ АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЮ
КИСЛОТОЮ У ВИНИКНЕННІ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ ТА
МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА В УМОВАХ
ІНФІКУВАННЯ ГЕЛІКОБАКТЕРНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ ТА ЛІКУВАННЯ
ІНГІБІТОРАМИ ПРОТОНОВОЇ ПОМПИ
(КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

Галузь знань 22 – «Охорона здоров'я»

Спеціальність – «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Капітун А. Г.

Науковий керівник: Палій Ірина Гордіївна, доктор медичних наук, професор

Вінниця – 2025

АНОТАЦІЯ

Канітун А.Г. Роль антиагрегантної терапії ацетилсаліциловою кислотою у виникненні клінічних проявів та морфологічних змін слизової оболонки шлунка в умовах інфікування гелікобактерною інфекцією та лікування інгібіторами протонної помпи (клініко-експериментальне дослідження). – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD) в галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 «Медицина» – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Міністерство охорони здоров'я України, Вінниця, 2025.

Ацетилсаліцилова кислота (АСК) займає особливе місце серед класу нестероїдних протизапальних засобів (НПЗП). На даний час вона найчастіше застосовується як антитромбоцитарний засіб, незважаючи на те, що входить до класу НПЗП [42].

Ацетилсаліцилова кислота широко застосовується як для первинної профілактики при високому ризику атеротромботичних ускладнень, так і при їх вторинній профілактиці. Багаточисельні плацебо-контрольовані дослідження доводять ефективність застосування АСК при таких станах у хворих зі стабільною стенокардією, периферичним атеросклерозом, ішемічним інсультом, гострим коронарним синдромом. Крім того, у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, атеросклерозом периферичних артерій нижніх кінцівок та цукровим діабетом АСК застосовують для профілактики серцево-судинних ускладнень [42].

Зростання застосування АСК не стільки для лікування болю та запалення, а в якості антиагрегантної терапії призводить до посилення шкідливих впливів цього препарату на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту і, як результат, до збільшення кількості гастропатій.

У дисертаційній роботі вивчено вплив антиагрегантної дози ацетилсаліцилової кислоти на клінічні прояви та морфологічні зміни слизової

оболонки шлунка в умовах інфікування *Helicobacter pylori* та лікування інгібіторами протонної помпи.

За допомогою платформи Microsoft Forms вивчалась поширеність диспепсії серед таких груп дорослого населення, як вітчизняні студенти та лікарі загальної практики – сімейної медицини (ЗПСМ), а також серед студентів-іноземців. Серед студентів Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова та лікарів ЗПСМ проведено опитування для оцінки симптомів диспепсії. В опитуванні взяв участь 301 респондент віком 18–65 років. З них 168 (55,8%) – вітчизняні студенти 1–6 курсу навчання, 69 (22,9%) – лікарі ЗПСМ, 64 (21,3%) – іноземні студенти 5–6 курсу навчання.

У вказаних групах за допомогою непараметричного методу Спірмена вивчались кореляційні зв'язки між появою симптомів диспепсії та показниками, що досліджувались. В результаті вивчення нами не було встановлено зв'язку між виникненням симптомів диспепсії і гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) та такими показниками, як індекс маси тіла (ІМТ) і вік ($p > 0,05$).

Кореляційний зв'язок між дозами спожитого алкоголю та виникненням симптомів диспепсії і ГЕРХ був присутній ($p < 0,01$) тільки в групі студентів-іноземців ($p = 0,308$). Для інших груп респондентів такий зв'язок не був виявлений ($p > 0,05$): у вітчизняних студентів значення p дорівнювало 0,059, а у лікарів ЗПСМ – 0,002.

В той же час ми виявили в усіх трьох групах кореляційний зв'язок між появою симптомів диспепсії і ГЕРХ та наявністю захворювань ШКТ у респондентів в анамнезі: в групі вітчизняних студентів коефіцієнт рангів Спірмена склав 0,36; в групі іноземних студентів – 0,36; в групі сімейних лікарів – 0,43 ($p < 0,01$).

Крім того, визначений взаємозв'язок між вживанням лікарських препаратів та появою симптомів диспепсії і ГЕРХ в групах вітчизняних студентів та студентів-іноземців ($p < 0,01$): коефіцієнт рангів Спірмена склав 0,2 та 0,42 відповідно. У той же час такий взаємозв'язок був відсутній в групі сімейних лікарів ($p > 0,05$): коефіцієнт рангів Спірмена склав 0,43.

У пацієнтів з патологією серцево-судинної системи вивчений вплив прийому АСК на розвиток диспептичних проявів. Для цього був застосований опитувальник GSRS: на базі КНП «ЦПМСД №2 м. Вінниці» проанкетовано 157 хворих (84 чоловіки та 73 жінки), які з приводу захворювань серцево-судинної системи щоденно вживали 75 мг АСК.

Нами встановлено, що виникнення шлунково-кишкових розладів знаходиться у прямій залежності від тривалості прийому препаратів АСК. Достовірно доведено, що диспептичний синдром наявний у тих пацієнтів, що приймали препарати ацетилсаліцилової кислоти від 6 місяців до 1 року та більше 1 року в порівнянні з тими, які приймали АСК до 1 місяця та від 1 місяця до 6 місяців ($p < 0,05$). У той же час, по діарейному, констипаційному, рефлюксному та синдромах абдомінального болю таких відмінностей не виявлено.

Для подальшого аналізу пацієнтів розподілено на три групи, оскільки частина з них застосовували інгібітори протонної помпи з метою гастропротекції. Групи були сформовані залежно від наявності або відсутності гастропротекції з використанням ІПП. Ми виявили, що поява шлунково-кишкових розладів має пряму залежність від тривалості прийому АСК. Ми достовірно встановили, що диспептичний синдром має місце у хворих, які приймають препарати АСК від 6 місяців до 1 року та більше 1 року порівняно з тими, хто вживав АСК до 1 місяця та від 1 до 6 місяців ($p < 0,05$). Водночас такі відмінності не виявлені ($p > 0,05$) стосовно діарейного констипаційного, рефлюксного синдромів та синдрому абдомінального болю.

До першої групи увійшли 96 осіб, які не приймали ІПП (гастропротекція відсутня); 32 пацієнти, у яких гастропротекція проводилась із застосуванням омепразолу, склали другу групу; третя група – 29 хворих, які застосовували для гастропротекції пантопразол. Порівняння між першою та другою групами (прийом АСК та АСК+ІПП (омепразол)) на наявність диспептичного синдрому встановило, що кількість осіб з такими симптомами достовірно зменшилась в другій групі (прийом АСК+ІПП (омепразол)): 48,5 % проти 39,4 % ($p < 0,05$). В результаті порівняння між першою та третьою групами (прийом АСК та АСК+ІПП

(пантопразол)) на наявність диспептичного синдрому виявлено, що при застосуванні пантопразолу в якості гастропротекції кількість пацієнтів з такими симптомами достовірно зменшилась: 48,5 % проти 12,1 % ($p < 0,05$). При порівнянні другої (прийом АСК+ІПП (омепразол)) та третьої (прийом АСК+ІПП (пантопразол)) групи пацієнтів на наявність диспептичного синдрому встановлено вірогідно кращий гастропротективний ефект пантопразолу порівняно з омепразолом: кількість хворих з проявами диспептичного синдрому при застосуванні пантопразолу достовірно зменшилась – 12,1 % проти 39,4 % ($p < 0,05$). Що стосується синдрому абдомінального болю, то порівняння між першою (прийом АСК) та другою (прийом АСК+ІПП (омепразол)) групами довело, що застосування омепразолу достовірно зменшило кількість пацієнтів з наявністю таких симптомів: 48,4 % проти 32,3 % ($p < 0,05$). Порівняння між першою (прийом АСК) та третьою (прийом АСК+ІПП (пантопразол)) групами на наявність синдрому абдомінального болю визначило, що застосування пантопразолу також достовірно зменшує кількість осіб з такими симптомами: 48,4 % проти 19,3% ($p < 0,05$). Вірогідно кращий гастропротективний ефект пантопразолу порівняно з омепразолом був встановлений при порівнянні синдрому абдомінального болю між другою (прийом АСК+ІПП (омепразол)) та третьою (прийом АСК+ІПП (пантопразол)) групами хворих за допомогою опитувальника GSRS: кількість осіб з синдромом абдомінального болю зменшилась на 19,3 % та 32,3 % відповідно ($p < 0,05$). Що стосується наявності рефлюксного синдрому, то порівняння між першою (прийом АСК) та другою (прийом АСК+ІПП (омепразол)) групами довело, що кількість осіб з такими симптомами достовірно зменшилась в результаті прийому омепразолу: 43,3 % проти 3,3 % ($p < 0,05$). Таке ж порівняння між першою (прийом АСК) та третьою (прийом АСК+ІПП (пантопразол)) групами хворих виявило, що застосування пантопразолу достовірно зменшує кількість пацієнтів з рефлюксним синдромом: 43,3 % проти 20 % ($p < 0,05$). Вірогідно кращий гастропротективний ефект пантопразолу порівняно з омепразолом встановлений при порівнянні наявності рефлюксного синдрому в другій (прийом АСК+ІПП (омепразол)) та третій (прийом АСК+ІПП (пантопразол)) групах осіб: кількість

хворих з проявами рефлюксу зменшилась до 20 % та 3,3 % відповідно ($p < 0,05$). Потрібно зауважити, що застосування омепразолу та пантопразолу не вплинуло на зменшення констипаційного та діарейного синдромів: між групами пацієнтів достовірних відмінностей не знайдено ($p > 0,05$).

Проведено визначення рівня пепсиногену I у 82 хворих із патологією ССС, які звернулись на кафедру внутрішньої та сімейної медицини ВНМУ ім. М.І. Пирогова вперше за медичною допомогою з приводу патології ШКТ. Визначення рівня пепсиногену I нашим пацієнтам проводилось в Товаристві з обмеженою відповідальністю «Діагностичний центр Меділабс» м. Вінниця.

Кореляційний зв'язок між рівнем пепсиногену I, інфікованістю Н.р. та прийомом пантопразолу у хворих із патологією ССС, які приймали АСК в дозі 75мг вивчався шляхом розрахунків коефіцієнтів лінійної парної кореляції.

Вибір оптимального порогового значення пепсиногену I для оцінки можливого пошкоджуючого впливу Н.р. на слизову оболонку шлунка у хворих із патологією ССС, які отримували АСК в дозі 75 мг, проводився шляхом аналізу ROC-кривих (Receiver Operator Characteristic) за результатами аналізу рівнів пепсиногену I у Н.р.- інфікованих та Н.р. не інфікованих пацієнтів.

Для встановлення протективної дії пантопразолу на слизову оболонку шлунка у хворих із патологією ССС, які отримували АСК в дозі 75 мг, проводився аналіз ROC-кривих за результатами порівняння рівнів пепсиногену I у Н.р.- інфікованих та Н.р. не інфікованих пацієнтів, які на момент обстеження приймали пантопразол в дозі 40 мг на добу не менше 1 місяця.

Проведене нами дослідження визначення рівня пепсиногену I дало можливість оцінити вплив на слизову оболонку шлунка АСК в дозі 75 мг у хворих із патологією ССС в залежності від Н.р. статусу та прийому пантопразолу. Отримані нами дані підтверджують, що інфікування Н.р. у хворих із патологією ССС, які отримують препарати АСК, є додатковим фактором ризику деструктивних змін слизової оболонки шлунка. В нашій науковій роботі встановлено, що такою точкою відсічення є рівень пепсиногену I $> 125,4 \text{ мкг/л}$ (чутливість 77,3%, специфічність 95,0%).

Під час вивчення протективної дії пантопразолу на слизову оболонку шлунка у хворих із патологією ССС, які отримували АСК в дозі 75 мг і були інфіковані Н.р., нами встановлено, що прийом пантопразолу призводить до достовірного ($p < 0,003$) зменшення рівня пепсиногену I у Н.р.- інфікованих пацієнтів, що отримували АСК в дозі 75 мг.

Наступним етапом було експериментальне дослідження, за допомогою якого вивчено морфологічні особливості ураження слизової оболонки шлунка у білих нелінійних щурів-самців при використанні антиагрегантів (АСК, клопідогрелю та їх комбінацій) і пантопразолу в еквіваленті людських доз. Дослідження виконувалось на кафедрі патологічної анатомії, судової медицини та права ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Досліди проведені на 77 білих нелінійних щурах-самцях середньою масою 150-180 г. В залежності від мети дослідження тварини були розділені на 7 груп. 5 тварин склали контрольну групу, а решта 72 тварини були розподілені на 6 груп.

Експериментальна частина дослідження демонструє особливості патоморфологічних змін при ерозивному ураженні слизової оболонки шлунка, що характеризуються порушенням секреції муцинів поверхневого та фовеолярного епітелію, відсутністю або невеликою зоною фібриноїдного некрозу, інфільтрацією власної пластинки слизової оболонки мононуклеарами та нейтрофільними лейкоцитами. Гістохімічні дані, які ми отримали, свідчать про те, що застосування АСК, клопідогрелю та їх комбінації без призначення супутнього пантопразолу значно знижувало синтез нейтральних глікопротеїнів і збільшувало синтез кислих глікопротеїнів.

Загальноприйняті формули використані при статистичній обробці отриманих результатів: середньоарифметична та стандартна похибка середньоарифметичної. Розрахунок статистичної вірогідності різниці між двома вибірками середньої арифметичної та її стандартної похибки виконувався за допомогою t-критерію Ст'юдента з використанням спеціальних таблиць. Метод χ^2 використовувався з метою оцінювання впливу різних факторів на виникнення

симптомів диспепсії та ГЕРХ, а кореляційний аналіз проводився непараметричним методом Спірмена.

Оцінка похибок можливих порогових значень визначалась методом аналізу ROC-кривих. Використання аналізу кривої ROC охоплює оцінку дискримінаційної здатності нового діагностичного тесту, визначення оптимального порогового значення, що максимізує чутливість і специфічність, оцінку прогностичної цінності конкретного біомаркера, а також аналіз багатofакторних показників ризику на основі декількох змінних або факторів ризику [4].

Обробка отриманих результатів проводилась за допомогою ліцензованого комп'ютерного програмного забезпечення Windows 10 Pro (ідентифікатор пристрою 68DF4479-419C-448A-AE5C-8E02B19510A3; код продукту 00330-50007-01876-AA0EM), Microsoft Office 2007 Word, Excel (код продукту 89388-714-8535007-65623) та комп'ютерної програми MedCalc®Software bvba.

Наукова новизна дослідження: вперше вивчено поширеність диспепсії серед дорослого населення Вінницького регіону за допомогою опитувальника FSSG. Вперше вивчено вплив ацетилсаліцилової кислоти на розвиток диспептичних проявів у пацієнтів з патологією серцево-судинної системи за допомогою опитувальника GSRS. Проведено оцінку гастропротективного впливу пантопразолу у хворих, що приймають АСК за допомогою опитувальника GSRS. Вперше вивчено морфологічні особливості ураження слизової оболонки шлунка у експериментальних тварин при використанні антиагрегантів та пантопразолу в еквіваленті людських доз. У хворих із патологією CCC вперше вивчено вплив АСК в дозі 75 мг на рівень пепсиногену I в залежності від Н.р. статусу та прийому пантопразолу. Згідно результатів аналізу відповідей на питання опитувальника FSSG, частота виявлення симптомів диспепсії, серед лікарів та вітчизняних студентів склала від 15,9 % до 21,4 % відповідно.

Висновки: Наявність в анамнезі перенесених захворювань ШКТ виявилась незалежним фактором впливу ($p < 0,01$) на виникнення симптомів диспепсії серед вітчизняних студентів та лікарів ЗПСМ. Прийом медикаментів мав вплив на виникнення симптомів диспепсії у групі вітчизняних студентів ($p < 0,05$). Тривале

застосування АСК збільшує ймовірність виникнення у хворих шлунково-кишкових розладів, зокрема синдрому диспепсії ($p < 0,05$).

1. Прояви диспептичного та рефлюксного синдромів, а також синдрому абдомінального болю зменшуються при одночасному застосуванні АСК та ІПП. Застосування препарату з групи ІПП пантопразолу є вірогідно більш ефективним, ніж омепразолу ($p < 0,05$). Наявність Н.р. у хворих, які отримують АСК в малих дозах (75 мг) більше 6 місяців, є фактором ризику деструкції слизової оболонки шлунка, що відображається достовірно підвищеним ($p < 0,003$) рівнем пепсиногену І у Н.р. інфікованих. Прийом пантопразолу не змінює рівень пепсиногену І у Н.р.-негативних пацієнтів, що приймають АСК в дозі 75 мг. Прийом пантопразолу достовірно зменшує ($p < 0,04$) рівень пепсиногену І у Н.р.-інфікованих пацієнтів, які отримують АСК в малих дозах (75 мг), що свідчить про протективну дію препарату на слизову оболонку шлунка. Однією з головних морфологічних ознак гастропатії при застосуванні АСК є утворення мікроерозій, які не завжди виявляються при макроскопічному дослідженні СОШ. Додавання пантопразолу сприяє попередженню некротичного ураження СОШ АСК.

Ключові слова: ацетилсаліцилова кислота, *Helicobacter pylori*, інгібітори протонної помпи, пантопразол, гіпертонічна хвороба, атрофія, функціональна диспепсія, щурі, фактори ризику, слизова оболонка, ендотелій, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, морфологічні зміни.

SUMMARY

Kapitun A.G. The role of antiplatelet therapy with acetylsalicylic acid (ASA) in clinical manifestations and morphological changes in the gastric mucosa in conditions of *Helicobacter* infection and treatment with proton pump inhibitors (clinical-experimental study). – Qualification of scientific work in the form of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy (PhD) in the field of knowledge 22 "Health Care", specialty 222 "Medicine" - National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsya, 2025.

Acetylsalicylic acid occupies a special place among the class of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Currently, it is most often used as an antiplatelet agent, despite being part of the NSAIDs.

ASA is widely used both for primary and secondary prevention prevention at high risk of atherothrombotic complications. Numerous placebo-controlled studies prove the effectiveness of ASA in such conditions in patients with stable angina, peripheral atherosclerosis, ischemic stroke, acute coronary syndrome. In addition, in patients with arterial hypertension, atherosclerosis of the peripheral arteries of the lower extremities and diabetes mellitus, acetylsalicylic acid is used to prevent cardiovascular complications. The presence of several risk factors (for example, smoking, arterial hypertension, hypercholesterolemia, diabetes mellitus) in patients over 50 years of age also requires the appointment of ASA for primary prevention.

The increasing use of ASA not so much for the treatment of pain and inflammation, but as antiplatelet therapy leads to an increase in the harmful effects of this drug on the mucous membrane of the gastrointestinal tract and, as a result, to an increase in the number of gastropathies.

The dissertation examined the effect of an antiplatelet dose of ASA on clinical manifestations and morphological changes in the gastric mucosa under conditions of *Helicobacter pylori* infection and treatment with proton pump inhibitors.

Using the Microsoft Forms platform, the prevalence of dyspepsia was studied among various groups of the adult population, including domestic students and general

practitioners in family medicine (GPFM), as well as foreign students. A survey was conducted with students from Vinnytsia National Medical University named after M.I. Pirogov and GP-SM doctors to assess dyspepsia symptoms. In total, 301 respondents aged 18 to 65 years participated in the survey. Among these, 168 (55.8%) were domestic students in their 1st to 6th years of study, 69 (22.9%) were GPFM doctors, and 64 (21.3%) were foreign students in their 5th to 6th years of study.

In the indicated groups, using the nonparametric Spearman method, correlations between the occurrence of dyspeptic symptoms and the parameters studied were studied. As a result of our study, no relationship was established between the occurrence of dyspeptic symptoms and GERD and such parameters as BMI and age ($p > 0.05$).

The correlation between the doses of alcohol consumed and the occurrence of symptoms of dyspepsia and GERD was established ($p < 0.01$) only in the group of foreign students ($\rho = 0.308$). In other groups of respondents, such a relationship was not observed ($p > 0.05$): for domestic students, the ρ value was 0.059, and for ENT doctors, it was 0.002.

At the same time, we found in all three groups a correlation between the appearance of symptoms of dyspepsia and GERD and the presence of gastrointestinal diseases in the respondents' history: in the group of domestic students, the Spearman rank coefficient was 0.36; in the group of foreign students - 0.36; in the group of family doctors - 0.43 ($p < 0.01$).

In addition, a relationship was identified between the use of medications and the appearance of symptoms of dyspepsia and GERD in the groups of domestic and foreign students ($p < 0.01$): Spearman's rank coefficient was 0.2 and 0.42, respectively. At the same time, such a relationship was absent in the group of family doctors ($p > 0.05$): Spearman's rank coefficient was 0.43.

In patients with cardiovascular system pathology, the effect of taking acetylsalicylic acid on the development of dyspeptic manifestations was studied. For this purpose, the GSRS questionnaire was used: 157 patients (84 men and 73 women) who took 75 mg of ASA daily for cardiovascular system diseases were surveyed at the Primary Health Care Center № 2 in Vinnytsia.

We have established that the occurrence of gastrointestinal disorders is directly dependent on the duration of taking ASA drugs. It has been reliably proven that dyspeptic syndrome is present in those patients who took acetylsalicylic acid drugs from 6 months to 1 year and more than 1 year compared to those who took ASA up to 1 month and from 1 month to 6 months ($p < 0.05$). At the same time, no such differences were found for diarrhea, constipation, reflux and abdominal pain syndromes.

For further analysis, patients were divided into three groups, as some of them were using proton pump inhibitors for gastroprotection. The groups were formed depending on the presence or absence of gastroprotection with the use of PPIs.

The first group included 96 people who did not take PPIs (no gastroprotection); 32 patients in whom gastroprotection was performed using omeprazole made up the second group; the third group included 29 patients who used pantoprazole for gastroprotection. Comparison between the first and second groups (taking ASA and ASA+PPI (omeprazole)) for the presence of dyspeptic syndrome found that the number of people with such symptoms significantly decreased in the second group (taking ASA+PPI (omeprazole)): 48.5% versus 39.4% ($p < 0.05$). As a result of the comparison between the first and third groups (taking ASA and ASA+PPI (pantoprazole)) for the presence of dyspeptic syndrome, it was found that when using pantoprazole as gastroprotection, the number of patients with such symptoms significantly decreased: 48.5% versus 12.1% ($p < 0.05$). When comparing the second (taking ASA+PPI (omeprazole)) and the third (taking ASA+PPI (pantoprazole)) groups of patients for the presence of dyspeptic syndrome, a significantly better gastroprotective effect of pantoprazole compared to omeprazole was established: the number of patients with manifestations of dyspeptic syndrome when using pantoprazole significantly decreased - 12.1% versus 39.4% ($p < 0.05$). As for abdominal pain syndrome, the comparison between the first (ASA) and the second (ASA + PPI (omeprazole)) groups showed that the use of omeprazole significantly reduced the number of patients with the following symptoms: 48.4% vs. 32.3% ($p < 0.05$). The comparison between the first (ASA) and the third (ASA + PPI (pantoprazole)) groups for the presence of abdominal pain syndrome determined that the use of pantoprazole also significantly reduced the number of people with the

following symptoms: 48.4% vs. 19.3% ($p < 0.05$). A significantly better gastroprotective effect of pantoprazole compared to omeprazole was established when comparing abdominal pain syndrome between the second (taking ASA+PPI (omeprazole)) and third (taking ASA+PPI (pantoprazole)) groups of patients using the GSRS questionnaire: the number of people with abdominal pain syndrome decreased by 19.3% and 32.3%, respectively ($p < 0.05$). As for the presence of reflux syndrome, the comparison between the first (taking ASA) and second (taking ASA+PPI (omeprazole)) groups proved that the number of people with such symptoms significantly decreased as a result of taking omeprazole: 43.3% versus 3.3% ($p < 0.05$). The same comparison between the first (ASA intake) and the third (ASA+PPI (pantoprazole)) groups of patients revealed that the use of pantoprazole significantly reduces the number of patients with reflux syndrome: 43.3% versus 20% ($p < 0.05$). A significantly better gastroprotective effect of pantoprazole compared to omeprazole was established when comparing the presence of reflux syndrome in the second (ASA+PPI (omeprazole)) and third (ASA+PPI (pantoprazole)) groups of individuals: the number of patients with reflux symptoms decreased to 20% and 3.3%, respectively ($p < 0.05$). It should be noted that the use of omeprazole and pantoprazole did not affect the reduction of constipation and diarrhea syndromes: no significant differences were found between the groups of patients ($p > 0.05$).

The level of pepsinogen I was determined in 82 patients with CVD who applied to the Department of Internal and Family Medicine of the National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya for the first time for medical help regarding gastrointestinal pathology. The level of pepsinogen I was determined in our patients at the Limited Liability Company “Diagnostic Center Medilabs” in Vinnytsia.

We studied the correlation between the levels of pepsinogen I, *H. pylori* infection, and pantoprazole intake in patients with cardiovascular pathology who were taking ASA at a dosage of 75 mg by calculating the coefficients of linear pair correlation.

The selection of the optimal threshold value of pepsinogen I for assessing the potential damaging effect of *H. pylori* on the gastric mucosa in patients with cardiovascular pathology who received ASA at a dose of 75 mg was conducted by

analyzing ROC curves (Receiver Operator Characteristic) based on the results of evaluating pepsinogen I levels in H.p.-infected and H.p.-uninfected patients.

To assess the protective effect of pantoprazole on the gastric mucosa in patients with CVD receiving ASA at a dose of 75 mg, we performed an analysis of ROC curves based on the comparison of pepsinogen I levels in H. pylori-infected and non-infected patients who had been taking pantoprazole at a dose of 40 mg per day for at least one month at the time of examination. Our study on the pepsinogen I levels allowed us to evaluate the impact of ASA at a dose of 75 mg on the gastric mucosa of patients with CVD according to their H. pylori status while taking pantoprazole. The data we obtained confirms that H. pylori infection in patients with CVD using ASA is an additional risk factor for destructive changes in the gastric mucosa. In our research, we determined that the cutoff point is a pepsinogen I level $> 125.4 \mu\text{g/l}$ (sensitivity 77.3%, specificity 95.0%). During the study of pantoprazole's protective effect on the gastric mucosa in patients with CVD who received ASA at a dose of 75 mg and were infected with H.p., we found that taking pantoprazole results in a significant ($p < 0.003$) decrease in the level of pepsinogen I among H.p.-infected patients who received ASA at a dose of 75 mg.

The next stage involved an experimental study examining the morphological characteristics of gastric mucosal lesions in male rats of a white non-linear strain, treated with antiplatelet agents (ASA, clopidogrel, and their combinations) and pantoprazole at equivalent human doses. This study was conducted at the Department of Pathological Anatomy, Forensic Medicine and Law of the National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya. The experiments included 77 male rats from the same strain, each averaging 150-180 g. Following the study's objectives, the animals were divided into seven groups. The control group consisted of five animals, while the remaining 72 were distributed across six groups.

The experimental part of the study demonstrates the features of pathomorphological changes in erosive lesions of the gastric mucosa, characterized by impaired secretion of mucins of the superficial and foveolar epithelium, the absence or a small area of fibrinoid necrosis, infiltration of the lamina propria of the mucosa with mononuclear and neutrophilic leukocytes. The histochemical data we obtained indicate that the use of ASA,

clopidogrel and their combination without the appointment of concomitant pantoprazole significantly reduced the synthesis of neutral glycoproteins and increased the synthesis of acidic glycoproteins.

We formulated the goal, objectives, subject and object of the research, developed a research plan, and formed appropriate groups to analyze the results.

Generally accepted formulas were used in the statistical processing of the obtained results: arithmetic mean and standard error of the arithmetic mean. Calculation of the statistical probability of the difference between two samples of the arithmetic mean and its standard error was performed using the Student's t-test using special tables. The χ^2 method was used to assess the influence of various factors on the occurrence of symptoms of dyspepsia and GERD, and correlation analysis was performed using the non-parametric Spearman method.

The estimation of possible error thresholds was conducted using ROC curve analysis. This method involves assessing the discriminatory power of a new diagnostic test, determining the optimal threshold value that maximizes both sensitivity and specificity, evaluating the predictive value of a specific biomarker, and analyzing multivariate risk indicators based on multiple variables or risk factors [4].

The results were processed using licensed Windows 10 Pro computer software (device ID 68DF4479-419C-448A-AE5C-8E02B19510A3; product code 00330-50007-01876-AA0EM), Microsoft office 2007 Word, Excel (product code 89388-714-8535007-65623) and the MedCalc®Software bvba computer program.

The scientific novelty of the study lies in the examination of dyspepsia prevalence among the adult population of the Vinnytsia region using the FSSG questionnaire for the first time. Additionally, this study also assessed the effect of acetylsalicylic acid on the development of dyspeptic symptoms in patients with cardiovascular conditions using the GSRS questionnaire for the first time. The gastroprotective effect of pantoprazole in patients taking ASA was evaluated with the GSRS questionnaire. Furthermore, this research explored the morphological characteristics of gastric mucosal injuries in experimental animals when utilizing antiplatelet agents and pantoprazole in doses equivalent to those given to humans for the first time. Lastly, the level of pepsinogen I on

the gastric mucosa of acetylsalicylic acid at a dose of 75 mg in patients with cardiovascular issues was analyzed for the first time based on H.p. status and the administration of pantoprazole. According to the analysis of responses from the FSSG questionnaire, the frequency of dyspeptic symptoms among doctors and domestic students ranged from 15.9% to 21.4%, respectively.

Conclusions: A history of gastrointestinal diseases is an independent influencing factor ($p<0.01$) regarding the occurrence of dyspeptic symptoms among domestic students and GP. Medication use affected the occurrence of dyspeptic symptoms in the group of domestic students ($p<0.05$). Long-term use of ASA increases the likelihood of gastrointestinal disorders, in particular dyspepsia syndrome ($p<0.05$). Manifestations of dyspeptic and reflux syndromes, as well as abdominal pain syndrome, are reduced with the simultaneous use of acetylsalicylic acid and PPIs. The use of a drug from the PPI group pantoprazole is significantly more effective than omeprazole ($p<0.05$). The presence of H. pylori in patients taking small doses of ASA (75 mg) poses a risk factor for damage to the gastric mucosa, as indicated by a significantly increased ($p<0.003$) level of pepsinogen I in H. pylori-infected patients. Taking pantoprazole does not alter the level of pepsinogen I in H. pylori-negative patients on a dose of 75 mg of ASA. Meanwhile, pantoprazole significantly decreases ($p<0.04$) the level of pepsinogen I in H. pylori-infected patients receiving small doses of ASA (75 mg), demonstrating the drug's protective effect on the gastric mucosa. One of the primary morphological signs of gastropathy from ASA use is the formation of microerosions, which are not always detectable during a macroscopic examination of the gastric mucosa. Additionally, using pantoprazole in combination with ASA and clopidogrel helps prevent necrotic lesions of the gastric mucosa.

Keywords: acetylsalicylic acid, Helicobacter pylori, proton pump inhibitors, pantoprazole, hypertension, atrophy, functional dyspepsia, rats, risk factors, mucosa, endothelium, ischemic heart disease, heart failure, gastroesophageal reflux disease, morphological changes.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Список наукових праць в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Палій І. Г., Заїка С. В., Янковецька А. Г. (2018) Ураження шлунково-кишкового тракту у хворих з патологією серцево-судинної системи, які приймають ацетилсаліцилову кислоту: синдромальна діагностика та можливі шляхи корекції *Сучасна гастроентерологія*, 1 (99). 29-38. (Здобувачу належить: визначення мети дослідження, підбір тематичних пацієнтів, аналіз та інтерпретація даних, підготовка статті до друку).
2. **A.G. Yankovetska**, S.V. Vernyhorodskyi, I.G. Paliy, S.V. Zaika (2021) Morphological changes of the gastric mucosa while using antiaggregants and pantoprazole (an experimental study)_*Wiadomości Lekarskie*, 2, 228-236. (Здобувачу належить: участь у визначенні мети та дизайну дослідження, участь у проведенні експерименту, аналіз та інтерпретація даних, підготовка статті до друку).
3. Палій І.Г., Заїка С.В., Чернова І.В., **Капітун А.Г** (2024) Диспепсія у студентів медичного університету: поширеність симптомів та фактори ризику *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 28 (3), 490-501. (Здобувачу належить: участь у визначенні мети та дизайну дослідження, підбір та опитування пацієнтів, аналіз та інтерпретація даних, підготовка статті до друку).
4. Iryna Paliy, Serhii Zaika, Inna Chernova, **Alla Kapitun**, Maria Shemeta (2025) Dyspepsia in medical university students and general practitioners *Сімейна медицина. Європейські практики*. 1 (111), 48-54. (Здобувачу належить: участь у визначенні мети та дизайну дослідження, підбір та опитування пацієнтів, аналіз та інтерпретація даних, підготовка статті до друку).

**Список наукових праць, які додатково відображають наукові
результати дисертації:**

5. Янковецька А. Г. (2014) Роль та місце опитувальників у первинній діагностиці гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. *Медичний форум*. 3 (03). 233-238. (Здобувачу належить: участь у визначенні мети та дизайну дослідження, аналіз та інтерпретація даних, підготовка до друку).

6. Палій І. Г., Заїка С. В., Янковецька А. Г. (2015) Поширення гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби серед хворих з патологією травлення, провокуючі чинники та ефективність блокаторів H^+/K^+ -АТФази *Сучасна гастроентерологія*. 2 (82). 85-96. (Здобувачу належить: участь у визначенні мети та дизайну дослідження, аналіз та інтерпретація даних, підготовка до друку).

**Список наукових праць, які засвідчують апробацію результатів
дисертації:**

7. Янковецька А. Г. Вплив АСК на розвиток шлунково-кишкових розладів у пацієнтів з патологією серцево-судинної системи. Тези 14 міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених м. Вінниця, 2017 с. 86

8. Янковецька А. Г., Ксенчин О.О. Поширеність GERX та фактори ризику, що впливають на перебіг захворювання у хворих з патологією ШКТ. Матеріали 6 міжнародної наукової конференції січень-грудень 2014, том 11 Чернівці-Київ-Чикаго 15 конгрес СФУЛТ с. 155-156

9. Янковецька А.Г. Поширеність інфекції гелікобактер пілорі серед хворих з патологією серцево-судинної системи, що приймають ацетилсаліцилову кислоту з метою профілактики тромбоемболічних ускладнень, на прикладі пацієнтів КНП ЦПМСД № 2 міста Вінниця. Матеріали 15 наукової конференції студентів та молодих вчених м. Вінниця 2019, с. 473-474

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ЗМІСТ.....	19
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	22
ВСТУП	23
РОЗДІЛ 1. (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПОШИРЕНІСТЬ ДИСПЕПСІЇ, ВЗАЄМОДІЮ ГЕЛІКОБАКТЕРНОЇ ІНФЕКЦІЇ ТА АНТИАГРЕГАНТНОЇ ТЕРАПІЇ ТА ЇХ СИНЕРГІЗМ ВПЛИВУ НА РИЗИК ГАСТРОПАТІЙ.....	34
1.1. Поширеність диспепсії серед дорослого населення	34
1.2. Епідеміологія <i>Helicobacter pylori</i>	36
1.3. Роль <i>Helicobacter pylori</i> у розвитку гастропатій	38
1.4. Антиагрегантна терапія: АСК та її гастротоксичність	41
1.5. Синергізм між інфекцією <i>H. pylori</i> та ацетилсаліциловою кислотою у формуванні гастропатій	44
1.6. Методи профілактики та лікування гастропатій при застосуванні ацетилсаліцилової кислоти	47
1.7. Роль пепсиногену I для оцінки атрофічних процесів у слизовій оболонці шлунка	51
РОЗДІЛ 2. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	53
2.1. Клінічна характеристика хворих	53
2.1.1. Характеристика студентів та лікарів, опитаних з метою вивчення поширеності симптомів диспепсії	53

2.1.2. Характеристика хворих із патологією серцево-судинної системи, що пройшли опитування за допомогою опитувальника GSRS з метою встановлення впливу препаратів АСК на виникнення та вираженість шлунково-кишкових розладів в залежності від прийому ІППІ	54
2.1.3. Характеристика пацієнтів із патологією ССС, що приймали АСК в дозі 75мг, в залежності від Н.р. статусу та прийому пантопразолу, яким проводилось визначення рівня пепсиногену І	56
2.1.4. Характеристика експериментальних тварин, яким проводилось вивчення морфологічних особливостей ураження слизової оболонки шлунка при використанні антиагрегантів та пантопразолу в еквіваленті людських доз	57
2.2. Методи дослідження	59
2.2.1. Характеристика методів, використаних для дослідження поширеності диспепсії	60
2.2.2. Характеристика методик, використаних для дослідження диспептичних проявів у пацієнтів, що приймають АСК	62
2.2.3. Методика вивчення рівня пепсиногену І у пацієнтів, що приймають АСК в дозі 75 мг із патологією ССС в залежності від Н.р. статусу та прийому пантопразолу.....	64
2.2.4. Характеристика методів для вивчення морфологічних особливостей ураження слизової оболонки шлунка у експериментальних тварин при використанні антиагрегантів та пантопразолу в еквіваленті людських доз	65
2.3. Загальна схема протоколу (обстеження та лікування хворих)	66
2.4. Методи статистичного аналізу	66

РОЗДІЛ 3. ПОШИРЕНІСТЬ СИМПТОМІВ ДИСПЕПСІЇ СЕРЕД СТУДЕНТІВ ТА СІМЕЙНИХ ЛІКАРІВ. ОЦІНКА ВПЛИВУ ПРЕПАРАТІВ АСК НА ВИНИКНЕННЯ ШЛУНКОВО-КИШКОВИХ РОЗЛАДІВ У ПАЦІЄНТІВ З ПАТОЛОГІЄЮ ССС	68
3.1. Поширеність симптомів диспепсії серед студентів та лікарів загальної практики-сімейної медицини	68
3.2. Вплив препаратів АСК на виникнення шлунково-кишкових розладів у пацієнтів з патологією ССС та оцінка їх вираженості в залежності від прийому ІПП	83
РОЗДІЛ 4. ПОКАЗНИКИ РІВНЯ ПЕПСИНОГЕНУ І У ПАЦІЄНТІВ, ЩО ПРИЙМАЮТЬ АСК ІЗ ПАТОЛОГІЮ ССС ТА МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕННЯ СО ШЛУНКА У ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН ПРИ ВИКОРИСТАННІ АНТИАГРЕГАНТІВ ТА ПАНТОПРАЗОЛУ В ЕКВІВАЛЕНТІ ЛЮДСЬКИХ ДОЗ	88
4.1. Рівень пепсиногену І у пацієнтів, що приймають АСК в дозі 75мг із патологією ССС в залежності від Н.р. статусу та прийому пантопразолу.....	88
4.2. Морфологічні особливості ураження слизової оболонки шлунка у експериментальних тварин при використанні антиагрегантів та пантопразолу в еквіваленті людських доз	90
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	107
ВИСНОВКИ	114
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	116
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ	117
ДОДАТКИ	135

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

H.p. – *Helicobacter pylori*

АГБТ – антигелікобактеріальна терапія

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ДПК – дванадцятипала кишка

ІПП – інгібітор протонної помпи

HCl – хлористоводнева кислота

АСК – ацетилсаліцилова кислота

НПЗП- нестероїдні протизапальні препарати

ВООЗ - всесвітня організація охорони здоров'я

ЗПСМ - загальна практика сімейна медицина

ЛЗП - лікар загальної практики

СО – слизова оболонка

СОШ – слизова оболонка шлунка

ІХС - ішемічна хвороба серця

СН – серцева недостатність

ГХ – гіпертонічна хвороба

ССС – серцево-судинна система

FSSG – Frequency Scale for the Symptoms of GERD

GSRS - Gastrointestinal Symptom Rating Scale

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Ацетилсаліцилова кислота (АСК) займає особливе місце серед нестероїдних протизапальних засобів (НПЗП). На даний час вона найчастіше застосовується як антитромбоцитарний засіб, незважаючи на те, що входить до класу НПЗП [42].

АСК широко застосовується як для первинної профілактики при високому ризику атеротромботичних ускладнень, так і при їх вторинній профілактиці. Багаточисельні плацебо-контрольовані дослідження доводять ефективність застосування АСК при таких станах у хворих зі стабільною стенокардією, периферичним атеросклерозом, ішемічним інсультом, гострим коронарним синдромом. Крім того, у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, атеросклерозом периферичних артерій нижніх кінцівок та цукровим діабетом ацетилсаліцилову кислоту застосовують для профілактики серцево-судинних ускладнень. Наявність декількох факторів ризику (наприклад, паління, артеріальна гіпертензія, гіперхолестеринемія, цукровий діабет) у пацієнтів старше 50 років також потребує призначення АСК для первинної профілактики [42].

Зростання застосування АСК не стільки для лікування болю та запалення, а в якості антиагрегантної терапії призводить до посилення шкідливих впливів цього препарату на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту і, як результат, до збільшення кількості гастропатій.

В сучасних умовах термін «НПЗП-гастропатія» означає наявність ушкоджень слизової оболонки шлунка (СОШ) та/або дванадцятипалої кишки, які виявляються при езофагогастродуоденоскопії та призводять до виникнення ерозій, виразок та інших небезпечних ускладнень (перфорація, кровотеча, тощо). Саме прийом НПЗП провокує близько 50% шлунково-кишкових кровотеч, що несуть загрозу життю хворого.

Крім того, серед факторів впливу, що призводять до виникнення та розвитку запальних та деструктивних уражень слизової оболонки (СО) гастродуоденальної зони, НПЗП посідають друге місце після інфекції *Helicobacter pylori*.

Така ситуація призвела до того, що, завдяки встановленню патогенетичної ролі *Helicobacter pylori* та підвищенню ефективності консервативного лікування, захворюваність на неускладнену виразкову хворобу зменшилась. Але, незважаючи на це, показник госпіталізації через шлунково-кишкові кровотечі залишився практично незмінним, змінилась епідеміологія та структура таких кровотеч. Це пов'язано як з появою нових лікарських засобів та відсутністю контролю за їх вживанням, так і зі старінням населення, що призводить до змін в демографічній ситуації. Безконтрольний прийом низки фармакологічних засобів, до яких належить і ацетилсаліцилова кислота, призводить до збільшення кількості гострих виразок, що кровоточать.

Однак треба зауважити, що при прийомі низьких доз АСК частота виникнення небезпечних для життя гастродуоденальних кровотеч є нижчою, ніж при застосуванні інших НПЗП. Основною проблемою при прийомі низьких доз ацетилсаліцилової кислоти є НПЗП-гастропатія, що призводить до погіршення комплаєнсу та переносимості препаратів ацетилсаліцилової кислоти [42].

Характерним для диспепсії, яка виникає на тлі прийому ацетилсаліцилової кислоти, є відчуття дискомфорту у верхніх відділах ШКТ. Незважаючи на такі відчуття, досить часто під час проведення ЕГДФС ушкодження слизової оболонки не визначаються. Як і при застосуванні будь-якого нестероїдного протизапального засобу, частота виникнення диспепсії внаслідок прийому АСК набагато вища, ніж для лікарських засобів інших фармакологічних груп, що підтверджується даними епідеміологічних досліджень. Диспепсія, що супроводжується небажаними симптомами з боку ШКТ, виникає у 20-40% пацієнтів, які регулярно приймають НПЗП, через що близько 10% з них припиняють прийом таких ліків.

Значною мірою на патогенез АСК-індукованої диспепсії впливає контактна дія ацетилсаліцилової кислоти. Це пов'язано з місцевим негативним впливом на мембрани епітеліоцитів. Крім того, вживання АСК спричиняє зворотну дифузію іонів водню в СО, що призводить до зниження рН в підслизовому шарі та стимулює больові рецептори. АСК, як і всі нестероїдні протизапальні засоби, може

прискорювати або сповільнювати моторику ШКТ, що відіграє певну роль в патогенезі диспепсії.

Іноді неприємні відчуття з боку верхніх відділів шлунково-кишкового тракту виникають у пацієнтів вже з перших тижнів прийому АСК, часто за відсутності визначеного при ендоскопічному дослідженні пошкодження слизової оболонки. За даними епідеміологічних досліджень, серед хворих, які регулярно приймають АСК, диспепсія виникає у 20-40% випадків, при цьому близько 10% хворих переривають прийом препарату через розвиток неприємних симптомів з боку шлунково-кишкового тракту.

Незважаючи на все викладене вище, необхідність застосування АСК у пацієнтів з широким спектром серцево-судинних захворювань є безсумнівною, тому виникає потреба не відміняти або замінити препарат, а зменшувати можливість виникнення його небажаних ефектів. Тому актуальність пошуку шляхів для попередження ускладнень АСК та їх своєчасного лікування зростає.

Що стосується сучасних поглядів на профілактику НПЗП-гастропатій, то вони полягають у точному визначенні груп пацієнтів з високим ризиком ускладнень з боку ШКТ та забезпеченні їх гастропротекцією.

До виникнення ускладнень призводять наступні фактори ризику: хімічний склад, структура та дозування НПЗП, тривалість його прийому, похилий вік хворих, НПЗП-гастропатія в анамнезі, застосування кортикостероїдів одночасно з НПЗП, паління та вживання алкоголю.

З точки зору більшості експертів, у таких пацієнтів для ефективної гастропротекції необхідно використовувати інгібітори протонної помпи (ІПП), що знижує ризик розвитку небезпечних ускладнень з боку ШКТ на 50%.

Але в сучасних умовах переважна кількість рандомізованих контрольованих досліджень, які стосуються профілактичного застосування ІПП, базується на оцінці так званих «сурогатних маркерів» небезпечних ускладнень (наявність виразок при ендоскопії, наприклад), але не враховує прояви диспепсії. Це призводить до невизначеності в питаннях лікувального та профілактичного призначення ІПП та тривалості їх прийому. Крім того, дискусії ведуться щодо

можливості одночасного прийому інгібіторів протонної помпи та нестероїдних протизапальних препаратів.

Тому дослідження клінічних небажаних диспепсичних проявів на тлі прийому ацетилсаліцилової кислоти та запобігання їх виникненню є актуальною проблемою, що вимагає ефективних рішень.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами:

Дисертаційне наукове дослідження виконано в межах науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої та сімейної медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова «Оцінка сучасного стану поширеності найбільш розповсюджених захворювань на первинній ланці надання медичної допомоги та розробка заходів по їх превенції» (номер держреєстрації 0124U002527). Автор – співвиконавець цієї науково-дослідної роботи.

Мета дослідження:

Вивчити вплив антиагрегантної дози ацетилсаліцилової кислоти на клінічні прояви та морфологічні зміни слизової оболонки шлунка в експерименті, в умовах інфікування *Helicobacter pylori* та лікування інгібіторами протонної помпи.

Для досягнення поставленої мети потрібно вирішити такі завдання:

1. Вивчити поширеність диспепсії серед дорослого населення Вінницького регіону за допомогою опитувальника FSSG.
2. Дослідити вплив ацетилсаліцилової кислоти на розвиток диспептичних проявів у пацієнтів з патологією серцево-судинної системи за допомогою опитувальника GSRS. Оцінити гастропротективний вплив пантопразолу у хворих, що приймають АСК за допомогою опитувальника GSRS.
3. Вивчити морфологічні особливості ураження слизової оболонки шлунка у експериментальних тварин при використанні антиагрегантів та пантопразолу в еквіваленті людських доз.

4. Оцінити вплив АСК в дозі 75 мг на рівень пепсиногену І у хворих із патологією ССС в залежності від Н.р. статусу та прийому пантопразолу.

Об'єкт дослідження:

Вплив антиагрегантної дози ацетилсаліцилової кислоти на розвиток диспептичних порушень та морфологічних змін слизової оболонки шлунка в залежності від інфікування Н.р. та прийому інгібіторів протонної помпи.

Предмет дослідження:

- Поширеність симптомів шлункової диспепсії та її причини виникнення серед дорослого населення Вінницького регіону згідно результатів анкетування за допомогою опитувальника FSSG (у форматі GOOGLE-форм).
- Поширеність симптомів шлункової диспепсії серед хворих із патологією ССС, що приймають АСК у антиагрегантній дозі 75 мг, згідно результатів анкетування за допомогою опитувальника GSRS.
- Морфологічні зміни слизової оболонки шлунка при використанні антиагрегантів та пантопразолу (експериментальне дослідження на білих щурах).
- Рівень пепсиногену І в залежності від Н.р. статусу та прийому пантопразолу у хворих із патологією ССС, що приймають АСК у антиагрегантній дозі 75 мг.

Методи дослідження:

Бібліографічний – для аналізу наукових джерел з досліджуваної проблеми; метод інтерв'ю – анкетування за допомогою опитувальників FSSG та GSRS – для вивчення поширеності ГЕРХ і шлункової диспепсії та для вивчення диспептичних проявів на тлі прийому АСК та поєднаного прийому АСК та ІПП; визначення рівня пепсиногену І – з метою неінвазивної оцінки ролі Н.р. відносно пошкодження слизової оболонки шлунка у пацієнтів, які приймають АСК та вивчення можливого гастропротективного впливу на слизову оболонку ІПП пантопразолу; експериментальна морфологія у щурів – з метою вивчення морфологічних особливостей ураження слизової оболонки шлунка у експериментальних тварин

при використанні антиагрегантів та пантопразолу в еквіваленті людських доз та статистичний аналіз – для обробки та аналізу отриманих результатів.

Наукова новизна отриманих результатів:

Вперше вивчено поширеність диспепсії серед дорослого населення Вінницького регіону за допомогою опитувальника FSSG. Вперше вивчено вплив ацетилсаліцилової кислоти на розвиток диспептичних проявів у пацієнтів з патологією серцево-судинної системи за допомогою опитувальника GSRS. Проведено клінічну оцінку гастропротективного впливу пантопразолу у хворих, що приймають АСК, за допомогою опитувальника GSRS. Вперше вивчено морфологічні особливості ураження слизової оболонки шлунка у експериментальних тварин при використанні антиагрегантів та пантопразолу в еквіваленті людських доз. У хворих із патологією CCC вперше вивчено вплив АСК в дозі 75 мг на рівень пепсиногену I в залежності від Н.р. статусу та прийому пантопразолу.

Практичне значення отриманих результатів

Застосування опитувальника GSRS дає змогу проводити анкетування пацієнтів, що приймають АСК щоденно, в амбулаторних умовах та може застосовуватись лікарями ЗПСМ, кардіологами та гастроентерологами для своєчасного виявлення диспептичних розладів у пацієнтів із захворюваннями серцево-судинної системи. З метою гастропротекції найдоцільнішим у хворих, які вживають АСК, є застосування інгібітора протонної помпи пантопразолу. Одночасний прийом ацетилсаліцилової кислоти та ІПП у таких пацієнтів зменшує прояви диспептичного синдрому, рефлюксного синдрому та синдрому абдомінального болю. При виборі ІПП перевагу слід віддати пантопразолу, оскільки його застосування виявилось ефективнішим, ніж застосування омепразолу. В умовах експерименту доведено, що для попередження некротичного ураження слизової оболонки шлунка доцільно поєднувати прийом ацетилсаліцилової кислоти та клопідогрелю з пантопразолом.

Впровадження результатів дослідження здійснені на галузевому рівні:

1. В практичну діяльність Комунального неприбуткового підприємства «Центр первинної медико-санітарної допомоги №2» м. Вінниці (акт впровадження від 30.12.2024). За результатами впровадження встановлено, що серед тих пацієнтів, що приймали АСК без ІПП, мали прояви рефлюксного та диспептичного синдромів – 28% та 42% відповідно, а серед тих, що приймали АСК з ІПП – прояви рефлюксного та диспептичного синдромів – 8% та 11% відповідно.

2. В практичну діяльність Комунального неприбуткового підприємства «Центр первинної медико-санітарної допомоги №2» м. Вінниці (акт впровадження від 30.12.2024). За результатами впровадження встановлено: серед опитаних пацієнтів частота виявлення симптомів диспепсії – 37,6%, ГЕРХ – 28 %, поєднання симптомів диспепсії та ГЕРХ – 11%.

3. В практичну діяльність Комунального неприбуткового підприємства «Центр первинної медичної допомоги Хмельницького району» Хмельницької області (акт впровадження від 03.02.2025.). Серед опитаних пацієнтів частота виявлення симптомів диспепсії – 42%, ГЕРХ – 23%, поєднання симптомів диспепсії та ГЕРХ – 13%.

4. В практичну діяльність Комунального неприбуткового підприємства «Центр первинної медичної допомоги Хмельницького району» Хмельницької області (акт впровадження від 26.12.2024). Серед тих пацієнтів, що приймали АСК без ІПП, 33% мали прояви рефлюксного синдрому, диспептичного синдрому – 37%; серед осіб, що приймали АСК з ІПП прояви рефлюксного та диспептичного синдромів мали 5% та 8% пацієнтів відповідно.

5. В практичну діяльність Комунального неприбуткового підприємства «Центр первинної медичної допомоги» м. Погребище (акт впровадження від 23.12.2024.). Серед тих пацієнтів, що приймали АСК без ІПП, 32% мали прояви рефлюксного синдрому, диспептичного синдрому – 39%, серед осіб, що приймали АСК з ІПП прояви рефлюксного та диспептичного синдромів мали 7% та 9% пацієнтів відповідно.

6. В практичну діяльність Комунального неприбуткового підприємства «Центр первинної медичної допомоги» м. Погребище (акт впровадження від 06.02.2025.). Серед опитаних пацієнтів частота виявлення симптомів диспепсії – 41,6%, ГЕРХ – 25,9%, поєднання симптомів диспепсії та ГЕРХ – 17%.

Особистий внесок здобувача

Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Разом із науковим керівником обрано тему дисертації, сформульовано мету і задачі. Під час роботи над дисертаційним дослідження здобувачка особисто провела аналітичний огляд літератури, здійснила опитування з метою вивчення поширеності диспепсії серед дорослого населення Вінницького регіону за допомогою опитувальника FSSG на платформі Microsoft Forms. З метою дослідження впливу ацетилсаліцилової кислоти на розвиток диспептичних проявів у пацієнтів з патологією серцево-судинної системи провела анкетування за допомогою опитувальника GSRS пацієнтів, що звернулись в клініко-діагностичну гастроентерологічну лабораторію Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. Проведено визначення рівня пепсиногену I у хворих із патологією CCC, які звернулись на кафедру внутрішньої та сімейної медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. Виконано статистичну обробку отриманих результатів та здійснено їх інтерпретацію. Експериментальна частина дослідження виконувалась на кафедрі патологічної анатомії, судової медицини та права Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Всі розділи дисертаційного дослідження написані дисертанткою особисто. Висновки та практичні рекомендації сформульовані здобувачкою разом із керівником. Оформлення джерел літератури та підготовка до друку виконані самостійно.

Особистий внесок дисертантки у наукових роботах, що опубліковані разом із співавторами (Палій І.Г., Заїкою С.В., Черновою І.В., Вернигородським В.С., Ксенчиним О.О., Шеметою М.О.): підбір джерел літератури за темою дисертації та

наукових публікацій, збір та аналіз даних, інтерпретація отриманих результатів, формулювання висновків, написання наукових статей та підготовка їх до друку.

Апробація результатів дисертації

Основні положення, висновки та практичні рекомендації дисертаційного дослідження доповідалися та обговорювалися на наукових форумах, конференціях та майстер-класах:

- Янковецька А.Г. Рациональна фармакотерапія захворювань шлунково-кишкового тракту в умовах коморбідної патології. XIII Міжрегіональна науково-практична конференція «Загальна практика – сімейна медицина: сучасні стандарти діагностики, лікування та профілактики» Вінниця. 17 жовтня 2018 року.
- Янковецька А. Г. Вплив АСК на розвиток шлунково-кишкових розладів у пацієнтів з патологією серцево-судинної системи. Тези 14 міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених м. Вінниця, 2017. С. 86.
- Янковецька А. Г., Ксенчин О.О. Поширеність ГЕРХ та фактори ризику, що впливають на перебіг захворювання у хворих з патологією ШКТ. Матеріали 6 міжнародної наукової конференції. Чернівці-Київ-Чикаго, 15 конгрес СФУЛТ. Січень-грудень 2014. Том 11. С. 155-156.
- Янковецька А.Г. Поширеність інфекції гелікобактер пілорі серед хворих з патологією серцево-судинної системи, що приймають ацетилсаліцилову кислоту з метою профілактики тромбоемболічних ускладнень, на прикладі пацієнтів КНП ЦПМСД № 2 міста Вінниця. Матеріали 15 наукової конференції студентів та молодих вчених, Вінниця, 2019.
- Янковецька А.Г. Поширеність ГЕРХ та фактори ризику, що впливають на перебіг захворювання у хворих з патологією ШКТ. Матеріали 6 міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених. Вінниця, 2015.
- Янковецька А.Г. Патологія шлунково-кишкового тракту у хворих, що приймають ацетилсаліцилову кислоту з приводу патології серцево-судинної

системи. Матеріали 15 міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених. Вінниця, 2018.

- Палій І.Г., Янковецька А.Г. Ураження шлунково-кишкового тракту у хворих з патологією серцево-судинної системи, які приймають ацетилсаліцилову кислоту: синдромальна діагностика та можливі шляхи корекції. XII науково-практичний симпозиум «Сучасна міждисциплінарна гастроентерологія: актуальні питання діагностики, лікування та профілактики», 20 березня 2018 року.
- Янковецька А.Г. Поширеність інфекції гелікобактер пілорі серед хворих з патологією серцево-судинної системи, що приймають ацетилсаліцилову кислоту з метою профілактики тромбоемболічних ускладнень, на прикладі пацієнтів КНП ЦПМСД № 2 міста Вінниця. 16 міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених. Вінниця, 2019.
- Палій І.Г., Капітун А.Г. Перехрест функціональних та органічних захворювань у пацієнта з патологією ШКТ. Чи є це проблемою для сімейного лікаря? Науково-практична конференція «Первинна допомога – фундамент охорони здоров'я». Вінниця, 7 березня 2025.

Публікації за темою дисертації

Опубліковано 9 наукових робіт за темою дисертації, з них наукових статей – 6, тез доповідей в матеріалах наукових конференцій – 3. 5 наукових фахових видань, в яких опубліковані наукові статті, рекомендовані Міністерством освіти та науки України та включені до переліку наукових фахових видань України. Одна наукова стаття (Scopus) опублікована в періодичному науковому виданні держави, що входить до Європейського союзу (Польща).

Обсяг і структура дисертації. Оформлення дисертації виконано згідно вимог чинного національного законодавства [2].

Обсяг дисертації становить 144 сторінки друкованого тексту (з них 116 сторінок основного тексту), містить 9 таблиць і 21 рисунок. Дисертація має наступні основні структурні елементи: титульний аркуш; анотація; зміст; перелік умовних позначень, символів, одиниць, скорочень і термінів; основна частина;

список використаних джерел, додатків. Основна частина дисертації складається із вступу, огляду літератури, 2-х розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків і практичних рекомендацій.

Список використаних джерел оформлений в алфавітному порядку прізвищ перших авторів або заголовків у відповідності з чинним національним законодавством [1] і містить 125 джерел, з них 16 – кирилицею і 109 – латиницею.

РОЗДІЛ 1

(АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПОШИРЕНІСТЬ ДИСПЕПСІЇ, ВЗАЄМОДІЮ ГЕЛІКОБАКТЕРНОЇ ІНФЕКЦІЇ ТА АНТИАГРЕГАНТНОЇ ТЕРАПІЇ ТА ЇХ СИНЕРГІЗМ ВПЛИВУ НА РИЗИК ГАСТРОПАТІЙ

1.1. Поширеність диспепсії серед дорослого населення

Одним з найрозповсюдженіших симптомокомплексів у внутрішній медицині є диспепсія. До цього симптомокомплексу входять симптоми, які мають відношення до гастродуоденальної ділянки ШКТ: важкість, відчуття здуття живота та печіння в епігастрії, дискомфорт або біль в області епігастрію, відрижка, відчуття швидкого насичення, переповнення в надчеревній ділянці.

Диспепсія зустрічається і при функціональній, і при органічній патології ШКТ, тобто це не специфічний симптом. Згідно з Римським консенсусом IV [39], до встановлення причини диспептичних скарг слід вживати терміни «необстежена», «невизначена» або «недосліджена» диспепсія. За даними джерел літератури поширеність симптомів диспепсії складає від 20 до 40%, а недосліджена диспепсія у загальній популяції зустрічається у близько 16% здорових осіб [21, 24, 90].

Рекомендації та критерії щодо функціональних розладів шлунково-кишкового тракту періодично переглядаються, останній такий перегляд відбувся у 2016 році – це Римські критерії IV (Rome IV) [39]. Поширеність диспепсії згідно останнього глобального дослідження з використанням критеріїв Rome IV склала 7%. Але у різних країнах значення такого показника становили від найнижчого – 2,4% (Японія) до найвищого – 12,3% (Єгипет) [103].

Встановлено зв'язок функціональної диспепсії (ФД) з порушеннями взаємодії шлунок – мозок [112, 113]. Підвищена чутливість шлунка та дванадцятипалої кишки до подразників провокується порушеннями в їх іннервації [24, 55, 85]. Такі фактори, як їжа, стрес, супутні психосоціальні захворювання є

причиною складних взаємозв'язків між головним мозком та гастродуоденальною зоною ШКТ, частиною яких є генерація симптомів [34].

Вплив функціональної диспепсії на хворих та їх витрати на медичні послуги є значним, незважаючи на те, що цей стан не є загрозою для життя та не пов'язаний з підвищенням смертності.

Так, опитування, проведене нещодавно серед жителів Європи та Північної Америки, встановило, що: до сімейних лікарів або до лікарень звертались 20% осіб з симптомами диспепсії; більшу частину часу приймали медикаментозне лікування більше 50% пацієнтів; близько 30% хворих на диспепсію мали виражені симптоми захворювання, що утруднювало виконання ними звичних щоденних справ. Інші дослідження в цій галузі підтвердили дані опитування, включно з тим, що якість життя пацієнтів з ФД є значно нижчою порівняно з загальною популяцією [34, 69, 106].

Крім того, існують дані про те, що хворі на диспепсію беруть лікарняний близько 2,6 разів частіше, ніж ті, хто не страждає на цю патологію, що призводить до збільшення кількості листків тимчасової непрацездатності [28, 98].

Наявність тривоги підвищує ймовірність розвитку функціональної диспепсії у 8 разів порівняно зі здоровими особами, що продемонстровано в популяційному дослідженні, проведеному в Швеції [22].

Існує думка про часту асоціацію функціональної диспепсії з депресією та тривогою, хоча підтвердження такого причинно-наслідкового зв'язку поки що немає. Відомо про посилення регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи та підвищення рівня кортикотропін-рилізінг-гормону (відповідає за активацію місцевих запальних процесів, що має потенційний вплив на функції кишечника, в тому числі імунну функцію, стан мікробіому та проникність епітелію) внаслідок стресу та хронічного стресу [40, 53, 60, 66, 111, 116].

Зв'язок тривоги з дуоденальною еозинофілією при функціональній диспепсії показаний в роботі Ronkainen et al. Стрес призводить до вивільнення еозинофілами речовини Р та кортикотропін-рилізінг-гормону. Наслідком цього є підвищення проникності епітелію та активація опасистих клітин, що, в свою чергу,

може призвести до змін в аферентній передачі сигналів до мозку та збільшення двонаправлених перехресних перешкод між кишечником і мозком та, ймовірно, нейропластичності мозку [95].

1.2. Епідеміологія *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori (*H. pylori*) є одним із найпоширеніших патогенних мікроорганізмів у світі, який інфікує приблизно 50% населення планети, за даними глобальних епідеміологічних досліджень [30]. Поширеність інфекції варіює залежно від географічного регіону, соціально-економічного статусу населення та умов життя [30].

У країнах із високим рівнем доходів, таких як США, Німеччина чи Японія, рівень інфікування серед дорослого населення коливається приблизно 25-50% серед популяції, а в країнах із низьким та середнім рівнем доходів, таких як Індія, Пакистан, Нігерія чи Перу, цей показник може перевищувати 70-90% [121]. Спостерігається тенденція до зниження поширеності *H. pylori* після 2010 року серед дорослих, але не серед дітей та підлітків. Протягом 2015-2022 років глобальна поширеність інфекції *H. pylori* знизилася до 43,7% серед дорослих [30].

Такий дисбаланс пов'язаний із поганими санітарно-гігієнічними умовами, перенаселенням, нестачею доступу до чистої води та низьким рівнем освіти щодо профілактики інфекційних захворювань.

Інфекція *Helicobacter pylori* є однією з найбільш поширених у світі, і Україна не є винятком. У північних регіонах України поширеність *H. pylori* залишається на критично високому рівні. Нікуліна Л. М. та колеги [8], аналізуючи 84 пацієнти із хронічним гастритом, зафіксували 100% інфікованість у всіх групах.

Інфекція зазвичай передається фекально-оральним або орально-оральним шляхом, причому зараження найчастіше відбувається у дитячому віці. У дітей ризик інфікування підвищується в умовах тісного контакту з інфікованими членами сім'ї [92]. Поширеність *H. pylori* має значну варіативність, що зумовлена рядом факторів, включаючи вік, супутні захворювання, географічний регіон,

расову та етнічну приналежність, соціально-економічний статус та рівень гігієни. Глобальні тенденції свідчать про зниження поширеності цієї інфекції впродовж останніх десятиліть, що відображає як поліпшення умов життя, так і зміни в стратегіях надання медичної допомоги [64].

За даними систематичного огляду Nooi J.K. et al. [52], глобальна поширеність *H. pylori* в період з 1970 по 2015 рік складала 48,5%, що охоплює 184 дослідження з 62 країн. Ці показники свідчать про вражаючі масштаби проблеми на глобальному рівні. Водночас, дослідження Yuan C. et al. [120], серед дітей виявили нижчу поширеність – 32,3%, що є важливим показником для розуміння еволюції інфекції та її впливу на різні вікові групи. Важливо зазначити, що в популяціях дорослих, згідно із дослідженням Zamani et al. [122], ця цифра перевищує 48,6%, що відображає вплив довготривалої інфекції на розвиток захворювань шлунково-кишкового тракту, таких як гастрит та виразкова хвороба.

Поширеність інфекції *Helicobacter pylori* зазнала суттєвих змін протягом останніх десятиліть, що відображає значний спад рівня інфікування у світі. Згідно з метааналізом Li et al. [68], який включав 224 дослідження, проведених у 71 країні, глобальний рівень інфікованості зменшився з 58,2% у 1980–1990 роках до 43,1% у 2011–2022 роках. Це зниження поширеності можна пояснити кількома факторами, зокрема покращенням умов життя, розвитку санітарії, доступу до чистої води та змінами в дієті. Особливо велике зниження спостерігалось в африканському регіоні, де відбулося зростання доступу до антибіотиків і покращення медичних послуг.

Глобальна поширеність інфекції *H. pylori* знизилася протягом останніх 3 десятиліть серед дорослих, але не серед дітей та підлітків. Результати висунули гіпотезу про те, що прагнення громадської охорони здоров'я зменшити поширеність *H. pylori* як стратегію зниження захворюваності на рак шлунка серед населення має бути підтверджено в масштабних клінічних дослідженнях [30].

1.3. Роль *Helicobacter pylori* у розвитку гастропатій

Патогенез впливу *H. pylori* на слизову оболонку шлунка є складним багатофакторним процесом, який включає механізми бактеріального адгезування, вироблення токсинів, порушення бар'єрних функцій слизової оболонки та запуск запальних реакцій [81]. Ключовими етапами є колонізація бактерією слизової оболонки, пошкодження епітелію, імунна відповідь господаря, яка, хоча й спрямована на елімінацію патогену, нерідко викликає хронічні пошкодження тканин.

Колонізація слизової оболонки починається з проникнення бактерій через шар слизу, який вкриває епітелій шлунка. Завдяки своїй спіралеподібній формі та джгутикам, *H. pylori* рухається у менш кисле середовище, розташоване ближче до поверхні клітин. Уреаза, фермент, що продукується бактерією, відіграє вирішальну роль у створенні локального лужного мікрооточення шляхом гідролізу сечовини до аміаку. Це знижує кислотність та сприяє виживанню бактерій [38]. Закріплення бактерій на епітелії досягається завдяки адгезинам, які зв'язуються з рецепторами на клітинах слизової оболонки, такими як Lewis-антигени, що пов'язані з гліколіпідами та глікопротеїнами. Одним з ключових адгезинів є BabA, який зв'язується з Lewisb-антигеном, та SabA, що взаємодіє з сіаловими залишками рецепторів. Ця адгезія є критичною для колонізації та збереження інфекції [73].

Вироблення цитотоксинів є важливим етапом у патогенезі. Серед них виділяють цитотоксин VacA, який порушує мембранну проникність епітеліальних клітин та сприяє утворенню вакуолей, і CagA – білок, що транспортується у клітину через систему секреції IV типу. CagA змінює клітинну сигнальну трансдукцію, порушує адгезивні контакти клітин та індукує проліферативні та апоптотичні зміни. Наявність Cag Pathogenicity Island (cagPAI), що кодує ці білки, асоціюється із важкими клінічними проявами інфекції [57]. Запальна реакція, спричинена *H. pylori*, є результатом активації вродженого та адаптивного імунітету. Патоген розпізнається через Toll-подібні рецептори (зокрема TLR4 і TLR2), що активують ядерний фактор NF- κ B, сприяючи виробленню прозапальних цитокінів, таких як

IL-1 β , IL-6, IL-8, та TNF- α . IL-8 залучає до місця інфекції нейтрофіли, які продукують активні форми кисню та протеази, що призводить до пошкодження клітин епітелію [86].

Важливу роль у пошкодженні слизової оболонки відіграють дисбаланси між факторами агресії та захисту. Зниження вироблення простагландинів через інгібування ферменту циклооксигенази (COX-2), пригнічення продукції слизу та бікарбонатів, підвищена проникність судин і зниження кровотоку погіршують здатність слизової оболонки до регенерації [107]. На додаток, тривала активація імунної відповіді може призводити до фіброзу, атрофії та метаблазії. У хронічному перебігу інфекції можлива гіперпродукція гастрину внаслідок зниження секреції соматостатину клітинами D-типу. Це підсилює секрецію кислоти парієтальними клітинами, збільшуючи пошкодження слизової оболонки та створюючи сприятливі умови для прогресування до виразкової хвороби або навіть аденокарциноми [119].

H. pylori здатний колонізувати слизову оболонку шлунка завдяки адаптаційним механізмам, що дозволяють виживати в кислому середовищі. Ці механізми включають вироблення уреаз та інших факторів, які нейтралізують кислотність [42]. Незважаючи на те, що точний механізм передачі залишається невизначеним, основними шляхами інфікування вважаються орально-фекальний, шлунково-оральний та ротово-оральний, а також контакт із контамінованими харчовими продуктами або водою. Додатково Eusebi L. H. et al. [41] описують випадки вертикального та батьківського переносу інфекції.

Інфікування *H. pylori* зазвичай відбувається у дитячому віці, проте клінічні симптоми проявляються лише у 20-30% інфікованих, в інших випадках інфекція перебігає безсимптомно [62]. Без належної діагностики інфекція може призводити до хронічного запалення слизової оболонки шлунка, зокрема неатрофічного гастриту, який у подальшому трансформується в атрофічний гастрит. Хронічний гастрит розглядається як передумова до розвитку шлункової аденокарциноми та лімфоми MALT [49]. Пептичні виразки формуються у близько 10% інфікованих, тоді як аденокарцинома шлунка спостерігається у приблизно 3%, про що звітують Zullo A. et al. [125].

H. pylori є одним із важливих етіологічних агентів у розвитку захворювань верхніх відділів травного тракту, зокрема функціональної диспепсії, яка характеризується хронічним болем, дискомфортом або іншими неприємними відчуттями в епігастральній ділянці без видимих органічних уражень. Крім того, *H. pylori* є одним із ключових чинників ризику розвитку пептичних виразок, що характеризуються утворенням уражень слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки з проникненням у м'язовий шар слизової [79].

Рак шлунка залишається третім за поширеністю злоякісним новоутворенням у світі, демонструючи високу смертність і складну етіологію, що включає інфекцію *H. pylori* як один із ключових чинників ризику. Більше 90% випадків некардіальної аденокарциноми шлунка асоціюються з присутністю цього мікроорганізму, що підкреслює його вирішальну роль у канцерогенезі [78]. У своєму мета-аналізі Khatoon J. et al. [63] надали вагомі докази прямого зв'язку між інфекцією *H. pylori* та розвитком некардіальних форм раку шлунка, вказуючи на суттєвий вплив бактеріальних факторів на процеси неопластичної трансформації. Одним із найважливіших патогенетичних компонентів є цитотоксин CagA, який не лише визнаний першим бактеріальним онкобілком, а й виконує роль тригера молекулярних механізмів, пов'язаних із порушенням клітинної адгезії, індукцією запалення та активацією проліферативних сигнальних шляхів у шлунковому епітелії [75].

Ендоскопічні дослідження демонструють високу частоту *H. pylori* у пацієнтів із ерозивно-виразковими змінами. Наприклад, у крос-секційному дослідженні Niknam R. et al. [82], проведеному в Ірані, частота інфекції *H. pylori* серед пацієнтів із ерозивною гастроезофагеальною рефлюксною хворобою була значною. У пацієнтів із виразковими ураженнями слизової оболонки стравоходу *H. pylori* був виявлений частіше порівняно з контрольними групами. Окрім прямого впливу бактерії, *H. pylori* може опосередковано впливати на ризик розвитку ерозивно-виразкових уражень, змінюючи кислотопродукцію. Інфекція часто асоціюється з гіпоацидністю внаслідок атрофії слизової оболонки антрального відділу, але на ранніх етапах вона може викликати гіперацидність, яка посилює

пошкодження слизової. Залежно від топографії колонізації та вираженості інфекції, цей ефект може варіюватися, що пояснює гетерогенність клінічних проявів і складність встановлення прямого зв'язку між *H. pylori* та ерозивно-виразковими ураженнями [59].

Вказані фактори мають суттєвий вплив на патогенез раку шлунка, модифікуючи відповідь організму на інфекцію *H. pylori* та створюючи умови для канцерогенезу. Зокрема, поліморфізми генів, що кодують прозапальні цитокіни, такі як інтерлейкін-1 β (IL-1 β) та фактор некрозу пухлин (TNF), визначають індивідуальний рівень запальної реакції, сприяючи розвитку хронічного гастриту та підвищуючи ризик некардіального раку шлунка [78]. Активація сигнального шляху β -катеніну, що виникає внаслідок інфікування, відіграє центральну роль у запуску канцерогенезу, оскільки β -катенін бере участь у регуляції проліферації клітин, їх диференціації та апоптозу [93]. Порушення функціонування циклооксигенази та пов'язане з цим посилення синтезу простагландинів сприяють підтримці запального мікросередовища, необхідного для прогресування неопластичних змін. Крім того, дезінтеграція взаємодій між кадгеринами та катенінами, ключовими компонентами міжклітинних адгезійних контактів, призводить до втрати епітеліальної цілісності, підсилюючи інвазивність пухлинних клітин [123].

1.4. Антиагрегантна терапія: АСК та її гастротоксичність

Ацетилсаліцилова кислота є одним із найвідоміших антитромбоцитарних засобів, що широко застосовується для профілактики тромботичних ускладнень при серцево-судинних захворюваннях. Її механізм дії базується на незворотному інгібуванні циклооксигенази-1 (ЦОГ-1), ключового ферменту у синтезі тромбоксану A₂ (TXA₂), який є потужним стимулятором агрегації тромбоцитів та вазоконстрикції [91]. Після перорального прийому АСК швидко абсорбується у шлунково-кишковому тракті, досягаючи пікових концентрацій у плазмі крові через 30-60 хвилин. У крові АСК діє шляхом ацетилювання серинових залишків у

активному центрі ЦОГ-1. Це призводить до незворотного пригнічення активності ферменту та порушення перетворення арахідонової кислоти у тромбоксан A₂ у тромбоцитах. Оскільки тромбоцити не мають ядра і не здатні до синтезу нових ферментів, ефект АСК триває протягом усього життєвого циклу тромбоцитів – близько 7-10 днів [47].

Тромбоксан A₂ є основним медіатором агрегації тромбоцитів. Він взаємодіє зі специфічними рецепторами на поверхні тромбоцитів, активуючи сигнальні шляхи, які включають фосфоліпазу C, підвищення рівня іонів кальцію в цитоплазмі та активацію глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa. Ці рецептори сприяють зв'язуванню фібриногену і формуванню тромбоцитарного згустку. Інгібуючи синтез ТХА₂, АСК знижує агрегаційну здатність тромбоцитів, що зменшує ризик утворення тромбів у судинах [97].

Крім інгібування ЦОГ-1, АСК у високих дозах може впливати на циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2), що відповідає за синтез простагландинів. Однак цей механізм менш важливий у контексті антитромбоцитарної дії. Високі дози АСК асоціюються з підвищеним ризиком побічних ефектів, таких як шлунково-кишкові кровотечі, оскільки препарат порушує синтез простагландинів, які захищають слизову оболонку шлунка [91]. Препарати цієї групи здатні безпосередньо проникати у клітини слизової оболонки шлунка в умовах кислого середовища, порушуючи слизово-бікарбонатний бар'єр та спричиняючи зворотну дифузію іонів водню, що призводить до пошкодження клітин покривного епітелію. Токсична дія АСК спричиняє утворення продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів, які беруть участь у пошкодженні слизової оболонки шлунка та руйнуванні мукополісахаридів. Доведено, АСК, як представник НПЗП, може безпосередньо інгібувати синтез муцину та секрецію бікарбонатів, оскільки хімічний зв'язок із фосфоліпідами слизової оболонки шлунка знижує її гідрофобність. Крім цього, вказані засоби впливають на проліферацію епітеліальних клітин, знижуючи захисні властивості епітелію та його здатність до адекватної репарації [110].

Ефективність АСК як антитромбоцитарного засобу була підтверджена численними клінічними дослідженнями. Зокрема, метааналіз досліджень Soodi D.

et al. [101] показав, що тривале застосування низьких доз АСК (75-100мг на добу) знижує ризик серцево-судинних подій, таких як інфаркт міокарда та інсульт, на 19%. Водночас АСК не є однаково ефективною у всіх пацієнтів через явище резистентності, яке спостерігається у 5-40% випадків. Механізми резистентності включають підвищений рівень тромбоксану, альтерації в ЦОГ-1, активацію альтернативних шляхів агрегації тромбоцитів або недостатнє дотримання терапії пацієнтом [72].

Частота і структура уражень слизової оболонки шлунка при застосуванні АСК демонструють суттєву залежність від дози препарату, тривалості його прийому, супутніх захворювань та генетичних факторів.

АСК є одним із найбільш поширених препаратів, що застосовуються для профілактики та лікування ішемічних серцево-судинних захворювань, однак її використання пов'язане з підвищеним ризиком ушкодження слизової оболонки шлунка. Дослідження ARRIVE показало, що в групах низького ризику при прийомі АСК для первинної профілактики серцево-судинних захворювань було більше ускладнень, таких як шлунково-кишкові кровотечі [45].

У дослідженні ASCEND встановлено, що користь АСК у пацієнтів з діабетом значною мірою нівелюється ризиком шлунково-кишкових кровотеч [23]. Дослідження McNeil J.J. et al. [74], проведене у літніх пацієнтів, продемонструвало, що застосування АСК не тільки не знижує ризик серцево-судинних подій, але й асоціюється з підвищеним ризиком кровотеч у порівнянні з плацебо.

Зниження швидкості клубочкової фільтрації також асоціюється з підвищенням ризику ерозій слизової оболонки шлунка, що, ймовірно, пов'язано зі зниженням екскреції АСК через нирки. Крім того, ангіотензин II, вивільнений у відповідь на стрес, сприяє вазоконстрикції та зменшенню кровопостачання слизової оболонки шлунка, що погіршує її захист [45]. Інші фактори ризику включають вік, наявність виразок у анамнезі, а також відсутність супутнього застосування ІПП, які зменшують шлункову кислотність, чим сприяють захисту слизової оболонки.

Дослідження Clerici B. et al. [33] демонструє, що навіть малі дози АСК (100мг/добу) підвищують ризик пептичних виразок і шлунково-кишкових кровотеч. Використання ентеророзчинних форм АСК у короткостроковому періоді сприяє зниженню пошкодження слизової оболонки. Наприклад, ентеророзчина АСК у дозі 100мг/добу спричиняла менше уражень слизової порівняно зі звичайною формою препарату. Проте тривале застосування не підтвердило його захисних властивостей.

1.5. Синергізм між інфекцією *H. pylori* та ацетилсаліциловою кислотою у формуванні гастропатій

Системний вплив НПЗП є більш суттєвим у патогенезі гастропатій. Простагландини, які синтезуються під впливом ЦОГ-1, відіграють критичну роль у підтримці цілісності слизової оболонки, стимулюючи секрецію слизу, бікарбонату, підсилюючи кровообіг та сприяючи регенерації епітелію. Пригнічення ЦОГ-1 створює сприятливе середовище для пошкоджень, викликаних екзогенними або ендогенними факторами, включаючи *H. pylori*.

Локальне пошкодження слизової оболонки шлунка НПЗП починається з їх фізико-хімічних властивостей. Більшість НПЗП є слабкими кислотами з низькою константою дисоціації. У кислому середовищі шлунка вони залишаються у неіонізованій ліпофільній формі, що сприяє проникненню через слизовий бар'єр і мембрани епітеліальних клітин. Усередині клітин НПЗП дисоціюють до іонізованої форми, що супроводжується вивільненням іонів водню, які безпосередньо пошкоджують слизову оболонку [74].

Інфекція *H. pylori*, як незалежний патогенний чинник, посилює деструктивний вплив НПЗП. Бактерія викликає місцеву запальну реакцію, індукує апоптоз клітин та знижує кровообіг слизової оболонки. Ці процеси збільшують сприйнятливність слизової оболонки до пошкоджень, спричинених НПЗП. Зокрема, *H. pylori* зменшує в'язкість слизу, що веде до зниження бар'єрної функції шлунка,

та впливає на рН у просвіті органу, залежно від типу гастриту, який викликає бактерія (гіпо- чи гіперхлоргідрія) [102].

Синергізм між НПЗП та *H. pylori* полягає у взаємному посиленні їх ушкоджувального впливу. НПЗП створюють умови для більш агресивного впливу *H. pylori* через ослаблення захисного бар'єру слизу. У той же час, *H. pylori* посилює системний вплив НПЗП, підвищуючи рівень запалення через активацію прозапальних медіаторів. Цікаво, що інфекція *H. pylori* може іноді мати протективний ефект, сприяючи зниженню кислотності шлунка. Це явище спостерігається у випадках пангастриту, спричиненого *H. pylori*, особливо за умов використання інгібіторів протонної помпи [36]. Проте такі ефекти не мають однозначного підтвердження в клінічних дослідженнях і залишаються дискусійними.

Тривале застосування НПЗП може призводити до адаптації слизової оболонки шлунка, що знижує ризик пошкоджень. Цей механізм був уперше виявлений у дослідженнях на щурах, а згодом підтверджений на людях. Встановлено, що повторне введення АСК спричиняє ацетилювання ЦОГ-2 із формуванням 15-(R)-епіліпоксину А4, який виявляє гастропротекторні властивості [94]. Проте *H. pylori* здатен нівелювати цей адаптаційний механізм через посилення оксидантного стресу та активацію прозапальних медіаторів.

Згідно з міжнародним консенсусом «ICON-G», інфекція *H. pylori* та застосування НПЗП є незалежними факторами ризику, які мають синергічний вплив на розвиток пептичної виразки та кровотечі з виразки. Метааналіз показав, що ризик виразкової кровотечі збільшується в 1,79 рази за наявності інфекції *H. pylori* та в 4,85 рази при прийомі НПЗП, а одночасна дія обох факторів підвищує ризик у 6,13 разів [54].

Ретроспективний аналіз Kono Y. et al. [65] 245 пацієнтів, які безперервно приймали нестероїдні протизапальні препарати або низькі дози ацетилсаліцилової кислоти протягом щонайменше трьох місяців, продемонстрував суттєвий зв'язок між інфекцією *Helicobacter pylori* та ризиком серйозних уражень слизової оболонки шлунка. Згідно з отриманими результатами, наявність інфекції *H. pylori*

підвищувала ризик значущих гастропатій у два рази ($OR = 2,0$; 95% ДІ, 1,2–3,5). Такі результати підтверджують синергічний характер їхнього впливу на слизову оболонку шлунка. Ці дані вказують на необхідність диференційованого підходу до терапії пацієнтів, які потребують прийому НПЗП, із обов'язковим урахуванням їхнього *H. pylori*-статусу. Такий підхід може включати ерадикаційну терапію для пацієнтів із позитивною інфекцією *H. pylori* та профілактичне призначення гастропротекторів, наприклад, інгібіторів протонної помпи.

Згідно з рекомендаціями Американського коледжу гастроентерології [31], пацієнти, які потребують тривалого застосування НПЗП, повинні пройти ерадикацію *H. pylori* перед початком лікування. Це дозволяє знизити ризик розвитку пептичної виразки та її ускладнень, таких як кровотеча. Рекомендації також зазначають, що пацієнти, які вже приймають НПЗП, повинні бути оцінені на наявність *H. pylori*, і, якщо інфекція виявлена, слід розглянути можливість її ерадикації. Важливо зазначити, що рекомендації ACG 2017 року були оновлені у 2024 році. Оновлені рекомендації [32] враховують нові дані про підвищення резистентності *H. pylori* до ключових антибіотиків, таких як кларитроміцин та левофлоксацин, що впливає на ефективність стандартних схем лікування. Також розглядаються нові схеми лікування, які включають нові антибіотики, такі як рифабутин, або більш потужні інгібітори протонної помпи, такі як калій-конкурентні блокатори кислоти.

У 2021 році було опубліковано дослідження Arai J. et al. [20], яке показало, що ерадикація *Helicobacter pylori* суттєво знижує ризик розвитку раку шлунка у пацієнтів, які приймали інгібітори протонної помпи. Дослідження демонструє значення ерадикації *H. pylori* як превентивного заходу, що може значно знизити шанси на виникнення злоякісних новоутворень шлунка, особливо у осіб з підвищеним ризиком, таких як пацієнти з хронічною інфекцією *H. pylori*. Схоже дослідження Doorakkers E. et al. [36], опубліковане в грудні 2018 року, надало вагомі докази того, що ерадикація *Helicobacter pylori* значно знижує ризик розвитку раку шлунка в західній популяції. У рамках цього масштабного аналізу було використано дані 95 176 осіб, які пройшли курс ерадикаційної терапії, результати

порівнювалися з відповідною популяцією, стратифікованою за віковими групами, статтю та календарними періодами. Встановлено, що ризик розвитку раку шлунка демонстрував поступове зниження протягом років після завершення терапії, причому через певний час цей показник ставав нижчим за рівень ризику серед осіб, які не проходили ерадикацію. Це підтверджує, що раннє виявлення та ефективна ерадикація *H. pylori* є не лише засобом профілактики виразкових захворювань, але й важливою стратегією зниження довгострокових онкологічних ризиків, особливо в групах з високою поширеністю інфекції.

1.6. Методи профілактики та лікування гастропатій при застосуванні ацетилсаліцилової кислоти

Використання «кишковорозчинних» форм ацетилсаліцилової кислоти є одним із науково обґрунтованих способів зменшення ризику гастропатій, індукованих цим препаратом, оскільки такі форми створюють бар'єр, який оберігає слизову оболонку шлунка від безпосереднього контакту з агресивними властивостями АСК. Кишковорозчинні оболонки, зазвичай виготовлені з матеріалів, що розчиняються тільки в лужному середовищі тонкої кишки, дозволяють препарату проникати в шлунок, не викликаючи локального подразнення. Це забезпечує значне зниження імовірності виникнення ерозій або виразок на слизовій оболонці шлунка, оскільки ацетилсаліцилова кислота не вступає в безпосередній контакт з її поверхнею під час проходження через шлунок [19].

Механізм дії кишковорозчинної оболонки заснований на фізико-хімічних властивостях матеріалу оболонки, зокрема на здатності до розчинення в умовах лужного середовища, характерного для тонкої кишки. Як правило, для таких оболонок використовуються полісахариди, такі як метилцелюлоза, або синтетичні полімери, як етилцелюлоза або акрилатні сполуки, які не розчиняються в кислому середовищі шлунка, але швидко розчиняються при досягненні нейтрального або лужного рН у тонкому кишечнику, як було показано авторами дослідження Cui C.

et al., на прикладі омепразолу [35]. Це зменшує ризик прямого пошкодження слизової оболонки шлунка у випадку застосування АСК, тим самим запобігаючи розвитку ерозій чи виразок, що є основними проявами гастропатії.

Однак, незважаючи на ці переваги, кишковорозчинні форми АСК не є панацеєю та повністю не вирішують проблему безпечного застосування ацетилсаліцилової кислоти. Важливо зазначити, що патогенез АСК-індукованих гастропатій виходить за межі лише локального пошкодження слизової оболонки шлунка. Важливою складовою цієї проблеми є системна дія АСК, що має молекулярний механізм інгібування ЦОГ, ключового ензиму в метаболізмі арахідонової кислоти [100].

Сучасна концепція профілактики АСК-гастропатій базується на диференційованому підході до пацієнтів з високим ризиком розвитку ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту. Цей підхід орієнтований на індивідуалізацію терапії з урахуванням різних факторів ризику, що дозволяє знизити частоту серйозних побічних ефектів від застосування нестероїдних протизапальних препаратів, таких як виразки, ерозії та гастродуоденальні кровотечі.

Одним із важливих факторів ризику є похилий вік пацієнтів. Літні люди мають підвищений ризик розвитку гастропатій через зниження продукції простагландинів та ослаблення бар'єрної функції слизової оболонки шлунка. Ці зміни зумовлені фізіологічним старінням, що спричиняє зниження здатності слизової оболонки до регенерації після ушкоджень. Крім того, з віком змінюється метаболізм, що може впливати на фармакокінетику і фармакодинаміку лікарських засобів, збільшуючи ймовірність токсичних ефектів препаратів, а отже, й ризик розвитку гастропатій [109].

Пацієнти, які вже мають в анамнезі гастропатії, є особливо вразливою групою щодо повторного виникнення ускладнень під час застосування АСК. Попереднє пошкодження слизової оболонки шлунка створює умови для хронічної вразливості, оскільки структура слизової та її функціональний стан змінюються навіть після завершення гострого періоду захворювання. Уражена слизова оболонка втрачає здатність повноцінно виконувати свої бар'єрні функції, що

призводить до збільшення її чутливості до агресивного впливу шлункового соку та факторів, пов'язаних із НПЗП [51].

Важливим аспектом є те, що регенерація слизової оболонки у таких пацієнтів відбувається повільніше або може бути неповною. Це пояснюється тим, що раніше пошкоджені ділянки часто стають джерелом хронічного запалення, яке перешкоджає нормальному процесу загоєння. Крім того, у пацієнтів з попередньою гастропатією часто спостерігається дисбаланс між факторами агресії (підвищена кислотність, вплив пепсину, знижений рівень простагландинів) і факторами захисту (вироблення слизу, секреція бікарбонатів, нормальний кровотік у слизовій). Цей дисбаланс створює умови для повторного пошкодження, навіть при мінімальних подразненнях. Додатковим фактором ризику є те, що тривале або повторне застосування НПЗП часто не супроводжується адекватною гастропротекцією, особливо у пацієнтів з низькою прихильністю до лікування або недостатнім контролем з боку лікаря. Це ще більше підвищує ймовірність виникнення ускладнень, таких як гастрит, ерозії або виразки шлунка, які можуть супроводжуватися болем, диспепсією, а в тяжких випадках – шлунково-кишковою кровотечею [123].

Крім фізіологічних аспектів, важливим є врахування демографічних і клінічних факторів, таких як наявність супутніх захворювань (наприклад, цукрового діабету, серцево-судинних патологій), а також використання інших лікарських засобів, які можуть посилювати негативний вплив на шлунково-кишковий тракт. Зокрема, важливою проблемою є поєднане застосування АСК та глюкокортикостероїдів, які є потужними протизапальними засобами, але мають здатність знижувати захисні властивості слизової оболонки шлунка за рахунок зменшення продукції простагландинів, які беруть участь у підтримці бар'єрної функції слизової. Особливу небезпеку становить комбінація глюкокортикостероїдів із НПЗП, оскільки їх спільна дія суттєво збільшує ризик утворення виразок та ерозій слизової оболонки шлунка [60]. Усе це робить пацієнтів з анамнезом гастропатій ще більш уразливими і вимагає ретельного

підходу до планування терапії, включаючи обов'язкове використання інгібіторів протонної помпи або інших засобів гастропротекції [44].

До інших факторів ризику розвитку гастропатій, асоційованих із застосуванням НПЗП, належать шкідливі звички, такі як куріння та вживання алкоголю. Куріння є важливим фактором ризику, оскільки хронічне споживання нікотину погіршує кровопостачання слизової оболонки шлунка та знижує її здатність до регенерації [83]. Нікотин інгібує синтез простагландинів, що забезпечують захист слизової від агресивної дії шлункового соку, а також сприяє оксидативному стресу, який може посилити запальні процеси та порушити гомеостаз у шлунковій тканині [83].

Вживання алкоголю також чинить згубний вплив на слизову оболонку шлунка. Алкоголь сприяє розвитку запальних змін, пошкодженню епітеліальних клітин та порушенню захисного слизового шару. Окрім цього, алкоголь підвищує проникність слизової оболонки для іонів водню, що може сприяти подальшому пошкодженню тканин і виникненню виразок. Ці ефекти значно посилюються при одночасному застосуванні НПЗП, оскільки такі препарати блокують активність ферменту циклооксигенази, що призводить до зниження рівня простагландинів, які відіграють ключову роль у захисті слизової оболонки шлунка [120].

Оскільки у пацієнтів з кількома факторами ризику розвиток серйозних ускладнень від застосування АСК є більш ймовірним, то для них необхідне застосування гастропротекторів. ІПП є одними з найефективніших засобів для профілактики АСК-гастропатій. Вони працюють шляхом зниження кислотності шлунка, що дозволяє зберігати цілісність слизової оболонки і зменшує ймовірність утворення виразок та кровотеч. Призначення ІПП може знизити ризик серйозних ускладнень на 50%. Однак необхідно ретельно підбирати дозу та тривалість їх прийому, оскільки занадто короткий курс лікування може бути неефективним, а тривале застосування може призвести до побічних ефектів, таких як порушення мікробіому шлунка та кишківника [48].

В питаннях оптимальних доз ІПП і тривалості їх застосування, а також щодо можливості комбінованого прийому ІПП та НПЗП, продовжують вестися активні

наукові дискусії. Проблема ускладнюється тим, що рандомізовані контрольовані дослідження, які оцінюють ефективність ІПП в контексті захисту шлунково-кишкового тракту при тривалому прийомі НПЗП, здебільшого спираються на оцінку так званих «сурогатних маркерів», таких як ендоскопічні виразки або слизові ушкодження. Ці маркери, хоча й дають певне уявлення про стан шлунка, не завжди точно відображають клінічні симптоми, які пацієнт може переживати в реальному житті. Зокрема, диспепсія, яка є поширеним симптомом при прийомі АСК та інших НПЗП, може проявлятися у вигляді болю в животі, нудоти, здуття чи печії, але при цьому на ендоскопії можуть відсутні видимі пошкодження слизової оболонки шлунка. Цей факт наводить на думку про необхідність проведення додаткових досліджень, які не лише фокусуються на ендоскопічних змінах, а й беруть до уваги реальні клінічні прояви, які пацієнт відчуває під час лікування [27].

1.7. Роль пепсиногену I для оцінки атрофічних процесів у слизовій оболонці шлунка.

Серед неінвазивних маркерів діагностики процесів запалення у слизовій оболонці шлунка використовується визначення пепсиногенів I і II, гастрину та інфікування H.p. [61].

Окрему увагу приділяють пепсиногену I, що виробляється головними клітинами, які розташовані у залозах тіла і дна шлунка. В нормі його концентрація в крові у 3-4 рази більша ніж пепсиногену II [84].

Ще в кінці 70-х років XX сторіччя встановлено, що рівень пепсиногену I має тісний кореляційний зв'язок із піком секреції хлористоводневої кислоти, який був встановлений при вивченні рівня пепсиногену I у пацієнтів із препілоричною виразкою та виразкою ДПК. Чим вищий рівень пепсиногену I, тим більш потужна секреція хлористоводневої кислоти в парієтальних клітинах шлунка [99]. Крім того, встановлено тісний кореляційний зв'язок між рівнем пепсиногену I та

внутрішньошлунковим рН у пацієнтів із функціональними розладами шлунка у яких були відсутні явища атрофії в слизовій оболонці шлунка [76].

Більшість досліджень пепсиногену I припадає на вивчення неінвазивної оцінки атрофічних процесів у слизовій оболонці шлунка для можливості динамічного спостереження за явищами прогресування та прогнозування виникнення аденокарциноми шлунка [93]. Визначення концентрації пепсиногену I для ранньої діагностики атрофічного гастриту набуло поширення в багатьох розвинених країнах, а в Японії було включено в обов'язкову методику для скринінгового дослідження [59].

Однак, у пацієнтів, що мали пептичну виразку дванадцятипалої кишки або пацієнтів із неатрофічним гастритом, що були інфіковані Н.р., рівень пепсиногену I через 1 рік після вдалої ерадикації Н.р. достовірно знижувався [84].

Додатковим фактором, що впливає на рівень пепсиногену I, вважають прийом нестероїдних протизапальних препаратів [84], а поєднання Н.р. та нестероїдних протизапальних препаратів збільшує вірогідність пошкодження слизової оболонки шлунка і достовірно підвищує рівень пепсиногену I [120].

РОЗДІЛ 2

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика хворих

Для виконання мети та завдань дослідження всього нами було опитано 358 респондентів. Серед них за допомогою опитувальника FSSG проанкетовано 200 осіб, опитувальником GSRS 157 осіб.

Серед респондентів, опитаних за допомогою опитувальника FSSG, 193 особи жіночої статі та 108 чоловічої, а серед опитаних опитувальником GSRS – 73 жінки та 84 чоловіка.

Для визначення рівня пепсиногену I було обстежено 82 пацієнти, серед них 59 жінок та 23 чоловіки із патологією CCC, які звернулись на кафедру внутрішньої та сімейної медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. Це було їх перше звернення за медичною допомогою з приводу патології ШКТ.

2.1.1. Характеристика студентів та лікарів, опитаних з метою вивчення поширеності симптомів диспепсії

В дисертаційній роботі проведено оцінку симптомів диспепсії та ГЕРХ серед студентів ВНМУ ім. М.І. Пирогова та сімейних лікарів. В опитуванні взяв участь 301 респондент віком 18 – 65 років. З них 168 (55,8%) – вітчизняні студенти 1–6 курсу навчання, 69 (22,9%) – лікарі ЗПСМ, 64 (21,3%) – іноземні студентів 5–6 курсу навчання.

Опитування проводилось за допомогою платформи Microsoft Forms.

Критерії включення в опитування, що проводилось за допомогою опитувальника FSSG: студенти 1-6 курсів ВНМУ ім. М.І. Пирогова та практикуючі лікарі загальної практики – сімейної медицини, що не звертались раніше за медичною допомогою з приводу диспептичних розладів.

Серед опитаних було 193 жінки, що склало 64% та 108 чоловіків – 36% .

В групі студентів підгрупи були сформовані наступним чином: вітчизняні студенти 1-3 курсу навчання, вітчизняні студенти 4-6 курсу навчання та студенти-іноземці 5-6 курсу навчання.

В групі лікарів загальної практики – сімейної медицини був проведений розподіл на 2 підгрупи за віком: лікарі віком до 49 років та ≥ 50 років.

В опитувальник були включені додаткові питання для респондентів для виявлення ймовірних факторів впливу на появу симптомів диспепсії та ГЕРХ. Вони стосувались інформації про вік, стать, масу тіла, зріст (для розрахунку індексу маси тіла), хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту, прийом фармакопрепаратів, паління тютюну, вживання алкоголю (із зазначенням кількості доз алкоголю на тиждень), для студентів – курс та успішність навчання. Крім того, студенти-іноземці відповідали на додаткове питання анкети, яке стосувалось країни походження студента.

2.1.2. Характеристика хворих із патологією серцево-судинної системи, що пройшли опитування за допомогою опитувальника GSRS з метою встановлення впливу препаратів АСК на виникнення та вираженість шлунково-кишкових розладів в залежності від прийому ІПП

На базі КНП «ЦПМСД №2 м. Вінниці» за допомогою опитувальника GSR проанкетовано 157 хворих (84 чоловіки та 73 жінки), які з приводу захворювань серцево-судинної системи щоденно вживали 75мг АСК.

Критерієм включення пацієнтів у дослідження був прийом АСК в дозі 75 мг не менше 1 року з приводу захворювань ССС і відсутність антигелікобактерної фармакотерапії в анамнезі. Одночасний прийом хворими в якості гастропротектора інгібіторів протонної помпи тривалістю не менше 1 місяця не вважався підставою для виключення з дослідження.

Серед всіх респондентів 72 пацієнти мали гіпертонічну хворобу, 38 пацієнтів мали ішемічну хворобу серця (ІХС), 9 пацієнтів мали серцеву недостатність (СН-1), 11 мали СН-0 (рис. 2.1.1).

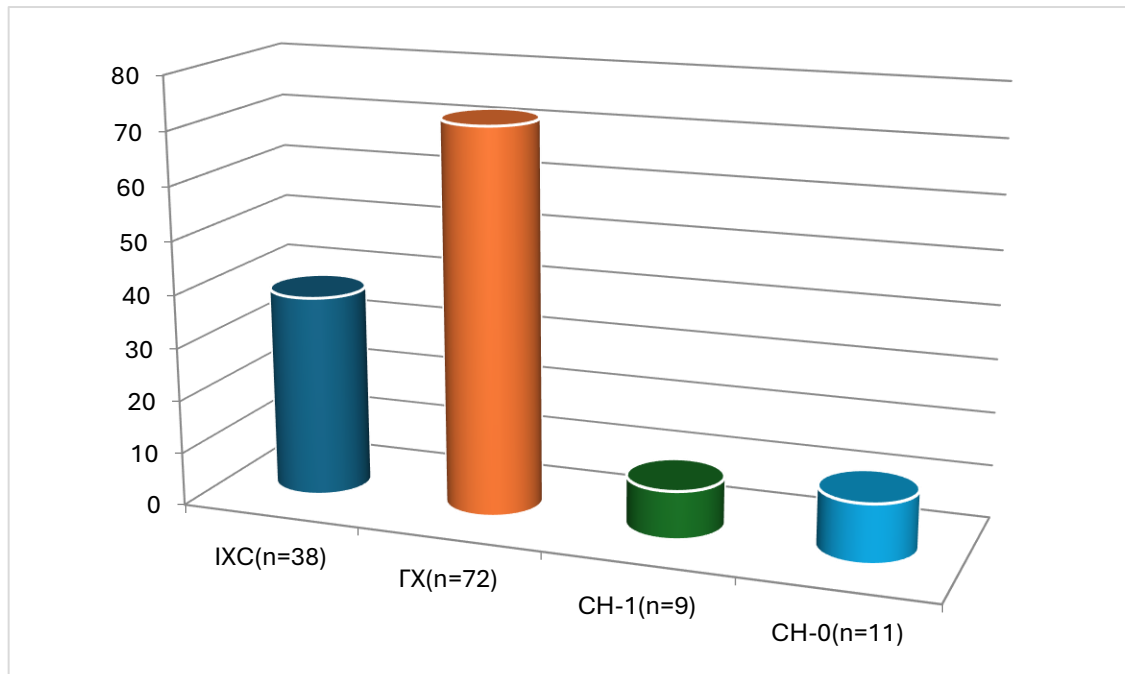


Рис. 2.1.1. Розподіл пацієнтів згідно наявної патології ССС.

При відборі пацієнтів застосовувались такі критерії виключення: захворювання, перебіг яких призводить до стійкого зниження працездатності та якості життя, включно з захворюваннями легеневої та сечовидільної систем, а також цукровим діабетом в стадії декомпенсації; наявність у хворих СН-2 та СН-3; хворі на гострі та загострення хронічних інфекційних захворювань, особи з імунodefіцитними станами, пацієнти в післяопераційному періоді, хворі з верифікованими пухлинами.

Респондентів було розділено на 3 вікові групи: 25-44 роки – молодий вік (47 осіб), 45-60 років – середній вік (59 осіб), пацієнти старші 60 років – похилий вік (83 особи).

Нами оцінювався вплив ацетилсаліцилової кислоти на виникнення розладів ШКТ залежно від тривалості прийому за допомогою опитувальника GSRS.

Такі пацієнти були розподілені для подальшого аналізу на три групи залежно від відсутності або наявності гастропротекції з використанням ІПП.

Перша група: 96 пацієнтів без застосування гастропротекції з використанням ІПП.

Друга група: 32 пацієнти, що в якості гастропротекції застосовували омепразол.

Третя група: 29 пацієнтів, які приймали в якості гастропротекції пантопразол одночасно з прийомом АСК.

2.1.3. Характеристика пацієнтів із патологією ССС, що приймали АСК в дозі 75 мг, в залежності від Н.р. статусу та прийому пантопразолу, яким проводилось визначення рівня пепсиногену І

Проведено визначення рівня пепсиногену І у 82 хворих із патологією ССС, які звернулись на кафедру внутрішньої та сімейної медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. Це було їх перше звернення за медичною допомогою з приводу патології ШКТ.

Критерієм включення пацієнтів у дослідження був прийом АСК з приводу захворювань ССС в дозі 75мг не менше 1 року і відсутність антигелікобактерної фармакотерапії в анамнезі. Одночасний прийом хворими в якості гастропротектора інгібітора протонної помпи пантопразолу в дозі 40мг на добу тривалістю не менше 1 місяця не вважався підставою для виключення з дослідження.

Підтвердженням наявності або відсутності інфікування Н.р. було визначення сумарних антитіл (Ig G та Ig M) до Н.р.

З дослідження виключались пацієнти, які будь-коли отримували антигелікобактерну фармакотерапію, а також пацієнти, які в якості гастропротектора приймали будь-які інші ІПП крім пантопразолу.

В залежності від Н.р. статусу та прийому ІПП (пантопразолу) пацієнти були розділені на 4 групи:

- 1 група – 22 хворих: Н.р. позитивні, які не приймали пантопразол. Така група складалась із 17 жінок і 5 чоловіків, а середній вік пацієнтів становив $58,3 \pm 2,3$ роки.
- 2 група – 20 пацієнтів, що були Н.р. негативними і не приймали пантопразол. В таку групу входили 14 жінок та 6 чоловіків, середній вік пацієнтів становив $60,6 \pm 1,9$ роки.
- 3 група – 20 осіб, яка складалась із пацієнтів, що були Н.р. позитивними і з метою гастропротекції на момент обстеження приймали пантопразол. В таку групу входили 15 жінок і 5 чоловіків, середній вік складав $62,8 \pm 2,3$ роки.
- 4 група – 20 хворих: Н.р. негативні і з метою гастропротекції на момент обстеження приймали пантопразол. В неї ввійшли 13 жінок і 7 чоловіків. Середній вік цієї групи склав $61,2 \pm 2,6$ роки.

За віком, статтю і тривалістю прийому АСК та пантопразолу групи не відрізнялись між собою ($p > 0,05$), таким чином, отримані результати могли бути порівняні між собою.

2.1.4. Характеристика експериментальних тварин, яким проводилось вивчення морфологічних особливостей ураження слизової оболонки шлунка при використанні антиагрегантів та пантопразолу в еквіваленті людських доз

Дослідження виконувалось на кафедрі патологічної анатомії, судової медицини та права Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. Досліди проведені на 77 білих нелінійних щурах-самцях середньою масою 150-180 г. В залежності від мети дослідження тварини були розділені на 7 груп. 5 тварин склали контрольну групу, а решта 72 тварини були розподілені на 6 груп (по 12 тварин у кожній):

1. Група АСК отримувала ацетилсаліцилову кислоту в дозі 6,8мг/кг маси тіла (перерахунок 75мг для дорослої людини).

2. Група клопідогрелю отримувала клопідогрель 6,8мг/кг маси тіла (перерахунок 75мг для дорослої людини).

3. Група АСК + клопідогрель отримувала 6,8мг/кг маси тіла ацетилсаліцилової кислоти та 6,8мг/кг маси тіла клопідогрелю.

4. Група АСК + пантопразол отримувала ацетилсаліцилову кислоту 6,8мг/кг маси тіла + пантопразол 3,6мг/кг (перерахунок 40мг для дорослої людини).

5. Група клопідогрель + пантопразол отримувала клопідогрель 6,8мг/кг маси тіла та пантопразол 3,6мг/кг.

6. Група АСК + клопідогрель + пантопразол отримували ацетилсаліцилову кислоту 6,8мг/кг маси тіла, клопідогрель 6,8мг/кг маси тіла та пантопразол 3,6мг/кг.

Для перелічених речовин дозування та шлях введення обирались згідно їх клінічного застосування і перераховані на щурів згідно рекомендацій [9].

Тривалість експериментального дослідження становила 14 днів. Під час експерименту всі тварини отримували стандартний раціон віварію, режим харчування та водний режим були *ad libitum*. Ліки вводились 1 раз на добу інтрагастрально за допомогою металевого зонду на 1% завісі крохмалю.

Експеримент проводився згідно правил гуманного відношення до експериментальних тварин, затверджених комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова.

Тварин виводили з експерименту шляхом передозування тіопенталового наркозу. Отриманий матеріал шлунків був зафіксований у 10% нейтральному формаліні. З нього були виготовлені парафінові блоки після загальноприйнятої обробки. З таких блоків виготовлялись зрізи товщиною 5-7мкм (по 2 шматочки з фундального та антрального відділу шлунка).

2.2. Методи дослідження

Для вирішення поставлених завдань нами проведений аналіз результатів наступних методів дослідження.

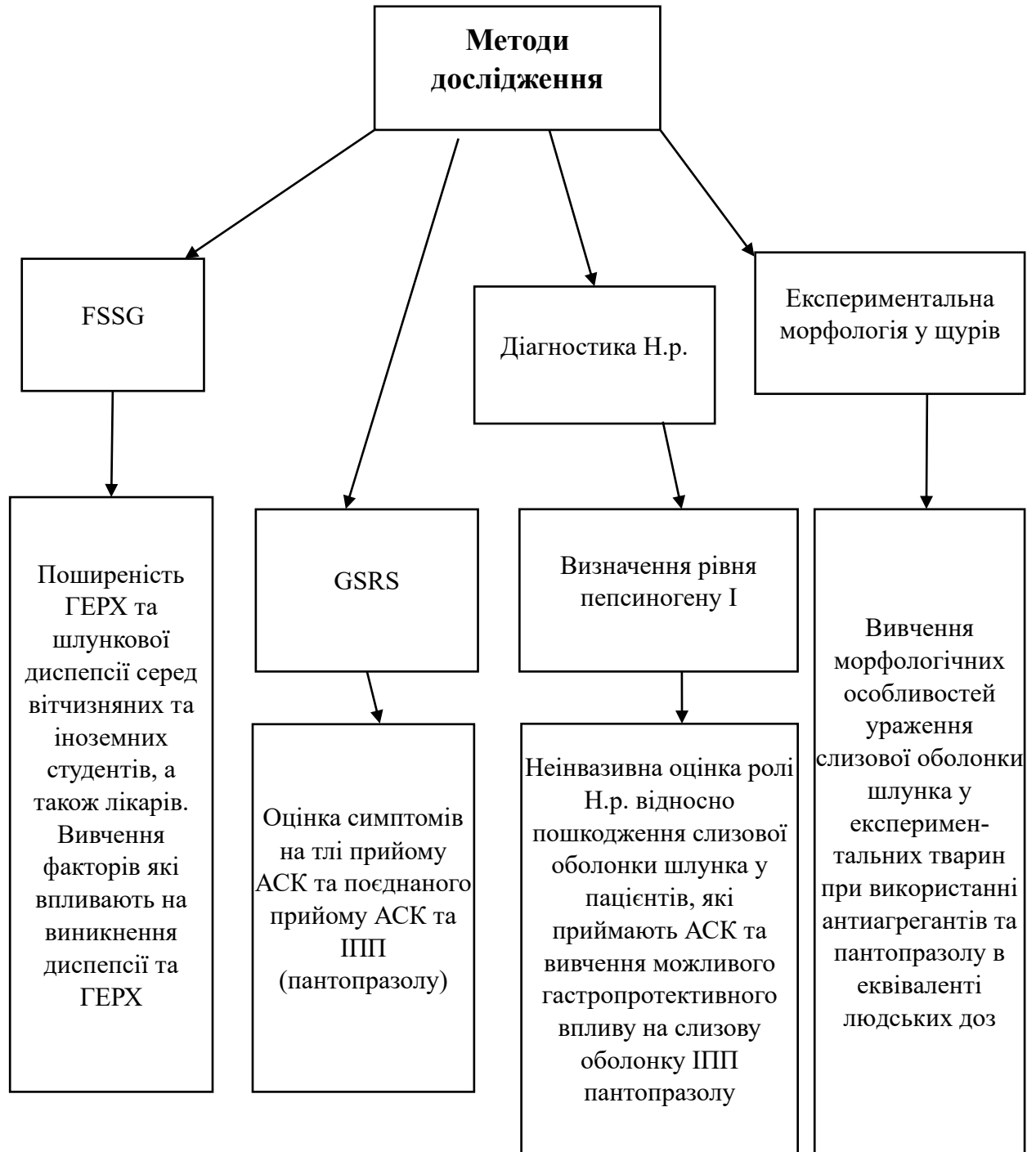


Рис. 2.2.1. Методи дослідження, використані в дисертації.

2.2.1. Характеристика методів, використаних для дослідження поширеності диспепсії

Нами був використаний опитувальник FSSG (Frequency Scale for Symptoms of GERD) для об'єктивної оцінки наявності чи відсутності скарг у опитаних осіб.

Його шкала містить 12 питань, які допомагають виявити симптоми щодо порушення моторики верхніх відділів шлунково-кишкового тракту.

Один блок питань стосується клінічних симптомів диспепсії, другий – проявів гастроезофагеального рефлюксу (Табл.1). Респондент, відповідаючи на дванадцять питань опитувальника, тим самим вказує на частоту виникнення симптомів за певними градаціями. По закінченні опитування такі градації відповідають бальному еквіваленту: 0 балів – відповідь «Ніколи», 1 бал – «Дуже рідко», 2 бали – «Іноді», 3 бали – «Часто», 4 бали – «Постійно».

Респонденти отримували інструктаж перед заповненням опитувальника стосовно того, що вони мають надати відповіді про наявність диспептичних скарг саме за останніх 3 місяці, але загальна тривалість проявів диспепсії має складати не менше 6 місяців [85,102].

Для оцінки симптомів підраховувалась сума балів. Так, сума балів за питання 2, 3, 5, 8, 11 свідчила про наявність або відсутність симптомів диспепсії, а сума балів за питання 1, 4, 6, 7, 9, 10, 12 – наявність або відсутність симптомів ГЕРХ.

При інтерпретації отриманих результатів наявними вважались синдром диспепсії або ГЕРХ, якщо підрахована сума балів за відповідні питання склала 8 та більше.

Респондентів відповідно до отриманих результатів розподілили на наступні групи: практично здорові; з ознаками диспепсії; з ознаками ГЕРХ; з ознаками диспепсії та ГЕРХ.

Опитувальник Frequency Scale for Symptoms of GERD

№	Питання	Ніколи	Дуже рідко	Іноді	Часто	Постійн о
1	Чи бувала у Вас печія?*	0	1	2	3	4
2	Чи бувало у Вас відчуття здуття живота?***	0	1	2	3	4
3	Чи бувало у Вас відчуття важкості в животі після їжі?***	0	1	2	3	4
4	Чи бувають у Вас випадки, коли Ви несвідомо погладжуєте ділянку грудини?*	0	1	2	3	4
5	Чи відчуваєте Ви слабкість після їди?***	0	1	2	3	4
6	Чи буває у Вас печія після їди?*	0	1	2	3	4
7	Чи буває у Вас незвичайне відчуття у роті (наприклад, відчуття печіння)?*	0	1	2	3	4
8	Чи бувають у вас відчуття швидкого насичення (відчуття «переповнення» під час їди)?***	0	1	2	3	4
9	Чи трапляються випадки, коли їжа «застряє» у стравоході під час її проковтування?*	0	1	2	3	4

10	Чи бувають випадки відчуття присмаку гіркоти у роті?*	0	1	2	3	4
11	Чи часто у вас буває відрижка повітрям чи їжею?**	0	1	2	3	4
12	Чи виникає у вас печія при нахилі вперед?*	0	1	2	3	4

Примітка: * - відповідає симптомам ГЕРХ, ** - відповідає симптомам диспепсії.

2.2.2. Характеристика методик, використаних для дослідження диспептичних проявів у пацієнтів, що приймають АСК

Опитувальник GSRS був використаний для визначення вираженості диспептичних проявів у пацієнтів, що щоденно приймали АСК.

Класичним опитувальником для хворих на шлунково-кишкові розлади є GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale). Корисність такого опитувальника для оцінки симптомів диспепсії та рефлюксного синдрому, його надійність та обґрунтованість доведена дослідженнями, проведеними в шести країнах [4, 7].

В опитувальник GSRS входять п'ятнадцять питань, розподілені на 5 шкал: абдомінальний больовий синдром, рефлюксний синдром, диспептичний синдром, діарейний синдром, синдром запору. В кожен шкалу входять певні питання, які стосуються самопочуття респондента за останній тиждень. Відповіді на них дозволяють визначити та віддиференціювати основні шлунково-кишкові синдроми, та оцінити ступінь їх впливу на якість життя респондента.

ШКАЛИ ОПИТУВАЛЬНИКА GSRS:

AP – синдром абдомінального болю (питання 1, 4)

CS – констипаційний синдром (запор) (питання 10, 13, 15)

DS – діарейний синдром (питання 11, 12, 14)

IS – диспептичний синдром (питання 6, 7, 8, 9)

RS – рефлюксний синдром (питання 2, 3, 5).

Кожне з питань має 7 варіантів відповіді (оцінка в балах складає від 1 до 7). Більшій вираженості синдрому відповідає вищий бал. Для кожної зі шкал вираховується середнє арифметичне значення. Відповідно до провідного синдрому, який набрав максимальну кількість балів, і формується заключення.

Таблиця 2.

Опитувальник GSRS

- ШКАЛА ОЦІНКИ ШЛУНКОВО-КИШКОВИХ СИМПТОМІВ GSRS
- Чи турбував Вас БІЛЬ АБО ДИСКОМФОРТ В ВЕРХНІЙ ЧАСТИНІ ЖИВОТА АБО ОБЛАСТІ ВАШОГО ШЛУНКА на минулому тижні?
 - ☐ Не турбував
 - ☐ Незначний дискомфорт
 - ☐ Помірний дискомфорт
 - ☐ Середній дискомфорт
 - ☐ Відносно сильний (но терпимий) дискомфорт
 - ☐ Сильний дискомфорт
 - ☐ Дуже сильний дискомфорт
 - Чи турбувала Вас ПЕЧІЯ на минулому тижні? (Під печією мається на увазі неприємне пекуче відчуття в області грудної клітки.)
 - ☐ Не турбував
 - ☐ Незначний дискомфорт
 - ☐ Помірний дискомфорт
 - ☐ Середній дискомфорт
 - ☐ Відносно сильний (но терпимий) дискомфорт
 - ☐ Сильний дискомфорт
 - ☐ Дуже сильний дискомфорт
 - Чи турбував Вас КИСЛОТНИЙ РЕФЛЮКС на минулому тижні? (Під рефлюксом розуміється відчуття зригування невеликих кількостей кислоти або затікання кислоти або гіркої рідини із шлунка в горло.)
 - ☐ Не турбував
 - ☐ Незначний дискомфорт
 - ☐ Помірний дискомфорт
 - ☐ Середній дискомфорт
 - ☐ Відносно сильний (но терпимий) дискомфорт
 - ☐ Сильний дискомфорт
 - ☐ Дуже сильний дискомфорт
 - Чи турбували Вас ГОЛОДНІ БОЛІ в животі на минулому тижні? (Це відчуття пустоти в шлунку, пов'язані з потребою перекусити між прийомами їжі.)
 - ☐ Не турбував
 - ☐ Незначний дискомфорт
 - ☐ Помірний дискомфорт
 - ☐ Середній дискомфорт
 - ☐ Відносно сильний (но терпимий) дискомфорт
 - ☐ Сильний дискомфорт
 - ☐ Дуже сильний дискомфорт
 - Чи турбували Вас НАПАДИ НУДОТИ на минулому тижні? (Під нудотою розуміється неприємне відчуття, яке може спровокувати рвоту.)
 - ☐ Не турбував
 - ☐ Незначний дискомфорт
 - ☐ Помірний дискомфорт
 - ☐ Середній дискомфорт
 - ☐ Відносно сильний (но терпимий) дискомфорт
 - ☐ Сильний дискомфорт
 - ☐ Дуже сильний дискомфорт
 - Чи турбувало Вас ВУРЧАННЯ в животі на минулому тижні? (Під вурчанням розуміється «вібрація» або неприємні звуки в животі.)
 - ☐ Не турбував
 - ☐ Незначний дискомфорт
 - ☐ Помірний дискомфорт
 - ☐ Середній дискомфорт
 - ☐ Відносно сильний (но терпимий) дискомфорт
 - ☐ Сильний дискомфорт
 - ☐ Дуже сильний дискомфорт
 - Чи турбувало Вас ЗДУТТЯ живота на минулому тижні? (Під здуттям розуміється відчуття газів або повітря в животі, що часто супроводжується збільшенням живота в об'ємі.)
 - ☐ Не турбував
 - ☐ Незначний дискомфорт
 - ☐ Помірний дискомфорт
 - ☐ Середній дискомфорт
 - ☐ Відносно сильний (но терпимий) дискомфорт
 - ☐ Сильний дискомфорт
 - ☐ Дуже сильний дискомфорт
 - Чи турбувала Вас ВІДРИЖКА на минулому тижні? (Під відрижкою розуміється вихід повітря із шлунка через рот, що супроводжується послабленням відчуття здуття.)
 - ☐ Не турбував
 - ☐ Незначний дискомфорт
 - ☐ Помірний дискомфорт
 - ☐ Середній дискомфорт
 - ☐ Відносно сильний (но терпимий) дискомфорт
 - ☐ Сильний дискомфорт
 - ☐ Дуже сильний дискомфорт

9. Чи турбував Вас МЕТЕОРИЗМ на минулому тижні? (Під метеоризмом розуміється звільнення кишкового від повітря чи газів.)
- ☐ Не турбував
 - ☐ Незначний дискомфорт
 - ☐ Помірний дискомфорт
 - ☐ Середній дискомфорт
 - ☐ Відносно сильний (но терпимий) дискомфорт
 - ☐ Сильний дискомфорт
 - ☐ Дуже сильний дискомфорт
10. Чи турбував Вас ЗАПОР на минулому тижні? (Під запором розуміється зниження здатності до випорожнення кишкового.)
- ☐ Не турбував
 - ☐ Незначний дискомфорт
 - ☐ Помірний дискомфорт
 - ☐ Середній дискомфорт
 - ☐ Відносно сильний (но терпимий) дискомфорт
 - ☐ Сильний дискомфорт
 - ☐ Дуже сильний дискомфорт
11. Чи турбувала Вас ДІАРЕЯ на минулому тижні? (Під діареєю розуміється дуже часте випорожнення кишкового.)
- ☐ Не турбував
 - ☐ Незначний дискомфорт
 - ☐ Помірний дискомфорт
 - ☐ Середній дискомфорт
 - ☐ Відносно сильний (но терпимий) дискомфорт
 - ☐ Сильний дискомфорт
 - ☐ Дуже сильний дискомфорт
12. Чи турбували Вас РІДКІ ВИПОРОЖНЕННЯ на минулому тижні? (В випадку чергування рідкого випорожнення та твердого випорожнення, відмітати ступінь дискомфорту при переважанні РІДКОГО ВИПОРОЖНЕННЯ.)
- ☐ Не турбував
 - ☐ Незначний дискомфорт
 - ☐ Помірний дискомфорт
 - ☐ Середній дискомфорт
 - ☐ Відносно сильний (но терпимий) дискомфорт
 - ☐ Сильний дискомфорт
 - ☐ Дуже сильний дискомфорт
13. Чи турбували Вас ТВЕРДІ ВИПОРОЖНЕННЯ на минулому тижні? (В випадку чергування рідких випорожнень та твердих випорожнень, відмітати ступінь дискомфорту при переважанні ТВЕРДИХ ВИПОРОЖНЕНЬ.)
- ☐ Не турбував
 - ☐ Незначний дискомфорт
 - ☐ Помірний дискомфорт
 - ☐ Середній дискомфорт
 - ☐ Відносно сильний (но терпимий) дискомфорт
 - ☐ Сильний дискомфорт
 - ☐ Дуже сильний дискомфорт
14. Чи були Ви стурбовані РАПТОВОЮ ПОТРЕБОЮ ВИПОРОЖНИТИ КИШКІВНИК на протязі минулого тижня? (Під цим розуміється термінова потреба йти в туалет при неможливості повністю контролювати ситуацію.)
- ☐ Не турбував
 - ☐ Незначний дискомфорт
 - ☐ Помірний дискомфорт
 - ☐ Середній дискомфорт
 - ☐ Відносно сильний (но терпимий) дискомфорт
 - ☐ Сильний дискомфорт
 - ☐ Дуже сильний дискомфорт
15. Чи виникало у Вас ВІДЧУТТЯ НЕ ПОВНІСТЮ ВИПОРОЖНЕНОГО КИШКІВНИКА при відвідуванні туалету на минулому тижні? (Це почуття незавершеної дефекації (випорожнення) невідлячилось на те, що Ви уже були в туалеті.)
- ☐ Не турбував
 - ☐ Незначний дискомфорт
 - ☐ Помірний дискомфорт
 - ☐ Середній дискомфорт
 - ☐ Відносно сильний (но терпимий) дискомфорт
 - ☐ Сильний дискомфорт
 - ☐ Дуже сильний дискомфорт

ДЯКУЄМО ЗА СПІВПРАЦЮ!

2.2.3. Методика вивчення рівня пепсиногену I у пацієнтів, що приймають АСК в дозі 75мг із патологією ССС в залежності від Н.р. статусу та прийому пантопразолу

Визначення рівня пепсиногену I нашим пацієнтам проводилось в Товаристві з обмеженою відповідальністю «Діагностичний центр Меділабс», м. Вінниця (Акредитаційний сертифікат, серія МЗ №013507, реєстраційний номер 9952, виданий 24 травня 2017 року). Референтні значення для пепсиногену I згідно даних лабораторії становили 30-130мкг/л.

Кореляційний зв'язок між рівнем пепсиногену I, інфікованістю Н.р. та прийомом пантопразолу у хворих із патологією ССС, які приймали АСК в дозі 75мг, вивчався шляхом розрахунків коефіцієнтів лінійної парної кореляції.

Вибір оптимального порогового значення пепсиногену I для оцінки можливого пошкоджуючого впливу Н.р. на слизову оболонку шлунка у хворих із патологією ССС, які отримували АСК в дозі 75мг, проводився шляхом аналізу

ROC-кривих (Receiver Operator Characteristic) за результатами аналізу рівнів пепсиногену I у Н.р.- інфікованих та Н.р. не інфікованих пацієнтів.

Для встановлення протективної дії пантопразолу на слизову оболонку шлунка у хворих із патологією ССС, які отримували АСК в дозі 75 мг проводився аналіз ROC-кривих за результатами порівняння рівнів пепсиногену I у Н.р.- інфікованих та Н.р. не інфікованих пацієнтів, які на момент обстеження приймали пантопразол в дозі 40мг на добу не менше 1 місяця.

2.2.4. Характеристика методів для вивчення морфологічних особливостей ураження слизової оболонки шлунка у експериментальних тварин при використанні антиагрегантів та пантопразолу в еквіваленті людських доз

Для визначення патоморфологічних змін СОШ використовували наступні методики: загально-гістологічні (фарбування гематоксиліном та еозином), гістохімічні (забарвлення альціановим синім при рН 1,0 та 2,5 в поєднанні з ШИК-реакцією) для визначення нейтральних та кислих глікопротеїнів.

Для кількісної оцінки вмісту апоптотичних клітин використовували індекс апоптозу (ІА), який розраховували у відсотках за формулою: $ІА = \frac{\text{кількість апоптотичних клітин}}{\text{загальна кількість}} \times 100$.

При виконанні імуногістохімічного дослідження за допомогою парафінових зрізів використовувався стрептавідин-біотиновий метод («DAKO», Данія, LSAB2 Systems, HRP). В цитратному буфері з рН 6,0 було проведено демаскування антигену, мишачі моноклональні антитіла використовувались в якості первинних антитіл. Впродовж 15-60 секунд ядра клітин дофарбовувались за допомогою гематоксиліну Майєра.

Мишачі моноклональні антитіла CPP32 (клон JHM62, «Novocastra», Великобританія) використовувались для оцінки експресії каспази-3. Напівкількісна шкала оцінки інтенсивності забарвлення була застосована для ідентифікації експресії CPP32: відсутність позитивної реакції в клітинах – 0 (відсутня), до 30%

клітин, що відреагували позитивно – 1 (слабка), 31–60% – 2 (помірна), 60% та більше забарвлених клітин – 3 (сильна).

2.3. Загальна схема протоколу (обстеження та лікування хворих)

Для вирішення поставлених задач нами були виділені наступні етапи дослідження:

1 етап дослідження.

Вивчення поширеності диспепсії серед дорослого населення за допомогою платформи Microsoft Forms серед вітчизняних студентів, лікарів ЗПСМ та іноземних студентів.

Вивчення впливу прийому ацетилсаліцилової кислоти на розвиток диспептичних проявів у пацієнтів з патологією серцево-судинної системи за допомогою опитувальника GSRS.

2 етап дослідження.

Вивчення морфологічних особливостей ураження слизової оболонки шлунка у білих нелінійних щурів-самців при використанні антиагрегантів (АСК, клопідогрелю та їх комбінацій) і пантопразолу в еквіваленті людських доз.

Вивчення впливу на слизову оболонку шлунка АСК в дозі 75мг шляхом визначення рівня пепсиногену I у хворих із патологією ССС в залежності від Н.р. статусу та прийому пантопразолу.

2.4. Методи статистичного аналізу

Нами застосовувались загальноприйняті формули для статистичної обробки отриманих результатів та обчислення середньоарифметичної та стандартної похибки середньоарифметичної. За допомогою t-критерію Ст'юдента з використанням спеціальних таблиць розрахована статистична вірогідність різниці між двома вибірками середньої арифметичної та її стандартної похибки. Метод χ^2 був нами застосований для оцінки впливу різних факторів на появу симптомів

диспепсії та ГЕРХ. За допомогою непараметричного методу Спірмена був проведений кореляційний аналіз.

Оцінка похибок можливих порогових значень визначалась методом аналізу ROC-кривих. Використання аналізу кривої ROC охоплює оцінку дискримінаційної здатності нового діагностичного тесту, визначення оптимального порогового значення, що максимізує чутливість і специфічність, оцінку прогностичної цінності конкретного біомаркера, а також аналіз багатофакторних показників ризику на основі декількох змінних або факторів ризику [3, 12, 96].

Отримані результати опрацьовані на комп'ютері з ліцензованим програмним забезпеченням Windows 10 Pro (ідентифікатор пристрою 68DF4479-419C-448A-AE5C-8E02B19510A3; код продукту 00330-50007-01876-AA0EM), Microsoft Office 2007 Word, Excel (код продукту 89388-714-8535007-65623) та комп'ютерної програми MedCalc®Software bvba.

РОЗДІЛ 3

ПОШИРЕНІСТЬ СИМПТОМІВ ДИСПЕПСІЇ СЕРЕД СТУДЕНТІВ ТА СІМЕЙНИХ ЛІКАРІВ. ОЦІНКА ВПЛИВУ ПРЕПАРАТІВ АСК НА ВИНИКНЕННЯ ШЛУНКОВО-КИШКОВИХ РОЗЛАДІВ У ПАЦІЄНТІВ З ПАТОЛОГІЄЮ ССС

3.1. Поширеність симптомів диспепсії серед студентів та лікарів загальної практики-сімейної медицини

168 вітчизняних студентів ВНМУ ім. М.І. Пирогова взяли участь в опитуванні за допомогою опитувальника FSSG. З них на 1-3 курсах навчались 72 (42,9%) особи, а на 4-6 – 96 (57,1%).

За результатами опитування 168 вітчизняних студентів щодо наявності симптомів диспепсії та ГЕРХ було встановлено, що симптоми диспепсії виявлені у 36 (21,4%) респондентів, симптоми ГЕРХ – у 6 (3,6%), а 25 (14,3%) вітчизняних студентів мали симптоми, характерні як для диспепсії, так і для ГЕРХ. 102 (60,7%) опитаних вважали себе здоровими (рис. 3.1.1).

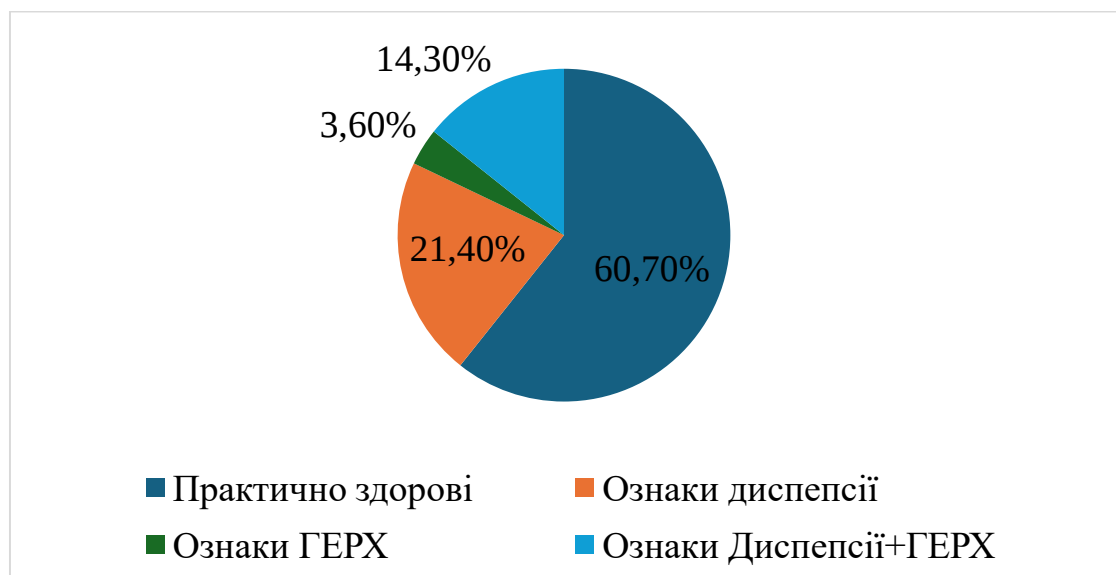


Рис. 3.1.1. Розповсюдженість симптомів диспепсії та ГЕРХ серед вітчизняних студентів.

Диспептичні симптоми нами виявлені у 11 (15,9%) з 69 опитаних лікарів загальної практики – сімейної медицини, симптоми ГЕРХ – у 4 (5,8%), симптоми, що характерні і для диспепсії, і для ГЕРХ – у 8 (11,6%). При цьому 46 (66,7%) опитаних лікарів ЗПСМ вважали себе здоровими (рис. 3.1.2).

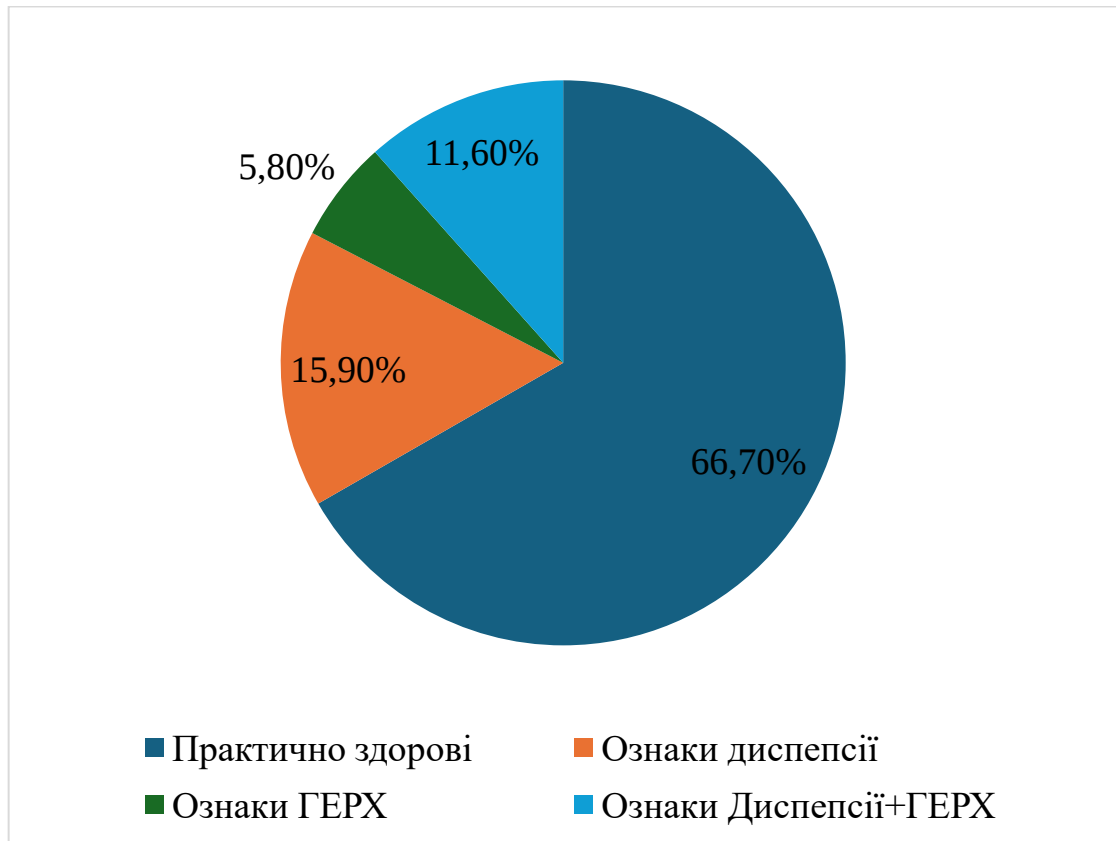


Рис. 3.1.2. Розповсюдженість симптомів диспепсії та ГЕРХ серед лікарів ЗПСМ.

За результатами опитування 64 студентів-іноземців щодо наявності симптомів диспепсії та ГЕРХ було встановлено, що симптоми диспепсії виявлені у 7 (10,9%) респондентів, симптоми ГЕРХ – у 1 (1,6%), а 5 (7,8%) студентів-іноземців мали симптоми, характерні як для диспепсії, так і для ГЕРХ. 50 (79,7%) опитаних вважали себе здоровими (рис. 3.1.3).

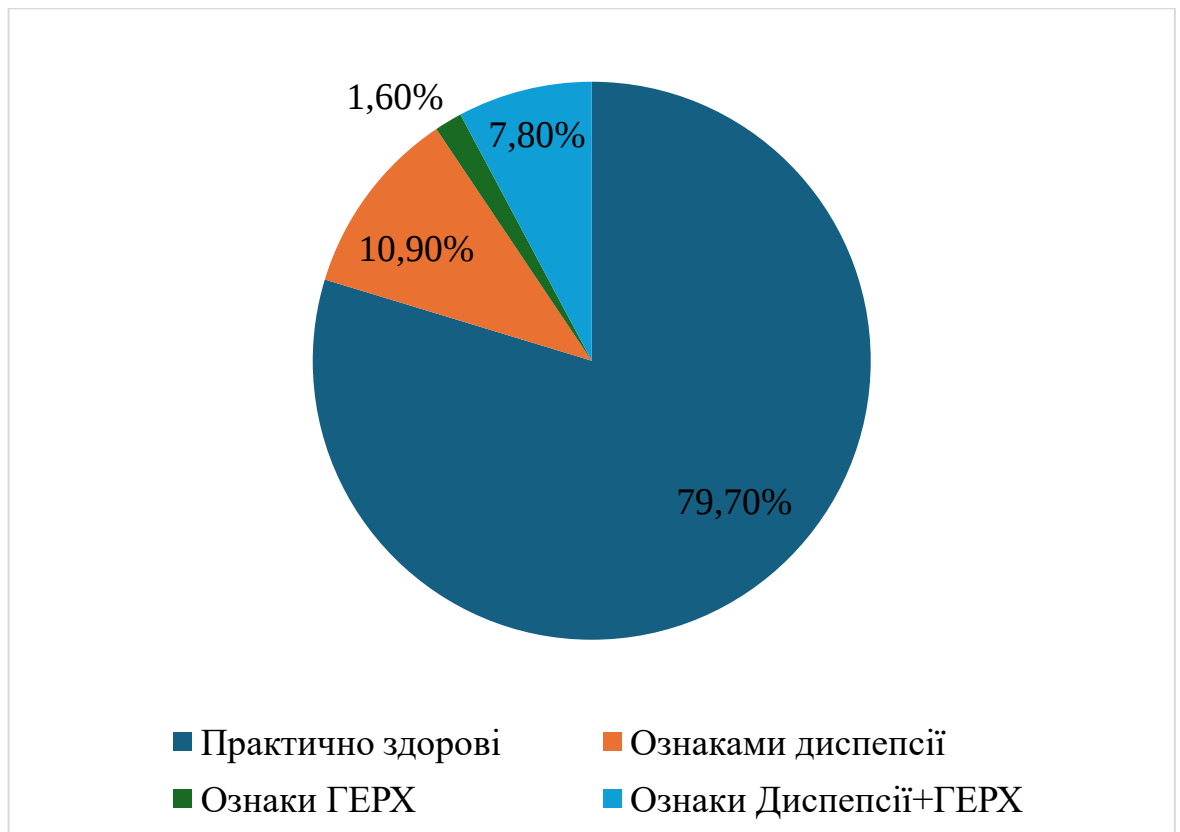


Рис. 3.1.3. Розповсюдженість симптомів диспепсії та ГЕРХ серед іноземних студентів.

Ми встановили певні відмінності, порівнявши розповсюдженість симптомів диспепсії та ГЕРХ у вітчизняних студентів, сімейних лікарів та іноземних студентів (рис. 3.1.4).

При порівнянні групи опитаних вітчизняних студентів з іноземними студентами наявність проявів диспепсії відзначили достовірно більше ($p < 0,05$) респондентів – 21,4% проти 10,9%, а здоровими себе вважали достовірно менше ($p < 0,01$) опитаних – 60,7% проти 79,7%. Однак такі групи опитаних не відрізнялись ($p > 0,05$) між собою за розповсюдженістю симптомів ГЕРХ та поєднання проявів диспепсії та ГЕРХ.

Достовірних відмінностей між групами вітчизняних студентів та лікарів ЗПСМ, а також між групами лікарів ЗПСМ та студентів-іноземців при порівнянні розповсюдженості симптомів диспепсії, симптомів ГЕРХ та поєднання цих симптомів не знайдено ($p > 0,05$) (рис. 3.1.4).

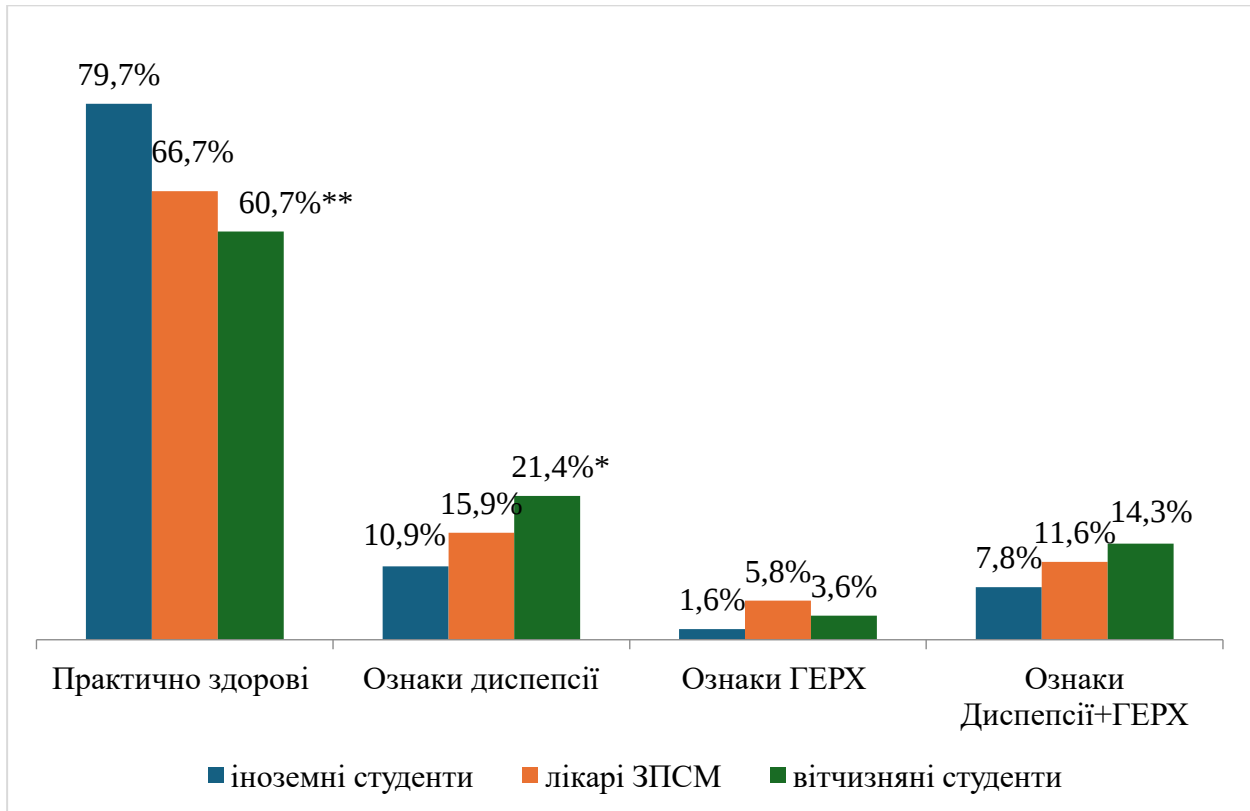


Рис. 3.1.4. Порівняння розповсюдженості симптомів диспепсії та ГЕРХ серед вітчизняних студентів, лікарів ЗПСМ та іноземних студентів, які взяли участь в опитуванні.

Проведено порівняльний аналіз можливих факторів ризику щодо появи симптомів диспепсії та ГЕРХ у перерахованих групах з урахуванням встановлених відмінностей (табл.1).

При порівнянні встановлено, що індекс маси тіла в групі сімейних лікарів достовірно більший ($p < 0,01$), ніж у вітчизняних та іноземних студентів: $27,3 \pm 0,6$ проти $21,9 \pm 0,3$ та $23,8 \pm 0,5$ відповідно (табл. 2). Крім того, у сімейних лікарів достовірно частіше ($p < 0,01$) були в анамнезі захворювання шлунково-кишкового тракту та прийом фармакопрепаратів: 52,2% та 43,5% серед лікарів ЗПСМ проти 19,0% та 19,6% серед вітчизняних студентів і 17,2% і 10,9% серед студентів-іноземців. Але при порівнянні групи лікарів ЗПСМ з групами вітчизняних та іноземних студентів стосовно тютюнопаління, було виявлено, що серед лікарів достовірно менше ($p < 0,01$) таких, що палять: 1,5% проти 15,5% та 10,9% відповідно (табл. 1).

Найбільша кількість респондентів, що відзначили вживання алкоголю, встановлена в групі вітчизняних студентів у порівнянні з групами сімейних лікарів ($p<0,05$) та іноземних студентів ($p<0,01$). При цьому прийом алкоголю відзначили 45,2% респондентів серед вітчизняних студентів, 31,9% – в групі сімейних лікарів, 10,9% – серед іноземних студентів. Достовірних відмінностей між групами вітчизняних студентів та лікарів загальної практики – сімейної медицини щодо доз спожитого алкоголю не встановлено: $1,5\pm0,5$ проти $0,78\pm0,17$ відповідно ($p>0,05$).

Середній бал успішності в групі вітчизняних студентів при порівнянні з групою іноземних студентів був достовірно вищим ($p<0,05$): $4,3\pm0,04$ проти $4,1\pm0,07$. Оцінка групи сімейних лікарів за таким критерієм не виконувалась.

Таблиця 1

Аналіз впливу окремих чинників на виникнення симптомів диспепсії та ГЕРХ

Досліджуваний показник	Вітчизняні студенти n=168	Лікарі ЗПСМ n=69	Іноземні студенти n=64
ІМТ	$21,9\pm0,3^{\wedge}$	$27,3\pm0,6$	$23,8\pm0,5^{\wedge}$
Оцінки за навчання	$4,3\pm0,04$	--	$4,1\pm0,07^*$
Тютюнопаління	26 (15,5%) [^]	1 (1,5%)	7 (10,9%) [^]
Алкоголь в тиждень	76 (45,2)	22 (31,9%)*	7 (10,9%)**
Дози алкоголю в тиждень	$1,5\pm0,5$	$0,78\pm0,17$	$0,32\pm0,14^*$
Наявність перенесених хвороб ШКТ на час опитування	32 (19,0%) [^]	36 (52,2%)	11 (17,2%) [^]
Прийом будь-яких медикаментів на час опитування	33 (19,6%) [^]	30 (43,5%)	7 (10,9%) [^]

$\wedge$ – $p < 0,01$ порівняно із групою лікарів ЗПСМ;

* – $p < 0,05$ порівняно із групою вітчизняних студентів;

** – $p < 0,01$ порівняно із групою вітчизняних студентів.

Ми порівняли результати опитування щодо факторів ризику в групах вітчизняних студентів, студентів-іноземців та лікарів загальної практики – сімейної медицини для з'ясування відмінностей впливу різних факторів на появу симптомів диспепсії, ГЕРХ та їх поєднання (табл. 2).

Показники ІМТ, успішності, паління тютюну, вживання алкоголю та кількості доз алкоголю на тиждень серед вітчизняних студентів із симптомами диспепсії, ГЕРХ та їх поєднанням достовірно не відрізнялись ($p > 0,05$) від таких у опитаних, які вважали себе здоровими (табл. 3).

Так, серед респондентів, які вважали себе здоровими, індекс маси тіла та успішність (оцінки за навчання) становили $21,8 \pm 0,3$ та $4,28 \pm 0,05$, у тих, хто мав прояви диспепсії – $21,4 \pm 0,4$ та $4,35 \pm 0,04$, у тих, хто мав прояви ГЕРХ – $24,0 \pm 1,8$ і $4,2 \pm 0,2$, а у опитаних, які мали поєднання симптомів диспепсії та ГЕРХ – $22,7 \pm 0,8$ та $4,2 \pm 0,1$ відповідно (табл. 3).

Кількість тих, хто палить, серед практично здорових осіб становила 14 (13,7%), а алкоголь вживали – 45 (44,1%). У студентів, що мали прояви диспепсії, ці показники дорівнювали 8 (22,2%) та 17 (47,2%), а при поєднанні диспепсії та ГЕРХ – 4 (16,7%) і 11 (45,8%) відповідно. Серед студентів, які мали прояви ГЕРХ, курці були відсутні, алкоголь вживали 3 (50%) особи.

Встановлено, що порівняно з особами, які вважали себе здоровими, в групах студентів з симптомами диспепсії та поєднанням симптомів диспепсії та ГЕРХ кількість осіб, що мали в анамнезі хвороби ШКТ, була достовірно більшою ($p < 0,01$) – 8 (7,8%) проти 15 (41,7%) та 9 (37,5%) відповідно.

Крім того, результати опитування показали (табл. 2) що вітчизняні студенти, які мали прояви диспепсії, достовірно частіше ($p < 0,05$) приймали будь-які фармакопрепарати порівняно з тими, хто вважав себе здоровими – 12 (33,3%) проти 14 (13,7%). Однак такі відмінності не спостерігались у студентів із симптомами ГЕРХ та поєднанням диспепсія + ГЕРХ.

Водночас показники ІМТ, успішності, кількості курців серед студентів-іноземців, які мали ознаки диспепсії, ГЕРХ та поєднання диспепсії + ГЕРХ, не мали достовірної відмінності від таких же показників у осіб, що вважали себе здоровими (табл. 2).

Показники ІМТ та успішності у осіб, що вважали себе здоровими, склали $24,0 \pm 0,6$ та $4,0 \pm 0,08$, а у тих, хто мав симптоми диспепсії – $23,4 \pm 0,4$ та $4,1 \pm 0,4$, симптоми ГЕРХ – $24,0$ та $4,0$, поєднання проявів диспепсії та ГЕРХ – $22,5 \pm 0,8$ та $4,1 \pm 0,2$ відповідно (табл. 2).

В групі студентів-іноземців серед практично здорових було 5 (10%) курців, а серед тих, хто мав ознаки поєднання диспепсії + ГЕРХ – 2 (40%) особи.

Серед іноземних студентів із симптомами диспепсії випадки вживання алкоголю були достовірно частішими: 42,9% проти 3,6% у таких, що вважали себе практично здоровими (табл. 2). Незважаючи на це, відмінностей за дозами спожитого алкоголю за тиждень не було.

Нами встановлено, що у іноземних студентів з ознаками ГЕРХ та поєднанням ознак диспепсії та ГЕРХ порівняно з практично здоровими кількість осіб із захворюваннями шлунково-кишкового тракту в анамнезі була достовірно більшою ($p < 0,01$) і складала 100% і 60% проти 10% відповідно (табл. 3).

Аналіз відповідей лікарів загальної практики – сімейної медицини (табл. 3) показав, що в осіб з проявами ГЕРХ індекс маси тіла був достовірно більшим ніж у тих лікарів, що вважали себе здоровими: $32,8 \pm 2,4$ проти $26,7 \pm 0,7$.

Водночас ті сімейні лікарі, що мали симптоми диспепсії та поєднання симптомів диспепсії та ГЕРХ, не мали достовірних відмінностей за ІМТ ($p > 0,05$) від практично здорових: $26,6 \pm 1,8$ та $29,1 \pm 2,1$ проти $26,7 \pm 0,7$.

Достовірних відмінностей ($p > 0,05$) між практично здоровими лікарями ЗПСМ та тими, що мали прояви диспепсії, ГЕРХ та поєднання диспепсії + ГЕРХ, за критеріями тютюнопаління, вживання алкоголю та дозами алкоголю в тиждень виявлено не було (табл. 3).

Результати опитування показали, що в групах і вітчизняних студентів, і лікарів ЗПСМ з симптомами диспепсії та поєднанням симптомів диспепсії та ГЕРХ

при порівнянні з практично здоровими кількість осіб, що мають захворювання ШКТ в анамнезі, була достовірно більшою: 81,8% та 87,5% проти 39,1% відповідно.

Але між особами з проявами диспепсії, ГЕРХ та поєднання диспепсії та ГЕРХ (табл. 3) нами не встановлено відмінностей при порівнянні з особами, у яких скарги відсутні (табл. 2), щодо частоти прийому фармакопрепаратів.

Таблиця 2

Вивчення факторів ризику щодо виникнення симптомів диспепсії, ГЕРХ та їх поєднання серед вітчизняних та іноземних студентів і лікарів ЗПСМ

Вітчизняні студенти				
Досліджуваний показник	Практично здорові n=102	Диспепсія n= 36	ГЕРХ n=6	Диспепсія + ГЕРХ n= 24
ІМТ	21,8±0,3	21,4±0,4	24,0	22,7±0,8
Оцінки за навчання	4,28±0,05	4,35±0,04	4,2±0,2	4,2±0,1
Тютюнопаління	14 (13,7%)	8 (22,2%)	0	4 (16,7%)
Алкоголь на тиждень	45 (44,1%)	17 (47,2%)	3 (50,0%)	11 (45,8%)
Дози алкоголю на тиждень	1,1±0,2	1,25±0,1	0,7±0,3	0,8±0,2
Наявність перенесених хвороб ШКТ на час опитування	8 (7,8%)	15 (41,7%)**	0	9 (37,5%)**
Прийом будь-яких медикаментів на час опитування	14 (13,7%)	12 (33,3%)*	0	7 (29,2%)
Іноземні студенти				

Досліджуваний показник	Практично здорові n=50	Диспепсія n= 7	ГЕРХ n=1	Диспепсія + ГЕРХ n= 5
ІМТ	24,0±0,6	23,4±0,4	23,8	22,5±0,8
Оцінки за навчання	4,0±0,08	4,1±0,4	4,0	4,1±0,2
Тютюнопаління	5 (10%)	0	0	2 (40%)
Алкоголь на тиждень	3 (6%)	3 (42,9%)*	0	1 (20%)
Дози алкоголю на тиждень	0,12±0,08	0,82±0,6	0	0,11±0,1
Наявність перенесених хвороб ШКТ на час опитування	5 (10%)	2 (28,6%)	1 (100%)**	3 (60%)**
Прийом будь-яких медикаментів на час опитування	2 (4,0%)	2 (28,6%)	1 (100%)**	2 (40%)
Лікарі ЗПСМ				
Досліджуваний показник	Практично здорові n=46	Диспепсія n= 11	ГЕРХ n=4	Диспепсія + ГЕРХ n= 8
ІМТ	26,7±0,7	26,6±1,8	32,8±2,4*	29,1±2,1
Тютюнопаління	1 (2,2%)	0	0	0
Алкоголь на тиждень	11 (23,9%)	6 (54,5%)	2 (50,0%)	3 (37,5%)
Дози алкоголю на тиждень	0,8±0,2	0,7±0,2	0,63±0,5	0,63±0,4

Наявність перенесених хвороб ШКТ на час опитування	18 (39,1%)	9 (81,8%)**	2 (50%)	7 (87,5%)**
Прийом будь-яких медикаментів на час опитування	18 (39,1%)	6 (54,5%)	2 (50%)	4 (50%)

* - $p < 0,05$ порівняно із здоровими;

** - $p < 0,01$ порівняно із здоровими.

Нами виконаний порівняльний аналіз серед вітчизняних та іноземних студентів (з розподілом за курсом навчання) та сімейними лікарями (з розподілом за віком – до 49 років та 50 років і старші). Метою аналізу була оцінка впливу різноманітних факторів на появу симптомів диспепсії та ГЕРХ.

В результаті аналізу у вітчизняних студентів I-III курсів, IV-VI курсів та іноземних студентів не виявлені відмінності ($p > 0,05$) між особами, у яких скарги відсутні, та тими, хто має скарги на диспепсію, ГЕРХ або їх поєднання, за показниками ІМТ, успішності, паління тютюну, вживання алкоголю та дози алкоголю на тиждень (табл. 3).

Але нами встановлено достовірне збільшення ($p < 0,05$) захворювань ШКТ в анамнезі в усіх трьох опитаних групах у осіб з ознаками диспепсії, ГЕРХ та їх поєднання при порівнянні з однокурсниками, які не мали скарг: 24% проти 6,4% – у вітчизняних студентів I-III курсів, 43,9% проти 9,1% – у вітчизняних студентів IV-VI курсів, 42,8% проти 10% – у студентів-іноземців.

Кількість опитаних із проявами диспепсії, ГЕРХ та їх поєднання, які вживали будь-які фармакопрепарати під час анкетування, була достовірно більшою (табл. 3) в порівнянні зі здоровими однокурсниками в групах вітчизняних студентів I-III курсів – 28% проти 4,3%, та студентів-іноземців – 35,7% проти 4%. Серед вітчизняних студентів IV-VI курсів достовірної відмінності не виявлено ($p > 0,05$): 29,3% проти 21,8%.

Аналіз факторів ризику виникнення симптомів диспепсії, GERX та їх поєднання у вітчизняних та іноземних студентів в залежності від курсу навчання

Досліджуваний показник	Вітчизняні студенти I-III курс		Вітчизняні студенти IV-VI курс		Іноземні студенти	
	Практично здорові n= 47	Мають симптоми n= 25	Практично здорові n= 55	Мають симптоми n= 41	Практично здорові n= 50	Мають симптоми n= 14
ІМТ	21,1±0,4	20,7±0,7	22,4±0,5	23,0±0,7	24,0±0,6	23,1±0,8
Оцінки за навчання	4,14±0,06	4,24±0,1	4,4±0,06	4,26±0,07	4,0±0,08	4,1±0,2
Тютюнопаління	3 (6,4%)	6 (24%)	11 (20%)	6 (14,6%)	5 (10%)	2 (14,3%)
Алкоголь в тиждень	14 (29,8%)	10 (40%)	31 (56,4%)	21 (51,2%)	3 (6%)	4 (28,6%)
Дози алкоголю в тиждень	0,6±0,2	0,92±0,4	1,6±0,5	1,1±0,2	0,12±0,08	0,93±0,5
Наявність перенесених хвороб ШКТ на час опитування	3 (6,4%)	6 (24%)*	5 (9,1%)	18 (43,9%)*	5 (10%)	6 (42,8%)*
Прийом будь-яких медикаментів на час опитування	2 (4,3%)	7 (28%)*	12 (21,8%)	12 (29,3%)	2 (4,0%)	5 (35,7%)*

* - $p < 0,05$ порівняно із практично здоровими однокурсниками.

Порівняльний аналіз серед лікарів загальної практики – сімейної медицини різних вікових груп показав, що за критеріями ІМТ, тютюнопаління, вживання алкоголю та дози прийому алкоголю в тиждень достовірних відмінностей ($p > 0,05$) між тими, що вважали себе здоровими, та опитаними з ознаками диспепсії, ГЕРХ та поєднання диспепсії + ГЕРХ не було в жодній з вікових груп (табл. 4).

Слід зазначити, що в групах респондентів із симптомами диспепсії, ГЕРХ та їх поєднання достовірно більшою ($p < 0,01$) була кількість осіб, що в анамнезі мали захворювання шлунково-кишкового тракту: 31,8% проти 81,8% в групі лікарів ЗПСМ у віці до 49 років, 33,3% проти 75% в групі 50 років та старших.

Таблиця 4

Аналіз факторів ризику щодо виникнення симптомів диспепсії, ГЕРХ та їх поєднання у лікарів ЗПСМ в залежності від віку

Досліджуваний показник	До 49 років		50 та старше	
	Практично здорові n=22	Мають симптоми n=11	Практично здорові n=24	Мають симптоми n=12
ІМТ	24,8±0,9	26,8±2,2	28,4±0,8	30,1±1,3
Тютюнопаління	1 (4,5%)	0	0	0
Алкоголь в тиждень	10 (45,5%)	6 (54,5%)	11 (45,8%)	5 (41,7%)
Дози алкоголю на тиждень	1,0±0,5	0,8±0,3	0,7±0,2	0,5±0,2
Наявність перенесених хвороб ШКТ на час опитування	7 (31,8%)	9 (81,8%)*	8 (33,3%)	9 (75%)*

Прийом медикаментів опитування	будь-яких на час	5 (22,7%)	3 (27,3%)	13 (54,2%)	9 (75%)
--------------------------------------	---------------------	-----------	-----------	------------	------------

* - $p < 0,01$ порівняно із практично здоровими.

Оцінка впливу різноманітних факторів на можливість виникнення проявів диспепсії та ГЕРХ в групах респондентів була нами виконана за допомогою методу χ^2 . Результати аналізу показали (табл. 5), що індекс маси тіла та паління тютюну не впливають в жодній з трьох груп респондентів на виникнення симптомів, що досліджувались. В той же час встановлений вплив ($p < 0,05$) вживання алкоголю на появу ознак диспепсії та ГЕРХ в групах лікарів загальної практики – сімейної медицини ($\chi^2 = 4,1$) та студентів-іноземців ($\chi^2 = 5,7$). Такого впливу в групі вітчизняних студентів ($\chi^2 = 0,13$) виявлено не було ($p > 0,05$).

У всіх трьох групах проведений аналіз показав, що перенесені хвороби шлунково-кишкового тракту в анамнезі (табл. 6) безпосередньо впливали на виникнення проявів диспепсії та ГЕРХ ($p < 0,01$). При цьому в групі вітчизняних студентів показник χ^2 дорівнював 21,1; в групі лікарів загальної практики – сімейної медицини – 9,41; студентів-іноземців – 8,3.

Крім того, в результаті аналізу встановлений (табл. 5) вплив прийому будь-яких фармакопрепаратів на появу симптомів диспепсії та ГЕРХ в групах вітчизняних ($p < 0,05$) та іноземних ($p < 0,01$) студентів. Значення χ^2 при цьому склало 5,76 для групи вітчизняних студентів та 11,29 – для іноземних. В групі лікарів ЗПСМ такий вплив не був виявлений ($p > 0,05$): показник χ^2 дорівнював 0,48.

Вивчення факторів ризику щодо впливу на виникнення симптомів диспепсії та GERX в опитаних групах

Досліджуваний показник	χ^2		
	Вітчизняні студенти n=168	Лікарі ЗПСМ n=69	Іноземні студенти n=64
ІМТ	1,99	0,74	0,24
Тютюнопаління	0,60	0,51	0,21
Алкоголь на тиждень	0,13	4,1*	5,7*
Наявність перенесених хвороб ШКТ на час опитування	21,1**	9,41**	8,3**
Прийом будь-яких медикаментів на час опитування	5,76*	0,48	11,29**

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

В групах опитаних нами були вивчені кореляційні зв'язки між появою симптомів диспепсії та показниками, що підлягали дослідженню, за допомогою непараметричного методу Спірмена (табл. 6). В усіх трьох групах респондентів взаємозв'язок ($p > 0,05$) між виникненням проявів диспепсії і GERX та показниками віку та ІМТ не встановлено (табл. 6).

Водночас між дозами спожитого алкоголю та виникненням проявів диспепсії та GERX встановлено кореляційний зв'язок ($p < 0,01$) в групі студентів-іноземців: $r = 0,308$. В той же час такий зв'язок не був встановлений ($r = 0,308$) в інших групах опитаних: показник r для вітчизняних студентів дорівнював 0,059, а для лікарів ЗПСМ – 0,002 (табл. 6).

Взаємозв'язок між появою симптомів диспепсії і GERX та наявністю у респондентів захворювань шлунково-кишкового тракту в анамнезі встановлений

нами в усіх трьох групах: коефіцієнт рангів Спірмена становив 0,36 для групи вітчизняних студентів; 0,43 – для групи сімейних лікарів; 0,36 – для групи студентів-іноземців ($p<0,01$).

Таблиця 6

Кореляційні зв'язки між факторами ризику та виникненням симптомів диспепсії та ГЕРХ в опитаних групах

Досліджуваний показник	Коефіцієнт рангів Спірмена ρ		
	Вітчизняні студенти n=168	Лікарі ЗПСМ n=69	Іноземні студенти n=64
Вік	0,116	0,015	0,079
ІМТ	0,012	0,178	0,071
Дози алкоголю на тиждень	0,059	0,002	0,308*
Наявність перенесених хвороб ШКТ на час опитування	0,36*	0,43*	0,36*
Прийом будь-яких медикаментів на час опитування	0,2*	0,124	0,42*

* - $p<0,01$;

У групах вітчизняних студентів та іноземних студентів ми встановили кореляційний зв'язок ($p<0,01$) між прийомом медикаментів і появою симптомів диспепсії та ГЕРХ (табл. 7). Зокрема, коефіцієнт рангів Спірмена для групи вітчизняних студентів становив 0,2 і для групи іноземних студентів – 0,42. Водночас в опитаній групі лікарів ЗПСМ такий зв'язок був відсутнім ($p>0,05$). Коефіцієнт рангів Спірмена для групи лікарів ЗПСМ становив 0,43 (табл. 6).

3.2. Вплив препаратів АСК на виникнення шлунково-кишкових розладів у пацієнтів з патологією ССС та оцінка їх вираженості в залежності від прийому ІПП

Нами оцінювався вплив ацетилсаліцилової кислоти на виникнення розладів ШКТ залежно від тривалості прийому за допомогою опитувальника GSRS.

Ми виявили, що поява шлунково-кишкових розладів має пряму залежність від тривалості прийому АСК. Ми достовірно встановили, що диспептичний синдром має місце у хворих, які приймають препарати АСК від 6 місяців до 1 року та більше 1 року порівняно з тими, хто вживав АСК до 1 місяця та від 1 до 6 місяців ($p < 0,05$). Водночас такі відмінності не виявлені ($p > 0,05$) стосовно діарейного констипаційного, рефлюксного синдромів та синдрому абдомінального болю (рис. 3.2.1).

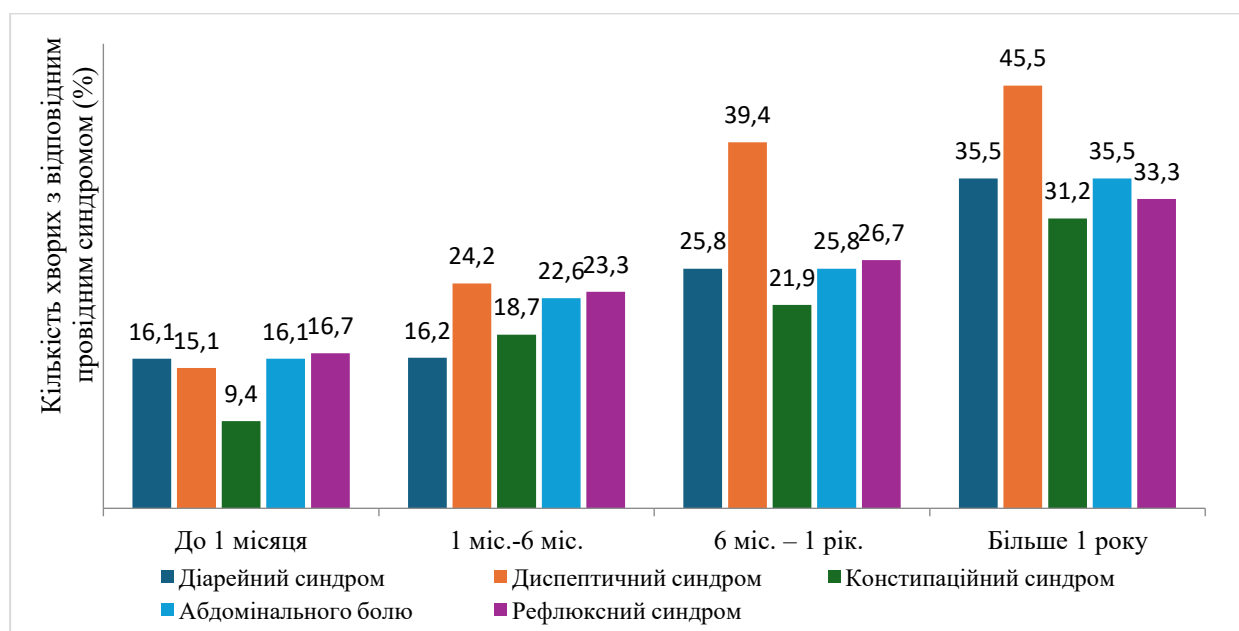


Рис. 3.2.1. Розподіл хворих у залежності від тривалості прийому АСК.

За результатами опитувальника GSRS, при порівнянні за статтю щодо наявності гастроінтестинальних розладів у пацієнтів, що вживали щоденно 75мг АСК, вірогідної відмінності ($p > 0,05$) не встановлено (рис. 3.2. 2).

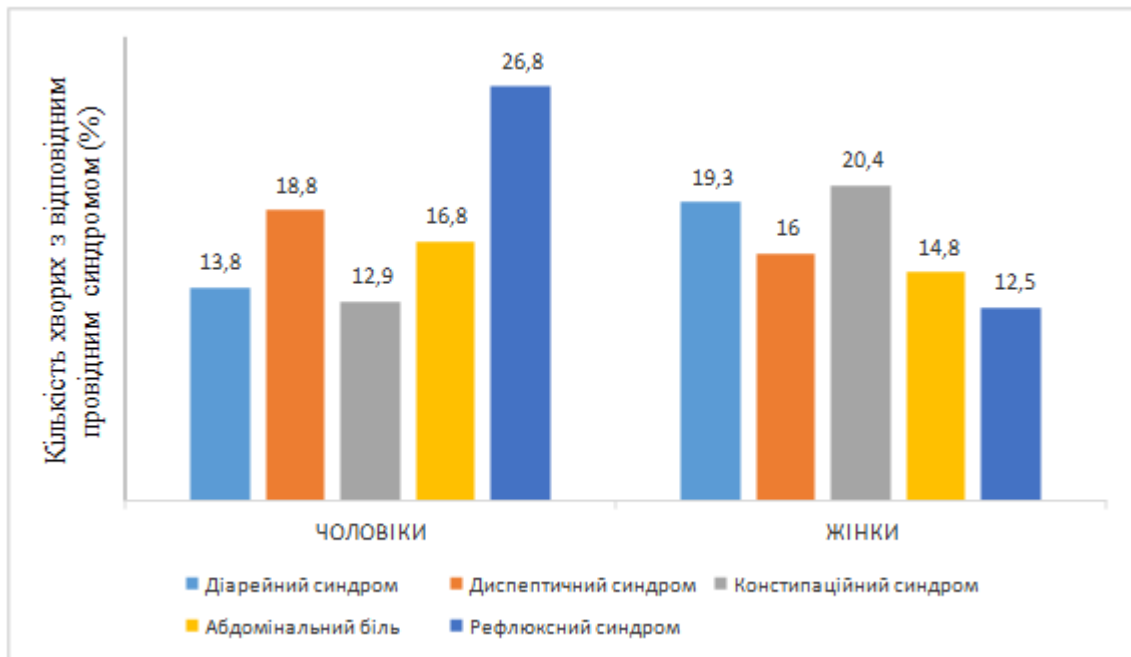


Рис. 3.2.2. Розподіл хворих за статтю в залежності від провідного синдрому

Крім того, у респондентів не встановлені ($p > 0,05$) вірогідні відмінності у наявності шлунково-кишкових розладів при порівняльній оцінці вікових груп (рис. 3.2.3).

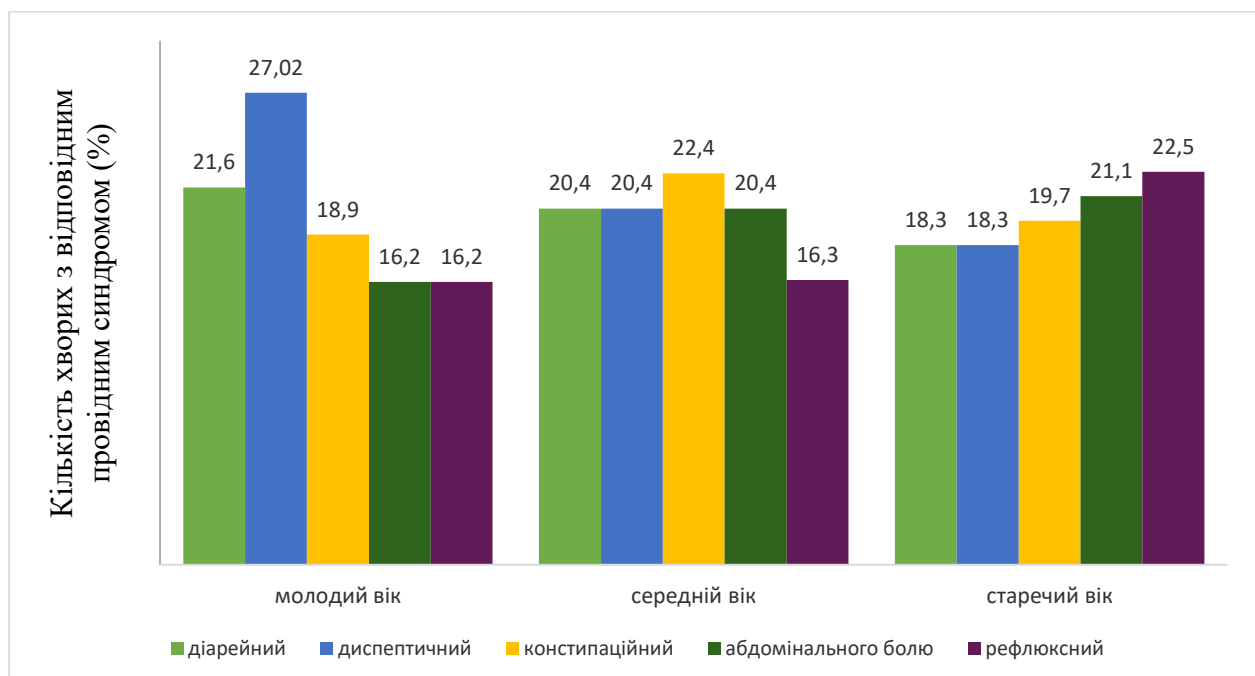


Рис. 3.2.3. Розподіл хворих молодого, середнього та старечого віку в залежності від провідного синдрому

Нами встановлено згідно даних опитування, що для гастропротекції деякі хворі (61 особа) вживали ІПП.

Відповідно такі хворі були розподілені для подальшого аналізу на три групи, залежно від наявності або відсутності гастропротекції інгібіторами протонної помпи.

До першої групи увійшли 96 осіб, які не приймали ІПП (гастропротекція відсутня);

Другу групу склали 32 пацієнти, у яких гастропротекція проводилась із застосуванням омепразолу

Третя група – 29 хворих, які застосовували для гастропротекції пантопразол (рис. 3.2.3).

Порівняння між першою та другою групами (прийом АСК та АСК+ІПП (омепразол)) на наявність диспептичного синдрому встановило, що кількість осіб з такими симптомами достовірно зменшилась в другій групі (прийом АСК+ІПП (омепразол)): 48,5% проти 39,4% ($p<0,05$) (рис. 3.2.4).

В результаті порівняння між першою та третьою групами (прийом АСК та АСК+ІПП (пантопразол)) на наявність диспептичного синдрому виявлено, що при застосуванні пантопразолу в якості гастропротекції кількість пацієнтів з такими симптомами достовірно зменшилась: 48,5% проти 12,1% ($p<0,05$) (рис. 3.2.4).

При порівнянні другої (прийом АСК+ІПП (омепразол)) та третьої (прийом АСК+ІПП (пантопразол)) групи пацієнтів на наявність диспептичного синдрому встановлено вірогідно кращий гастропротективний ефект пантопразолу порівняно з омепразолом: кількість хворих з проявами диспептичного синдрому при застосуванні пантопразолу достовірно зменшилась – 12,1% проти 39,4% ($p<0,05$) (рис. 3.2.4).

Що стосується синдрому абдомінального болю, то порівняння між першою (прийом АСК) та другою (прийом АСК+ІПП (омепразол)) групами довело, що застосування омепразолу достовірно зменшило кількість пацієнтів з наявністю таких симптомів: 48,4% проти 32,3% ($p<0,05$) (рис. 3.2.4).

Порівняння між першою (прийом АСК) та третьою (прийом АСК+ІПП (пантопразол)) групами на наявність синдрому абдомінального болю визначило, що застосування пантопразолу також достовірно зменшує кількість осіб з такими симптомами: 48,4% проти 19,3% ($p<0,05$) (рис. 3.2.4).

Вірогідно кращий гастропротективний ефект пантопразолу порівняно з омепразолом був встановлений при порівнянні синдрому абдомінального болю між другою (прийом АСК+ІПП (омепразол)) та третьою (прийом АСК+ІПП (пантопразол)) групами хворих за допомогою опитувальника GSRS: кількість осіб з синдромом абдомінального болю зменшилась на 19,3% та 32,3% відповідно ($p<0,05$) (рис. 3.2.4).

Що стосується наявності рефлюксного синдрому, то порівняння між першою (прийом АСК) та другою (прийом АСК+ІПП (омепразол)) групами довело, що кількість осіб з такими симптомами достовірно зменшилась в результаті прийому омепразолу: 43,3% проти 3,3% ($p<0,05$) (рис. 3.2.4).

Таке ж порівняння між першою (прийом АСК) та третьою (прийом АСК+ІПП (пантопразол)) групами хворих виявило, що застосування пантопразолу достовірно зменшує кількість пацієнтів з рефлюксним синдромом: 43,3% проти 20% ($p<0,05$) (рис. 3.2.4).

Вірогідно кращий гастропротективний ефект пантопразолу порівняно з омепразолом встановлений при порівнянні наявності рефлюксного синдрому в другій (прийом АСК+ІПП (омепразол)) та третій (прийом АСК+ІПП (пантопразол)) групах осіб: кількість хворих з проявами рефлюксу зменшилась до 20% та 3,3 % відповідно ($p<0,05$) (рис. 3.2.4).

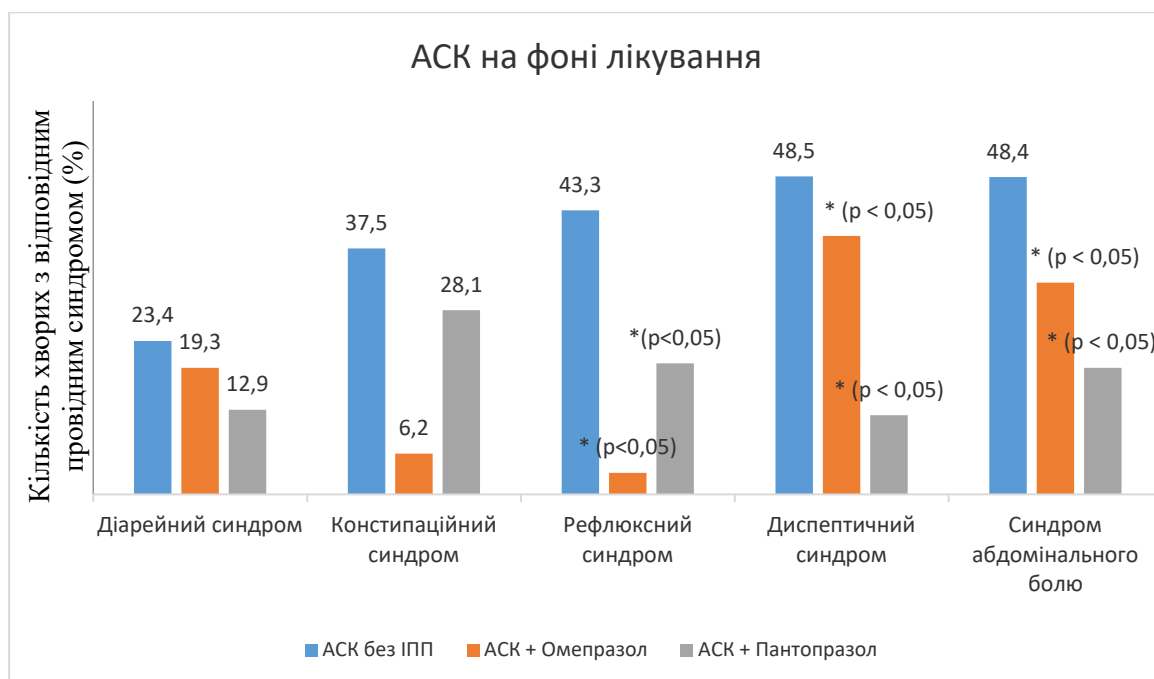


Рис. 3.2.4. Розподіл хворих у залежності від прийому ІПП.

Однак застосування омепразолу та пантопразолу не вплинуло на зменшення констипаційного та діарейного синдромів: між групами пацієнтів достовірних відмінностей не знайдено ($p > 0,05$) (рис. 3.2.4).

Основні положення розділу відображені у публікаціях та впроваджені у практичну роботу лікувально-профілактичних закладів МОЗ України (додатки Б2, Б4, Б5).

Результати досліджень, які представлені в даному розділі дисертації, відображені в трьох статтях [9, 11, 87] та п'ятьох тезах [10,13,14,15,16].

РОЗДІЛ 4

ПОКАЗНИКИ РІВНЯ ПЕПСИНОГЕНУ І У ПАЦІЄНТІВ, ЩО ПРИЙМАЮТЬ АСК ІЗ ПАТОЛОГІЮЄ ССС ТА МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕННЯ СО ШЛУНКА У ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН ПРИ ВИКОРИСТАННІ АНТИАГРЕГАНТІВ ТА ПАНТОПРАЗОЛУ В ЕКВІВАЛЕНТІ ЛЮДСЬКИХ ДОЗ

4.1. Рівень пепсиногену І у пацієнтів, що приймають АСК в дозі 75мг із патологією ССС в залежності від Н.р. статусу та прийому пантопразолу

Нами встановлено, що у 1 групі (Н.р. позитивні, не приймали пантопразол) рівень пепсиногену І становив $122,2 \pm 10,4$ мкг/л, у 2 групі Н.р. (негативні, не приймали пантопразол) рівень пепсиногену І склав $89,7 \pm 5,4$ мкг/л. В 3 групі (Н.р. позитивні, приймали пантопразол) і 4 групі (Н.р. негативні, приймали пантопразол) рівні пепсиногену І становили $96,1 \pm 6,8$ мкг/л та $86,6 \pm 5,4$ мкг/л відповідно.

При порівняльному аналізі виявилось, що у пацієнтів із хворобами ССС, які приймали тільки АСК в дозі 75мг і були Н.р. негативні (2 група), рівень пепсиногену був достовірно меншим ($p < 0,003$) ніж у пацієнтів, що також приймали тільки АСК в дозі 75мг і були Н.р. позитивні (група 1). Рівні пепсиногену в таких групах становили $89,7 \pm 5,4$ мкг/л проти $122,2 \pm 10,4$ мкг/л відповідно.

Слід зазначити, що за результатами аналізу ROC-кривої рівня пепсиногену І у Н.р.-інфікованих та Н.р.-неінфікованих пацієнтів із патологією ССС, які приймають АСК в дозі 75мг на добу встановлено (рис. 1): найкраща точка відсічення для рівня пепсиногену І, при якому з'являється ризик пошкодження слизової оболонки шлунка, становить $>125,4$ мкг/л (чутливість 77,3 (95% СІ: 54,6 – 92,2), специфічність 95,0 (95% СІ: 75,1-99,9), AUC $0,785 \pm 0,08$; $p < 0,001$).

Відповідно до класифікації моделей ROC-кривої запропонована модель для визначення рівня пепсиногену І у хворих із патологією ССС, які отримують АСК в дозі 75мг, має добру якість (рис. 4.1.1).

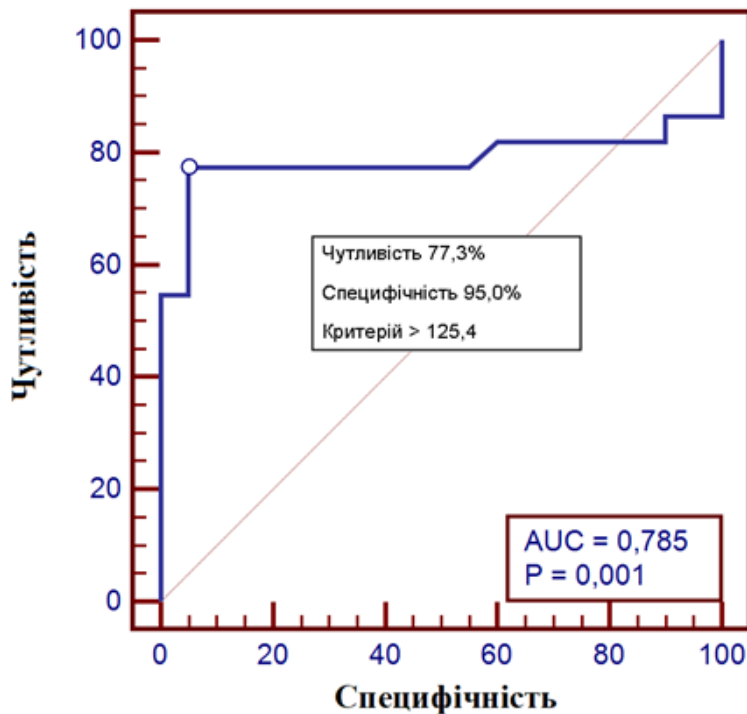


Рис. 4.1.1. ROC-крива оцінки рівню пепсиногену I як прогностичного маркера пошкодження слизової оболонки шлунка у хворих із патологією ССС, що приймають АСК в дозі 75мг на добу.

Крім того, нами встановлено достовірний зворотній кореляційний зв'язок ($p < 0,01$) між рівнем пепсиногену I та інфікованістю Н.р. у пацієнтів із патологією ССС, які приймали тільки АСК в дозі 75мг на добу (рис. 4.1.2). Коефіцієнт кореляції становив $-0,53$, що свідчить про помірний зв'язок досліджених параметрів.

Нами не було встановлено достовірних відмінностей ($p > 0,05$) за рівнем пепсиногену I між групами пацієнтів із хворобами ССС, що приймали АСК в дозі 75мг та пантопразол в дозі 40мг і були Н.р. негативними (4 група) та Н.р. позитивними (група 3). Рівні пепсиногену в таких групах становили $86,6 \pm 5,4$ мкг/л проти $96,1 \pm 6,8$ мкг/л відповідно.

При порівнянні Н.р. позитивних груп пацієнтів із патологією ССС, які отримували тільки АСК в дозі 75мг (група 1) та пацієнтами, що отримували АСК в дозі 75мг і пантопразол 40мг (група 3) було встановлено достовірне зменшення

($p < 0,04$) рівню пепсиногену I в 3 групі. Рівні пепсиногену I в таких групах становили $122,2 \pm 10,4$ мкг/л проти $96,1 \pm 6,8$ мкг/л відповідно.

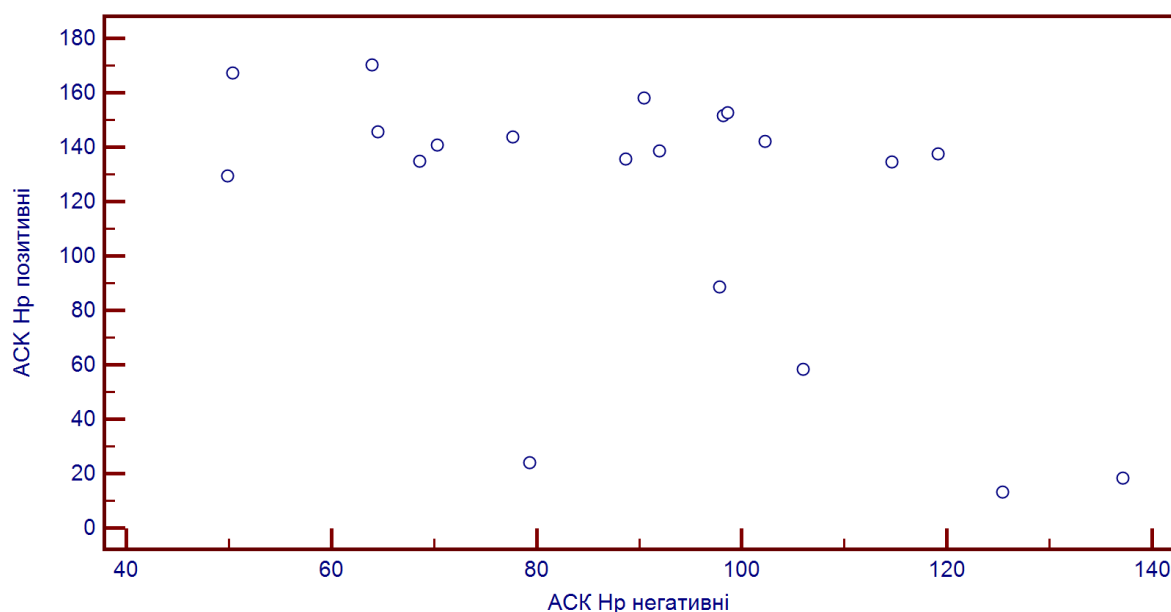


Рис. 4.1.2. Кореляційний зв'язок між рівнем пепсиногену I та інфікованістю Н.р. у хворих із патологією ССС, які приймають АСК в дозі 75 мг на добу.

Нами не встановлено достовірних відмінностей ($p > 0,05$) за рівнем пепсиногену I між Н.р. негативними групами хворих із патологією ССС: група 2, що приймають АСК в дозі 75мг та група 4, яка приймала АСК в дозі 75мг та пантопразол 40мг. Рівні пепсиногену I в таких групах становили $89,7 \pm 5,4$ мкг/л проти $86,6 \pm 5,4$ мкг/л відповідно.

4.2. Морфологічні особливості ураження слизової оболонки шлунка у експериментальних тварин при використанні антиагрегантів та пантопразолу в еквіваленті людських доз

При оглядовій мікроскопії СОШ в контрольній групі шлункові ямки розташовувалися близько одна до одної, були не глибокими, прямими, вислані призматичної форми епітелієм із базально розташованими овальними ядрами, в кожному шлункову ямку впадали шийки 2-3 головних залоз. Головні залози – у формі

компактних груп, що розділені тонкими прошарками сполучної тканини, з вузькими просвітами. В структурі головних залоз досить чітко визначалися 3 основних компонента клітинних елементів: головні, парієтальні екзокриноцити та шийкові мукоцити (рис. 4.2.1).

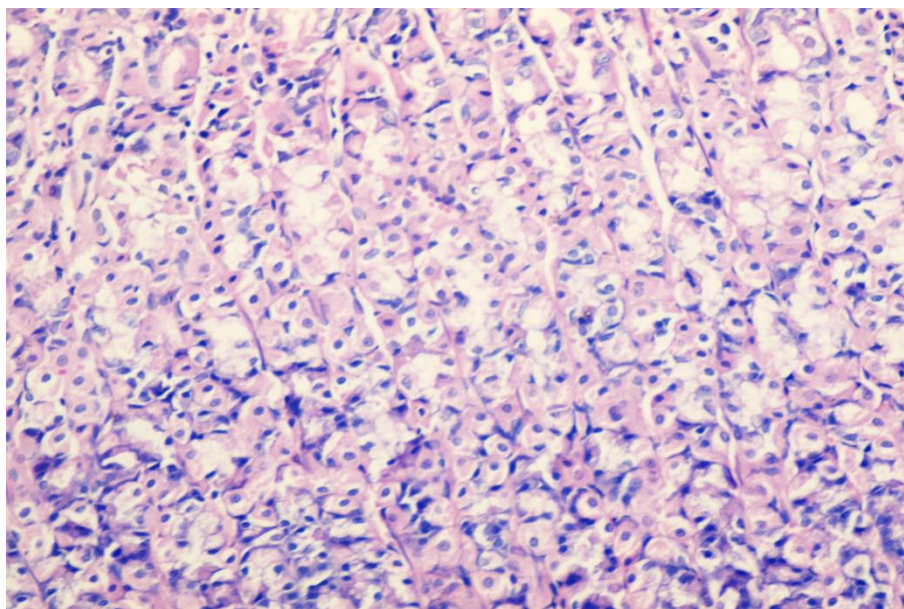


Рис. 4.2.1. Слизова оболонка фундального відділу шлунка щура групи контролю, 14 доба. Гістологічна структура СОШ збережена, з чітким диференційованим розташуванням клітин головних залоз. Забарвлення гематоксиліном та еозином $\times 100$.

Характерним для груп експериментальних тварин, які отримували АСК + пантопразол та клопідогрель + пантопразол було збереження базальної мембрани. Вона чітко визначалася під поверхневим епітелієм навколо залоз, кровоносні капіляри щільно прилягали до неї.

Залози тіла шлунка розташовувалися тісно одна до одної, але у деяких випадках розділені між собою значними прошарками рихлої сполучної тканини та пучками гладком'язових волокон. До складу фундальних залоз входили головні, парієтальні екзокриноцити та шийкові мукоцити. Головні та парієтальні екзокриноцити переважали в дні, а парієтальні клітини та шийкові мукоцити – в тілі. Базофільні гранули, які забарвлювались у фіолетовий колір, чітко помітні в

цитоплазмі головних екзокриноцитів. Цитоплазма парієтальних клітин має блідо-рожевий колір, однорідна. Склад шийки залоз становили малодиференційовані клітини, поряд з якими помічені парієтальні екзокриноцити та шийкові мукоцити. При забарвленні за методом періодат-фуксин останні особливо добре виявляються через світло-малинове забарвлення секрету. Секрет містив гліко-або мукопротеїди, але у меншій кількості порівняно з забарвленим у темно-малиновий колір секретом поверхневих епітеліоцитів.

Незначне зменшення товщини залозистого шару, деяка поглибленість та звивистість шлункових ямок спостерігалась при аналізі гістологічних препаратів піддослідних тварин групи ацетилсаліцилової кислоти та групи клопідогрелю. Вогницевість змін слизової оболонки шлунка відмічена у всіх препаратах, що підлягали вивченню. Більш короткими ставали головні залози, але в більшості полів зору вони були компактно розташовані, їх просвіти вузькі, виповнені мукоїдним секретом на рівні шийок.

Водночас сполучна тканина СОШ оголювалась на незначному протязі в групах як АСК, так і клопідогрелю, мікроерозії утворювались переважно (у 94% піддослідних тварин) в антральному відділі. Дно мікроерозій представляло собою набряклу сполучну тканину, субепітеліальна власна пластинка з дрібними діapedезними крововиливами, була помітна інфільтрація поодинокими лімфоцитами та плазматичними клітинами навколо зони набряку (рис. 4.2.2).

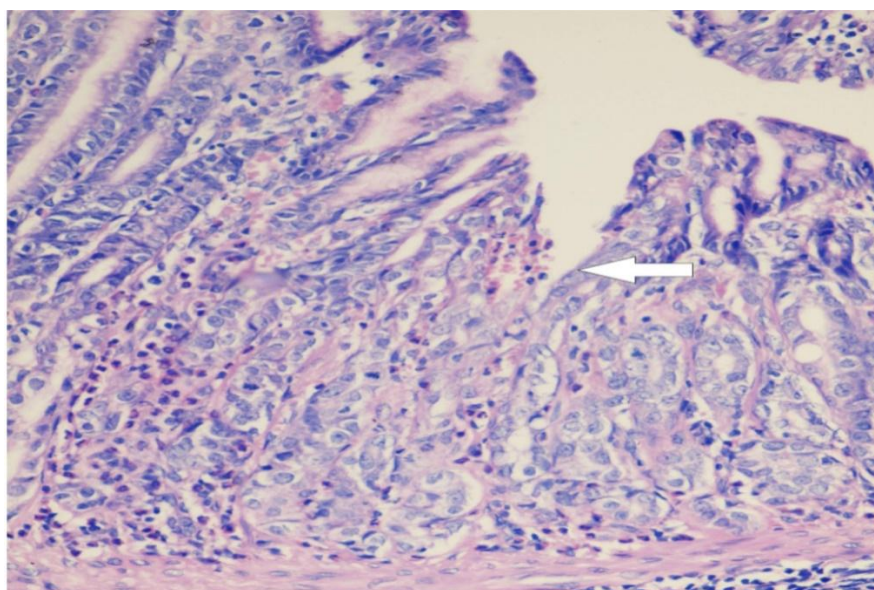


Рис. 4.2.2. Поверхнева ерозія антрального відділу СОШ щура. Дрібний крововилив, поодинокі лейкоцити. АСК, 14 доба. Зabarвлення гематоксиліном та еозином x 200.

Лише тонкий шар слизу вкривав оголену сполучну тканину власної пластинки СОШ, місцями він був відсутній. Використання ШИК-реакції в комбінації з альціановим синім добре виявляло таку картину (рис. 4.2.3).

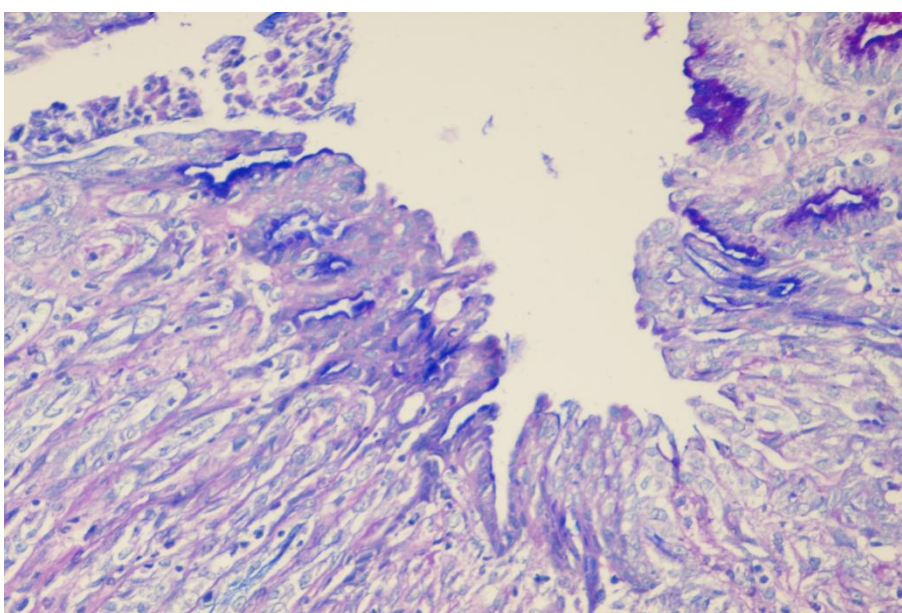


Рис. 4.2.3. Поверхнева ерозія антрального відділу СОШ щура. Десквамований епітелій, відсутні нейтральні глікопротеїни, незначна кількість кислих сіаломуцинів (синього кольору). АСК, 14 доба. Комбінована ШИК-реакція-альціановий синій x 400.

Епітелій, що оточує ерозивну поверхню, не мав ніяких регенеративних ознак. В цілому життєздатний вигляд мав епітелій ямок навколо зони ерозії, з помірно заповненою секретом, базофільною цитоплазмою його клітин. Зустрічалися фігури мітотичного поділу. В глибоких частинах ямок через проліферацію клітин відбулось їх подовження, вони набули звивистого або штопороподібного вигляду.

В зоні ерозії висота і глибина шлункових ямок була зменшена. Дрібні головні клітини, часто визначались вакуолі в базофільній цитоплазмі, не спостерігались фігури мітозу. Інтенсивно забарвлювались ядра, більшість з них дрібні, трапецієвидної форми, деякі розпадалися на фрагменти неправильної форми.

У поверхневому епітелії окремі епітеліоцити мали кубічну форму. Були розмиті межі між клітинами, забарвлення цитоплазми – нерівномірне, вона вакуолізована. Зменшувалася інтенсивність ШИК-реакції в апікальних відділах поверхневих епітеліоцитів. Вистилаючий шлункові валики та ямки епітелій недиференційований в зоні ерозії, різної висоти, не містить слизу.

Цікавим було відзначити, що у 42% експериментальних тварин, як із групи АСК так і групи клопідогрелю спостерігалась вогнищева лімфо-плазмоцитарна інфільтрація з домішками сегментоядерних лейкоцитів в базальних відділах СОШ на межі з м'язовою пластинкою (рис. 4.2.4). та дисоціація парієтальних та головних екзокриноцитів (рис. 4.2.5).

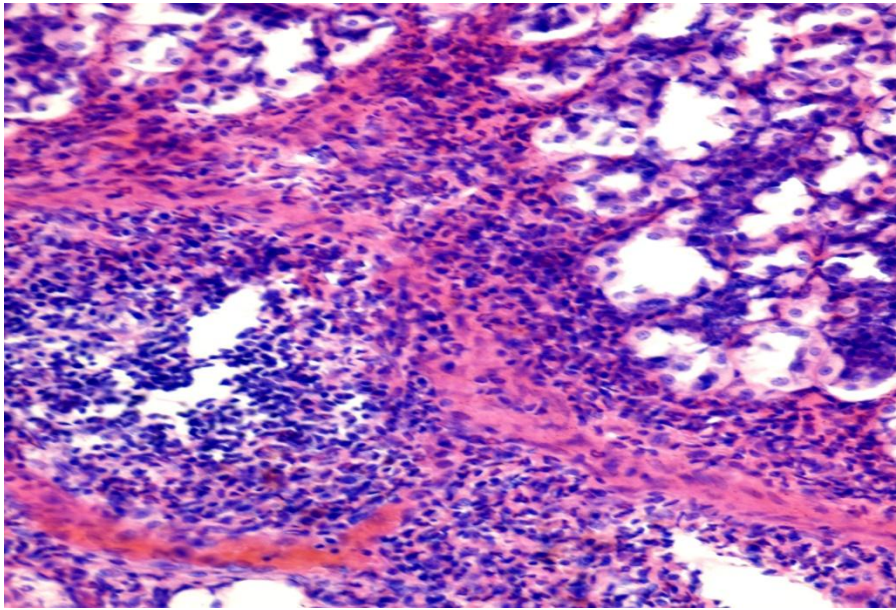


Рис. 4.2.4. Вогнищева лімфоплазмоцитарна інфільтрація м'язової пластинки СОШ. АСК, 14 доба. Зabarвлення гематоксиліном та еозином x 400.

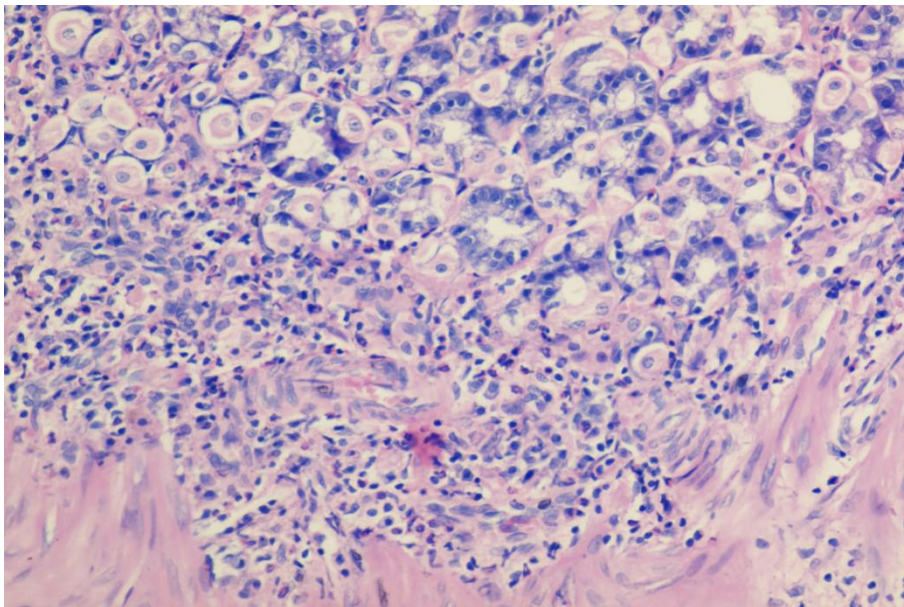


Рис. 4.2.5. Дисоціація парієтальних та головних екзокриноцитів в базальних відділах СОШ. Клопідогрель, 14 доба. Зabarвлення гематоксиліном та еозином x 400.

Однією з характерних ознак в групах ацетилсаліцилової кислоти, клопідогрелю та АСК + клопідогрель стало пошкодження базальної мембрани поверхневих епітеліоцитів. Таке пошкодження чітко визначалось при використанні

ШИК-реакції, але досить погано діагностувалось при використанні забарвлення гематоксилін-еозином (рис. 4.2.6).

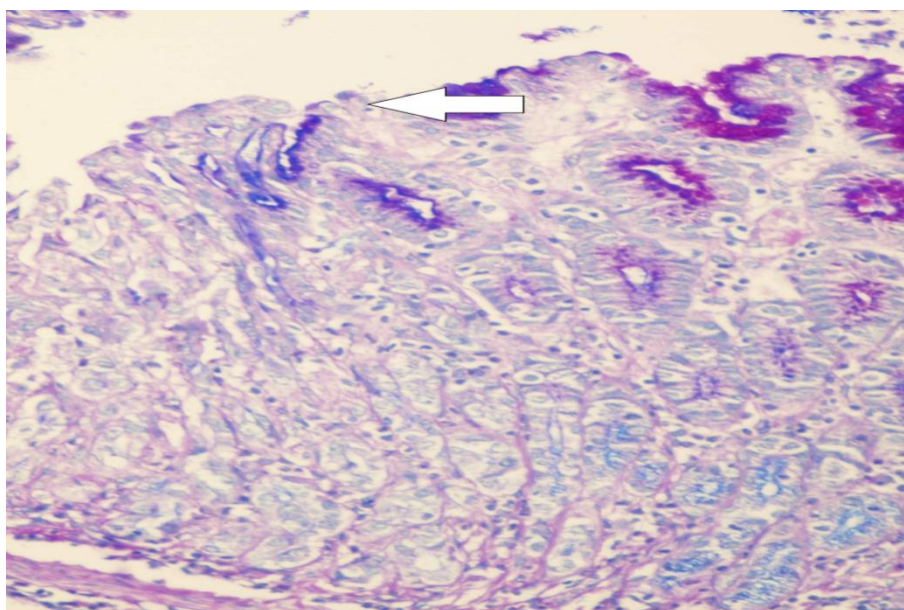


Рис. 4.2.6. Поверхнева ерозія антрального відділу слизової оболонки шлунка. В зоні дефекту базальна мембрана відсутня (стрілка), але збережена в осередках скупчення нейтральних муцинів (малиновий колір). АСК, 14 доба. Комбінована ШИК-реакція – альціановий синій x 400.

Проте при в групі АСК + клопідогрель пошкодження базальної мембрани виявлялося у 42% піддослідних тварин проти 25% групи АСК та 10% групи клопідогрелю і не спостерігалися в групах, які отримували АСК + пантопразол, клопідогрель + пантопразол та АСК + клопідогрель + пантопразол.

Слід зазначити, що прямим діагностичним критерієм пошкоджуючої дії АСК та клопідогрелю на слизову оболонку шлунка не завжди можуть слугувати такі ознаки альтерації апікальних частин епітеліоцитів на верхівках валиків, як десквація поверхневих епітеліоцитів. В глибині ямок та в просвітах залоз також виявлялись десквамовані епітеліоцити та їх скупчення.

Базальна мембрана епітеліального покриву утворюється з синтезованих епітеліоцитами білків. Фокальна відсутність базальної мембрани епітелію слизової оболонки шлунка в наведеній вище ситуації може бути пов'язана з незрілістю

епітеліоцитів, що є результатом їх прискореної загибелі та оновлення. Таке припущення підтверджувалось нами при використанні каспази-3 (CPR32).

Зокрема, в групі АСК та групі АСК + клопідогрель кількість позитивно забарвлених клітин складала більше 70% (рис. 4.2.7), тоді як у контрольній групі позитивно забарвлені клітини складали до 10%. Різниця між групами була достовірною ($p < 0,05$).

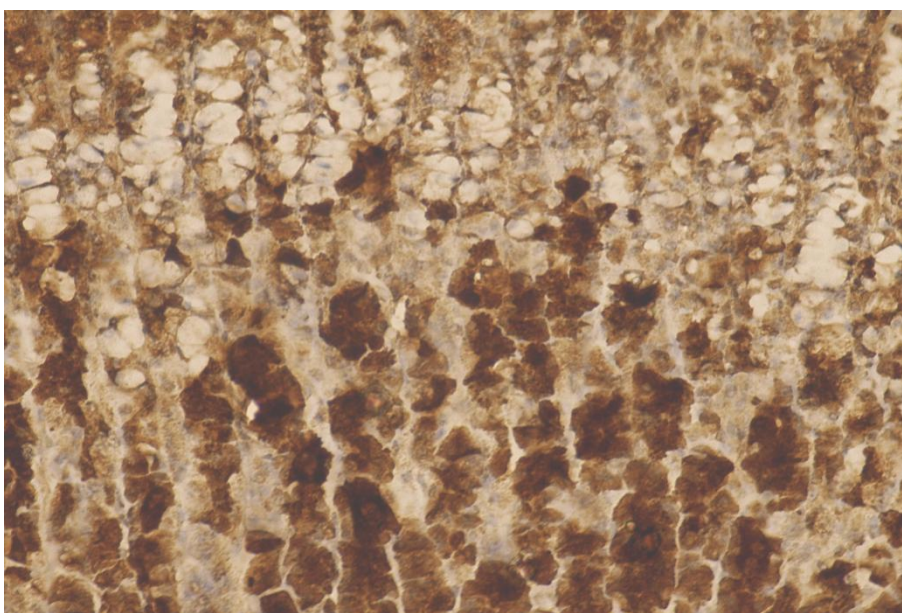


Рис. 4.2.7. Сильна експресія каспази-3 (CPR32) переважно в базальних відділах СОШ. АСК + клопідогрель, 14 доба. Імуногістохімічне забарвлення CPR32 x 200.

В той час як в групах АСК + пантопразол, клопідогрель + пантопразол, АСК + клопідогрель + пантопразол позитивно забарвлені клітини відповідно становили 18%, 12% та 15% (рис. 4.2.8), відмінності були недостовірним всередині груп ($p > 0,05$).

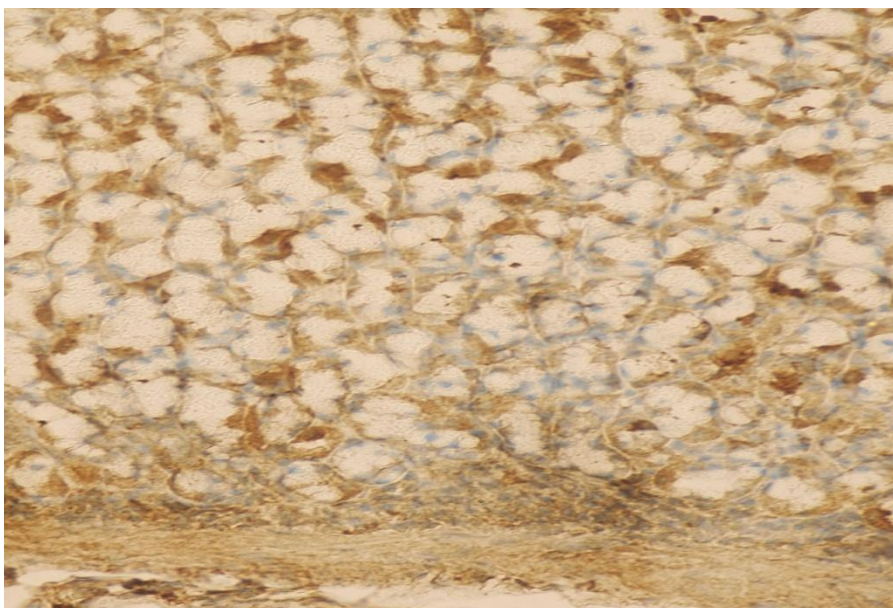


Рис. 4.2.8. Помірна експресія CRR32 в перинуклеарних відділах екзокриноцитів головних залоз. Клопідогрель + пантопразол, 14 доба. Імуногістохімічне забарвлення CRR32 x 200.

Про наявність прямого контакту між клітинами – похідними ектодерми і мезодерми свідчать фокуси відсутності базальної мембрани епітелію. У тварин, які отримували АСК та клопідогрель в нашому дослідженні, виявлялось порушення формування гематотканинного бар'єру. Це призвело до часткової ізолюваності від внутрішнього середовища організму клітин – похідних ектодерми. Є припущення, що мікроскопічна картина з відсутністю базальної мембрани в ділянках слизової оболонки шлунка, викладена вище, є наслідком прямого контакту внутрішнього середовища з епітеліоцитами, які знаходяться за «бар'єром».

Під час дослідження у власній пластинці СОШ субепітеліально нами визначений не тільки набряк, але і повнокров'я судин мікроциркуляторного русла, інколи інфільтрація поодинокими плазмоцитами та діapedезні крововиливи.

Місцями в цитоплазмі поверхневих епітеліоцитів та секреторних клітинах, які вистилають шлункові ямочки з'являються вакуолі, епітелій різко сплющується та набуває дистрофічних ознак. При цьому в групі АСК спостерігали поверхневі мікроерозії у 25% випадків, у групі АСК + клопідогрель у 42%, проте в групі

клопідогрелю вони спостерігалися лише у 10% піддослідних тварин. За локалізацією виявлені мікроерозії переважали в антральному відділі (94%). В групах контролю, АСК + пантопразол, клопідогрель + пантопразол, АСК + клопідогрель + пантопразол ерозії не виявлялися.

Утворення слизу в залозах у зоні запальної інфільтрації відбувалось нерівномірно. Клітини з цитоплазмою, переповненою слизом, зустрічаються поряд із клітинами зі значною кількістю слизових гранул. Частина з цих клітин втратили зв'язок із базальною мембраною та злуцились у просвіт залози. Пригнічення утворення секрету визначалось в епітелії залоз.

Таким чином, в групах АСК, клопідогрелю та АСК + клопідогрель нами встановлені однотипні зміни, в яких переважали десквамація поверхневих епітеліоцитів та дистрофічно-дегенеративні порушення в слизовій оболонці шлунка щурів. При цьому спостерігались порушення цілісності базальної мембрани та виникнення мікроерозій. Для ефективного виявлення таких процесів нами застосовувалась ШИК-реакція з альціановим синім.

Нами встановлено, що поверхневий епітелій в групі контролю містив велику кількість секрету та мав характерну для нього високопризматичну форму.

Водночас для групи експериментальних тварин, в якій застосовувалась комбінація АСК + клопідогрель + пантопразол, порівняно з контрольною групою виявлено більшу частоту появи різної інтенсивності забарвлення головних та парієтальних екзокриноцитів. Ймовірно, це залежить від їх функціонального стану.

Відмічено переважання набряку та запальної інфільтрації у сполучній тканині базальних відділів власної пластинки СОШ для цієї групи. Підепітеліальний шар сполучної тканини був потовщений та інфільтрований лімфоцитами, плазматичними клітинами та рідше еозинофілами. Судини підепітеліального шару були розширені, переповнені кров'ю, зустрічаються екстравазати. При застосуванні комбінованої ШИК-реакції з альціановим синім під епітелієм спостерігалась набрякова рідина, забарвлена в блакитний колір, в якій був відсутній фібрин. Така картина є ознакою посиленої продукції кислих

глікопротеїнів. Крім того, в поверхневих епітеліоцитах кількість кислих сіаломуцинів також збільшувалась (рис. 4.2.9).

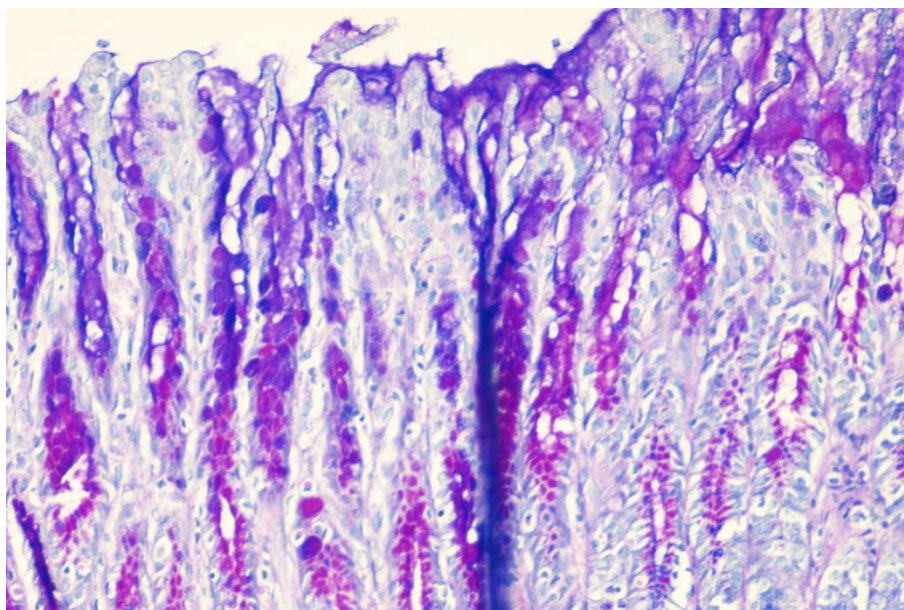


Рис. 4.2.9. Поява кислих сіаломуцинів в поверхневих епітеліоцитах. СОШ щура. АСК + клопідогрель + пантопразол, 14 доба. Комбінована ШИК-реакція – альціановий синій x 200.

В міжзалозистій стромі відмічались набряк та клітинна інфільтрація сполучної тканини. В глибині слизової оболонки відзначались в поодиноких випадках крупніші скупчення лімфоцитів з контурами, у яких можна помітити шлункові залози в стані некробіозу.

В групі тварин, що отримували АСК + клопідогрель виявлені сплюснені поверхневі епітеліоцити, які місцями були відсутні. В цій груп знизилась інтенсивність накопичення ШИК-позитивних гранул в клітинах шийкових відділів залоз. Переважно в початкових відділах спостерігались більш звивисті залози, між якими проміжки були збільшені внаслідок набряку власної пластинки слизової оболонки шлунка. Кількість головних та парієтальних екзокриноцитів зменшилась, з нечіткими межами, у більшості випадків цитоплазма забарвлювалася базофільно. Нами відмічались периваскулярні дрібновогнищеві крововиливи та розширені капіляри з еритроцитарними стазами в підслизовій основі.

У фундальному відділі тварин з групи клопідогрелю та групи клопідогрель + пантопразол була збережена загальна структура поверхневої частини СОШ. Водночас в найбільш диференційованій її частині, в зоні розташування кінцевих відділів при гістохімічному дослідженні визначено ряд особливостей. Так, при використанні ШИК-реакції в групі клопідогрелю виявлені гранули секрету у головних клітинах. В частині головних клітин при цьому цитоплазма ставала просвітленою через втрату здатності до забарвлення, особливо чітко це спостерігалось навколо ядра та в ділянці між ядром та базальною мембраною. Відмічалось зменшення висоти таких клітин, їх ядра пікнотично зморщувались.

У щурів з груп АСК, клопідогрелю та клопідогрель + АСК в антральному відділі СОШ виявлялись поглиблені шлункові ямки, що трансформувались в довгі епітеліальні кармани, у яких основи сягали власної м'язової пластинки та сліпо закінчувались. Скорочувались кінцеві відділі залоз. Зменшувалась кількість парієтальних клітин, вони знаходились в стані пікнотизації. Цитоплазма частини парієтальних екзокриноцитів ущільнилась, стала оксифільною. Клітини зморщувались через зменшення їх об'єму. Водночас цитоплазма інших клітин, навпаки, просвітлилась, стала гідрофільною, профарбовувалась погано. Однак на відміну від інших секреторних елементів епітелію шлунка розмір ядер парієтальних екзокриноцитів не змінився, незважаючи на тенденцію утворення великих скупчень у їх хроматині.

Ні в контрольній, ні і в групах АСК + пантопразол, клопідогрель + пантопразол, АСК + клопідогрель + пантопразол не знайдено суттєвої різниці в характері розподілу слизових гранул в цитоплазмі поверхневих епітеліоцитів.

Відмічався високий циліндричний поверхневий епітелій з розташованими в базальній частині клітин ядрами округлої форми. Висота ямкового епітелію при цьому була дещо більшою за норму, спостерігалась збільшена товщина зони нейтральних глікопротеїнів в клітинах за даними ШИК-реакції. Окрім дифузного забарвлення апікальної частини клітин при ШИК-реакції відмічались супра- та субнуклеарні гранули.

Високий епітелій частіше визначався в дистальних ділянках ямок та на верхівках валиків, при цьому ядра відтіснялись великою кількістю мукоїду до основи. Спостерігалась менша, ніж в іншому покривно-ямковому епітелії, висота епітелію глибоких відділів ямок. Характерною для ШИК-реакції була наявність зони вузької смужки в апікальних відділах клітин. Ще однією характерною особливістю саме для цих відділів було гістохімічне виявлення сіаломуцинів, що виглядало як слабе забарвлення альціановим синім при рН 2,5. Крім того, іноді відмічалось кістоподібне розширення ямок, заповнених мукоїдом. В окремих випадках відмічалась лише вузька смужка ШИК-позитивного мукоїду на верхівках валиків. В цілому, при значній варіації товщини зони, що занята мукоїдом, порушення секреції навіть в межах одного біоптату та полі зору було мозаїчним.

Нами відмічені менші розміри слизових клітин шийки залоз порівняно з поверхневим епітелієм, в базальній частині яких спостерігались округлі ядра. Порівняно з поверхневим епітелієм інтенсивність ШИК-реакції в таких клітинах була нижчою, в цитоплазмі визначався негомогенний розподіл слизового секрету.

На світлооптичному рівні при використанні забарвлення рутинними методами ніяких особливостей в структурі інших відділів головних та пілоричних залоз у тварин контрольної групи та груп АСК + пантопразол і клопідогрель + пантопразол не знайдено. Збережені будова та гістохімічні характеристики головних та парієтальних екзокриноцитів. Спостерігалось розповсюдження шийкових мукоцитів з апікальною вузькою ШИК-позитивною зоною до рівня середньої третини залоз.

В поверхневому епітелії антрального відділу шлунка слід звернути увагу на велику товщину шару ШИК-позитивних муцинів. Крім того, іноді відмічалась заміна головних і парієтальних клітин в фундальних залозах такими, що продукують слиз. Спостерігався збільшений об'єм пілоричних залоз, велика частина яких набула трубчастого характеру (довжина трубок у 5-6 разів перевищувала їх діаметр). Нами відмічено, що надядерна частини клітин збагачена мукоїдним секретом, епітелій залоз занадто високий, а просвіти залоз вузькі, розширені місцями. Через те, що залози розташовані щільно одна до одної,

утворюється товстий шар СО. Відзначаються тонкі сполучнотканинні прошарки та пучки з гладком'язових волокон між великими групами пілоричних залоз.

Однак нами виявлено виражене зменшення секреторної активності епітелію в групах АСК, клопідогрелю та АСК + клопідогрель. Відмічається повне зникнення секретії в окремих зонах, прилеглих до мікроерозій. Лише залишки слизових речовин (переважно кислих глікопротеїнів) гістохімічно визначались в таких ділянках. Вміст нейтральних муцинів в ділянках збереженої секретії був невеликий, мав вигляд дрібних гранул або смужок на апікальній поверхні епітеліоцитів. До складу слизового секрету входили переважно кислі глікопротеїни, що мали вигляд великих крапель в цитоплазмі клітин, особливо у шийкових відділах залоз.

Можна підсумувати, що при ерозивному ураженні СОШ патоморфологічні зміни характеризуються: порушенням секретії муцинів покровно-ямковим епітелієм, інфільтрацією власної пластинки слизової оболонки шлунка мононуклеарними клітинами та нейтрофільними лейкоцитами, а також відсутністю або незначною зоною фібриноїдного некрозу. В частині біоптатів спостерігались руйнування залоз та порушення секретії слизу, які були пов'язані з наявністю запальної інфільтрації у 19% тварин групи АСК + клопідогрель, 15% – групи АСК та 2% – групи клопідогрелю.

Пов'язані майже виключно з ушкодженням залозистого епітелію, такі феномени відмічались в антральному відділі шлунка. Ймовірно, це явище мало зв'язок з більшою активністю запалення саме в антральному відділі шлунка. Залози в слизовій оболонці шлунка, що оточувала ерозії, в групі клопідогрелю переважно зберігали нормальну структуру та гістохімічні властивості.

При мікроскопічному дослідженні в групі експериментальних тварин, які отримували ацетилсаліцилову кислоту, мікроерозії мали вигляд поверхневих дефектів епітелію з серозним набряком строми та клітинним інфільтратом, де переважали нейтрофільні лейкоцити. Зазвичай по краях дефекту поверхневий епітелій був сплюснений, з незначною кількістю полісахаридів. Вже на незначній відстані від дефекту головні залози мали нормальну структуру, але безпосередньо

поблизу дефекту вони були частково ослизнені. Незважаючи на це, в них добре визначались клітинні елементи, чітко були помітні гранули секрету головних екзокриноцитів при використанні ШИК-реакції. В таких випадках запальний процес був виражений тільки в безпосередній близькості від дефекту.

Глибша деструкція тканини зазвичай розповсюджувалась не стільки в ширину, скільки вглиб, при цьому відзначалось руйнування частини залоз з некрозом клітинних елементів та значною перевагою лейкоцитарної інфільтрації навколо.

Кількість індиферентних клітин, продукуючих слиз, серед клітинних елементів залоз збільшувалась. Навпаки, поверхневий епітелій був сплосчений, мав незначну кількість глікопротеїнів.

Дистрофічні зміни епітеліоцитів СОШ при мікроерозіях проявлялися у вигляді зернистості та вакуолізації цитоплазми, пікнозі ядер та переміщенні їх від базальної поверхні в центр або в апікальний край клітини. На поверхні клітин і в міжепітеліальних просторах визначалися скупчення гомогенної еозинофільної речовини.

При мікроерозіях СОШ відзначались незначні вогнищеві запальні зміни епітелію, формування внутрішньоепітеліальних абсцесів спостерігалось лише в одному випадку групи експериментальних тварин, які отримували АСК. Клітинний склад внутрішньоепітеліального абсцесу був представлений переважно нейтрофільними лейкоцитами. Зазвичай зона фібриноїдного некрозу мала незначну товщину, а у переважній кількості випадків не виявлялася взагалі. Ця ділянка морфологічно являла собою безструктурні слабо-еозинофільні ШИК-позитивні маси, її межа частіше була паралельною відносно поверхні СОШ. Але визначалась вона лише у 17% випадків групи АСК та у 4% в групі клопідогрелю.

Нами відмічено набряк судинних стінок, значне набухання ендотеліоцитів з вакуолізацією їх ядер та відторгненням частини клітин в просвіт судин, підвищення проникності з периваскулярним набряком, екстравазатами, плазморагіями з боку судинного русла.

Таким чином, отримані нами гістохімічні дані свідчать, що при застосуванні АСК, клопідогрелю та їх комбінації без супутнього призначення пантопразолу, суттєво знижується синтез нейтральних глікопротеїнів та підвищується синтез кислих глікопротеїнів.

Такі явища, як зменшення кількості секрету в клітинах, переміщення місця розташування ядер до апікального полюсу, сплюснення клітин, є наслідком виснаження. Іноді цитоплазма над ядром має вигляд дуже тонкого шару. Ймовірно таке сплюснення головних клітин і, відповідно, розширення просвіту залоз, має зв'язок як зі змінами утворення секрету, так і з апоптозом не здатних до реактивної перебудови головних клітин.

Під час аналізу апоптичних змін у СОШ щурів різних груп нами було встановлено певні закономірності. Зокрема, індекс апоптозу в групі контролю становив $2,9 \pm 0,32\%$, тоді як у групі клопідогрелю $4,6 \pm 0,61\%$, групі АСК $7,18 \pm 0,48\%$ і максимально високий індекс апоптозу спостерігався у групі аспірин + клопідогрель $9,3 \pm 0,37\%$ (табл. 1). При цьому збільшувалась кількість апоптозних тілець у вигляді безструктурних округлої форми еозинофільних гомогенних мас.

Слід зазначити, що нами встановлені достовірні відмінності при порівнянні індексу апоптозу контрольної групи із групою клопідогрелю ($p < 0,05$), групою АСК ($p < 0,001$) та групою АСК + клопідогрель ($p < 0,001$).

Виявлено, що в групі клопідогрелю індекс апоптозу був достовірно нижчий ($p < 0,01$) у порівнянні як із групою АСК, так і групою АСК + клопідогрель, що може свідчити про менший негативний вплив клопідогрелю на СОШ порівняно із АСК та комбінацією АСК + клопідогрелю.

В групах клопідогрель + пантопразол, АСК + пантопразол, та АСК + клопідогрель + пантопразол індекс апоптозу (табл. 1) становив $3,5 \pm 0,42\%$, $4,1 \pm 0,56\%$ та $3,4 \pm 0,31\%$ відповідно. При порівнянні отриманих результатів цих груп з групою контролю нами не було встановлено достовірних відмінностей ($p > 0,05$). Відмінності були відсутні ($p > 0,05$) і при порівнянні індексу апоптозу між групами клопідогрель + пантопразол, АСК + пантопразол, та АСК + клопідогрель + пантопразол.

Індекс апоптозу шлункових епітеліоцитів

Групи	Індекс апоптозу (%)
Контроль	2,9±0,32
АСК	7,18 ±0,48
Клопідогрель	4,6±0,61
АСК + клопідогрель	9,3±0,37
АСК + пантопразол	4,1±0,56
Клопідогрель + пантопразол	3,5±0,42
АСК + клопідогрель + пантопразол	3,4±0,31

Таким чином, нами встановлено, що пантопразол чинить позитивний вплив на епітелій СОШ під час проведення антиагрегантної фармакотерапії клопідогрелем, АСК, а також при використанні комбінації АСК із клопідогрелем.

Основні положення розділу відображені у публікаціях та впроваджені у практичну роботу лікувально-профілактичних закладів МОЗ України (додатки Б2, Б4, Б5).

Результати досліджень, які представлені в даному розділі дисертації, відображені в статті [118].

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Нами проведене дослідження, яке дозволило оцінити поширеність диспептичних скарг серед студентів ВНМУ ім. М.І. Пирогова, встановити вплив різноманітних факторів на появу таких симптомів та виявити певні особливості за допомогою застосування спеціального гастроентерологічного опитувальника FSSG (Frequency Scale for Symptoms of GERD).

Диспептичні скарги після аналізу результатів анкетування 168 вітчизняних студентів виявлено у 21,4% з них, скарги, характерні для ГЕРХ, відзначили 3,6%, а у 14,3% були скарги характерні і для диспепсії, і для ГЕРХ. При цьому 60,7% обстежених вважали себе здоровими. В групі 64 іноземних студентів прояви, характерні для диспепсії, відзначили 10,9% опитаних, 1,6% з них відмічали симптоми ГЕРХ, а 7,8% – прояви як диспепсії, так і ГЕРХ. 79,7% респондентів цієї групи вважали себе здоровими. Відповідно, серед вітчизняних студентів відсоток осіб, що мали скарги різного роду, склав 39,3%, а у студентів-іноземців – 20,3%.

Нами проведено порівняння результатів, отриманих в нашому дослідженні, з даними літературних джерел. При порівнянні виявлено вищий рівень захворюваності серед студентів медичних навчальних закладів Латинської Америки та ОАЕ. У студентів чотирьох латиноамериканських медичних шкіл частота недослідженої диспепсії становила 46%, а у студентів медичних коледжів Аджману (ОАЕ) – 43,8% [56, 108].

Водночас поширеність диспепсії у студентів медичних коледжів Північної Індії складала 18% [25]. Такі дані є співставними з тими, що були отримані в нашому дослідженні при анкетуванні іноземних студентів, оскільки переважна кількість опитаних нами студентів-іноземців були громадянами Індії (90,6%). В цій групі респондентів поширеність диспептичних скарг склала 20,3%.

Фактори, які сприяють виникненню функціональної диспепсії, на даний час лишаються недостатньо вивченими, хоча варто зазначити певну роль спадковості, аліментарних похибок, психосоціальних факторів та паління.

Як показано в багатьох епідеміологічних дослідженнях [28, 43, 69, 89], такі фактори, як прийом нестероїдних протизапальних засобів, інфекція *Helicobacter*

pylori, паління, в загальній популяції мають зв'язок з диспепсією та помірно впливають та неї.

Відповідно до положень Кіотського консенсусу, причиною диспепсії може бути *Helicobacter pylori*-інфекція (*Helicobacter pylori*-асоційована диспепсія). Водночас, згідно положень цього консенсусу, при збереженні проявів диспепсії після успішної ерадикації *H. pylori*, хворому встановлюється діагноз функціональна диспепсія [105].

Одне довготривале дослідження показало, що високий ІМТ був незалежним предиктором розвитку функціональної диспепсії [115].

У деяких дослідженнях показано, що їжа з високим вмістом жиру, порівняно з високовуглеводною дієтою, викликає більше таких проявів, як раннє насичення та здуття живота [6, 17, 26, 37, 116].

Під час нашого дослідження ми отримали результати, що достовірно підтверджують ($p < 0,05$) вплив алкоголю на появу симптомів диспепсії та ГЕРХ в групах лікарів загальної практики – сімейної медицини ($\chi^2 - 4,1$) та студентів-іноземців ($\chi^2 - 5,7$). Але такий вплив не був підтверджений ($p > 0,05$) в групі вітчизняних студентів ($\chi^2 - 0,13$).

У групі іноземних студентів нами був встановлений кореляційний зв'язок ($p < 0,01$) між дозами спожитого алкоголю та появою симптомів диспепсії та ГЕРХ ($p = 0,308$), хоча такий зв'язок був відсутній в інших групах респондентів ($p > 0,05$).

Ці результати можна пояснити, на нашу думку, тим, що в групі опитаних іноземних студентів переважали громадяни Індії. А в загальних вибірках азіатських та європейських етнічних груп варіанти трьох генів, які кодують ферменти, що метаболізують алкоголь (ген альдегіддегідрогенази *ALDH2* і гени алкогольдегідрогенази *ADH1B* та *ADH1C*) та впливають на рівень залежності від алкоголю, мають різну поширеність генотипу [25]. Можна припустити, це і є тим фактором, що спричинив наведені нами відмінності у взаємозв'язку.

Наявність в анамнезі перенесених хвороб шлунково-кишкового тракту, згідно отриманих нами даних, в усіх трьох групах безпосередньо впливає на виникнення проявів диспепсії та ГЕРХ ($p < 0,01$). Для групи вітчизняних студентів

коефіцієнт рангів Спірмена дорівнював 0,36, для групи лікарів ЗПСМ – 0,43, для студентів-іноземців – 0,36 ($p < 0,01$).

Слід зауважити, що наше дослідження проводилось в період епідемії коронавірусної інфекції.

Відомо з клінічної практики, що у більшості хворих на COVID-19 переважають респіраторні симптоми. Але у частини пацієнтів захворювання маніфестує гастроінтестинальними скаргами – втратою апетиту, блюванням, діареєю, абдомінальним болем, що може бути пов'язано з наступними фактами:

1. Висока експресія рецепторного АПФ-2 коронавірусу COVID-19, виявлена в епітеліальних клітинах ШКТ.
2. У зразках випорожнень інфікованих пацієнтів виявлена РНК вірусу SARS-CoV-2, тривала присутність РНК SARS-CoV-2 у зразках фекалій виявлена у 20% пацієнтів [104, 114].

Така інформація свідчить про активне інфікування та розмноження вірусу SARS-CoV-2 у шлунково-кишковому тракті. Крім того, саме прояви інфікування ШКТ можуть передувати респіраторним симптомам. Госпіталізація значної частини хворих на COVID-19 саме з симптомами ШКТ (26–50,5%) підтверджена даними багатьох зарубіжних дослідників [58, 70, 77, 88, 114].

Тривалі несприятливі наслідки, що часто полягають в порушенні роботи ШКТ (нудота, зниження апетиту, важкість в епігастрії, порушення випорожнень – діарея або запори та ін.), можуть виникати після інфекції SARS-CoV-2, незважаючи на те, що вона перебігала навіть у безсимптомній чи легкій формі [46, 50, 80, 117].

Можливо, що отримана нами закономірність може бути пояснена саме такими фактами.

Згідно з отриманими нами даними, вживання фармакопрепаратів впливало в групах вітчизняних студентів ($p < 0,05$) та іноземних студентів ($p < 0,01$) на появу симптомів диспепсії та ГЕРХ: χ^2 дорівнював 5,76 і 11,29 відповідно. У групі лікарів ЗПСМ такий вплив не був встановлений: χ^2 дорівнював 0,48 ($p > 0,05$).

Можливою причиною виникнення проявів диспепсії часто вважають прийом фармакопрепаратів. Стосовно несприятливих ефектів ліків, жоден симптом

або клінічна ознака не є патогномонічними. Навіть у плацебо-групах досліджень диспепсія є досить поширеним побічним ефектом. Диспепсію важко відрізнити від справжньої медикаментозної диспепсії через її високу фонову захворюваність. Крім того, хоча доведено, що певні препарати викликають пряме пошкодження СО (наприклад, НПЗП) [67], часто не відомі механізми, завдяки яким той чи інший фармакопрепарат викликає диспепсію.

Під час пандемії COVID-19 НПЗП широко використовувались, часто безконтрольно. Можливо, саме наслідком цього є вплив прийому медикаментів на появу проявів шлункової диспепсії у студентів. У них могло виявитись недостатньо знань в галузі клінічної фармакології щодо ускладнень, викликаних прийомом фармакопрепаратів, та заходів по їх уникненню. Адже така проблема була відсутня в групі лікарів ЗПСМ, які мали практичний досвід.

Нами встановлено, що виникнення шлунково-кишкових розладів знаходиться у прямій залежності від тривалості прийому препаратів АСК. Достовірно доведено, що диспептичний синдром наявний у тих пацієнтів, що приймали препарати АСК від 6 місяців до 1 року та більше 1 року в порівнянні із тими, які приймали АСК до 1 місяця та від 1 місяця до 6 місяців ($p < 0,05$). В той же час, по діарейному, констипаційному, рефлюксному та синдромах абдомінального болю таких відмінностей не виявлено.

З метою гастропротекції частина хворих приймали інгібітори протонної помпи. Потрібно зауважити, що хворі на захворювання серцево-судинної системи отримують лікування тривало, використовуючи при цьому крім АСК препарати різних груп для корекції або усунення існуючих симптомів. Через це тривале використання ними ПП є важливим аспектом фармакотерапії таких хворих, адже при поєднаному застосуванні ПП з іншими медикаментами є вірогідність зміни їх фармакологічних ефектів.

У низці досліджень встановлено, що навіть у великих дозах пантопразол, наприклад, не вступає в міжлікарські взаємодії з клопідогрелем та не має впливу на його фармакодинамічні ефекти [48].

Водночас, на відміну від інших інгібіторів протонової помпи, пантопразол забезпечує тривалішу кислотоінгібуючу дію, що пов'язано з тим, що він одразу зв'язується з двома цистеїнами протонної помпи (813 і 822) [48].

Саме цими клінічними ефектами пантопразолу пояснюється його краща ефективність порівняно з омепразолом при застосуванні у хворих, які приймають АСК з метою профілактики серцево-судинних ускладнень.

Через це у хворих, що застосовують АСК з метою профілактики серцево-судинних ускладнень, бажано використовувати інгібітор протонової помпи з нижчою афінністю до печінкової цитохром Р450-ферментної системи. Такий ППП не має клінічно значимих перехресних реакцій з іншими фармакопрепаратами та не впливає на активність цієї системи.

Проведене нами дослідження визначення рівня пепсиногену I дало можливість оцінити вплив на слизову оболонку шлунка АСК в дозі 75мг у хворих із патологією ССС в залежності від Н.р. статусу та прийому пантопразолу. Отримані нами дані підтверджують, що інфікування Н.р. у хворих із патологією ССС, які отримують препарати АСК є додатковим фактором ризику деструктивних змін слизової оболонки шлунка, що співпадає із результатами досліджень інших вчених.

Зокрема, в дослідженнях Jing Shan, Hongjun Lei та співавторів встановлено, що у пацієнтів із ерозивно-виразковими пошкодженнями слизової оболонки шлунка, які приймали низькі дози АСК та були інфіковані Н.р., рівень пепсиногену I в крові був достовірно вищим. Дослідники запропонували вважати рівень пепсиногену I >123 мкг/л (чутливість 80% та 61.4% специфічності) як такий, що дає можливість прогнозування ерозивно-виразкових пошкоджень шлунка [59, 99]. В нашій науковій роботі встановлено, що такою точкою відсічення є рівень пепсиногену I $>125,4$ мкг/л (чутливість 77,3%, специфічність 95,0%).

Під час вивчення протективної дії пантопразолу на слизову оболонку шлунка у хворих із патологією ССС, які отримували АСК в дозі 75мг і були інфіковані Н.р., нами встановлено, що прийом пантопразолу призводить до

достовірного ($p < 0,003$) зменшення рівня пепсиногену I у Н.р.-інфікованих пацієнтів, що отримували АСК в дозі 75мг.

В той же час слід зазначити, що існують дослідження, в яких було встановлено підвищення рівня пепсиногену I у практично здорових добровольців, які отримували ІПП [18, 84].

Подібні результати були отримані і під час лікування хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу та функціональну шлункову диспепсію [28].

Такі відмінності в результатах досліджень можна пояснити тим, що рівень пепсиногену I збільшувався у Н.р.-негативних пацієнтів, які не приймали АСК, а з метою гастропротекції отримували такі інгібітори протонної помпи, як омепразол або езомепразол в подвійних стандартних дозах. Тоді як в нашому дослідженні пацієнти були інфіковані Н.р., приймали АСК і в якості ІПП отримували пантопразол в стандартній дозі один раз на добу.

Вважається, що підйом рівню пепсиногену I у пацієнтів, що отримують ІПП, пов'язують із гастрином, який реактивно збільшується на тлі прийому вказаних препаратів [71].

Однак пантопразол, навіть при тривалому призначенні, має помірний вплив на рівень гастрину у сироватці крові [71].

Можливо, саме цим можна пояснити зменшення рівня пепсиногену I в групах пацієнтів із патологією ССС, які приймають АСК та пантопразол.

Відсутність додаткового зниження пепсиногену I у групі Н.р.-негативних хворих, що приймали низькі дози АСК та пантопразол порівняно із групою Н.р.-негативних пацієнтів, що приймала тільки АСК, співпадає із клінічним спостереженням Chan F.K., Chung S.C. та співавторів. Цими вченими було встановлено, що серед пацієнтів з інфекцією Н.р. та кровотечею з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту в анамнезі, що приймають низькі дози АСК, ерадикація Н.р. була еквівалентна лікуванню ІПП (пантопразолом) щодо запобігання повторній кровотечі. Однак, ця закономірність не працює із

пацієнтами, які приймають інші нестероїдні протизапальні препарати або їх комбінацію із АСК в антиагрегантних дозах [5, 29].

Використання пантопразолу для профілактики ерозивно-виразкових пошкоджень слизової оболонки шлунка навіть мало перевагу перед ерадикацією Н.р. у пацієнтів похилого віку [29].

Експериментальна частина дослідження демонструє особливості патоморфологічних змін при ерозивному ураженні слизової оболонки шлунка, що характеризуються порушенням секреції муцинів поверхневого та фовеолярного епітелію, інфільтрацією власної пластинки слизової оболонки мононуклеарами та нейтрофільними лейкоцитами та відсутністю або невеликою зоною фібриноїдного некрозу [124]. Отримані нами гістохімічні дані свідчать про те, що застосування АСК, клопідогрелю та їх комбінації без призначення супутнього пантопразолу значно знижувало синтез нейтральних глікопротеїнів і збільшувало синтез кислих глікопротеїнів.

Крім того, одним із важливих моментів у патогенезі контактної дії АСК може бути блокада ферментних систем епітеліоцитів мітохондрій, що викликає порушення процесів окисного фосфорилування та призводить до розвитку каскаду нефіброзних процесів у клітинах. Пантопразол, в свою чергу, сприяє профілактиці некротичних уражень слизової оболонки шлунка шляхом посилення захисних властивостей слизу та стабілізації апоптотичної активності шлункових епітеліоцитів.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено вирішення актуального завдання вивчення впливу антиагрегантної дози ацетилсаліцилової кислоти на клінічні прояви та морфологічні зміни слизової оболонки шлунка в умовах інфікування *Helicobacter pylori* та лікування інгібіторами протонної помпи.

1. Частота виявлення симптомів диспепсії серед лікарів та вітчизняних студентів, відповідно до отриманих результатів аналізу відповідей на питання опитувальника FSSG, склала від 15,9% до 21,4% відповідно. Незалежним фактором впливу ($p < 0,01$) на появу симптомів диспепсії серед вітчизняних студентів та лікарів загальної практики – сімейної медицини виявилась наявність в анамнезі перенесених захворювань ШКТ. У групі вітчизняних студентів прийом фармакопрепаратів впливав на появу симптомів диспепсії ($p < 0,05$).

2. Ймовірність виникнення у хворих шлунково-кишкових розладів, зокрема синдрому диспепсії, збільшується внаслідок застосування АСК більше 6 місяців ($p < 0,05$). До зменшення у хворих симптомів диспептичного синдрому, рефлюксного синдрому та синдрому абдомінального болю призводить одночасне застосування АСК та ІПП. Вірогідно більш ефективним порівняно з омепразолом є застосування препарату з групи ІПП пантопразолу ($p < 0,05$).

3. Наявність Н.р. у хворих, які отримують АСК в малих дозах (75мг) є фактором ризику деструкції слизової оболонки шлунка, що відображується достовірно підвищеним ($p < 0,003$) рівнем пепсиногену I у Н.р. інфікованих. Прийом пантопразолу не змінює рівень пепсиногену I у Н.р.-негативних пацієнтів, що приймають АСК в дозі 75мг. Прийом пантопразолу достовірно зменшує ($p < 0,04$) рівень пепсиногену I у Н.р.- інфікованих пацієнтів, які отримують АСК в малих дозах (75мг), що свідчить про протективну дію препарату на слизову оболонку шлунка.

4. При застосуванні ацетилсаліцилової кислоти однією з головних морфологічних ознак гастропатії є утворення мікроерозій, які не завжди

виявляються при макроскопічному дослідженні СОШ. Додавання пантопразолу сприяє попередженню некротичного ураження СОШ АСК .

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. В амбулаторних умовах опитувальник GSRS надає можливість проанкетувати пацієнтів, що приймають АСК щоденно, з метою раннього виявлення диспептичних розладів, тому може застосовуватись лікарями ЗПСМ та гастроентерологами з метою раннього виявлення симптомів диспепсії.

2. Тривале застосування АСК збільшує ймовірність виникнення у хворих шлунково-кишкових розладів, зокрема синдрому диспепсії. Результатом одночасного застосування АСК та ІПП є зменшення у пацієнтів симптомів диспептичного синдрому, рефлюксного синдрому та синдрому абдомінального болю. У таких хворих ефективнішим, порівняно з омепразолом, є застосування препарату з групи ІПП пантопразолу. Тому з метою гастропротекції рекомендовано призначати ІПП пантопразол пацієнтам, що приймають АСК.

3. Застосування пантопразолу у поєднанні з АСК сприяє попередженню некротичного ураження СОШ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

- 1) ДСТУ 8302:2015, (2016). Інформація та документація. Бібліографічне посилання. Загальні положення та правила складання. URL: https://kubg.edu.ua/images/stories/podii/2017/06_21_posylannia/dstu_8302.pdf
- 2) Наказ Міністерства освіти і науки України № 40 (2017). ДП «УкрНДНЦ». Про затвердження Вимог до оформлення дисертації. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0155-17>
- 3) Голованова І. А., Белікова І. В., Ляхова Н. О. (2017). Основи медичної статистики. *Навчальний посібник для аспірантів та клінічних ординаторів*. URL: http://repository.pdmu.edu.ua/bitstream/123456789/10614/1/Posibnik_Statistika_17.pdf
- 4) Заїка С.В., Палій І.Г., Чернобровий В.М. & Ксенчин О.О. (2020). Вивчення та порівняльний аналіз опитувальників GerdQ та GSRS з діагностики гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. *Прз Гастроентерол.*, 15(4), с. 323-329. URL: https://www.researchgate.net/publication/348226247_The_study_and_comparative_analysis_of_GerdQ_and_GSRS_Questionnaires_on_gastroesophageal_reflux_disease_diagnostics
- 5) Журавльова Л.В., Олійник М.О. (2018). НПЗП-гастропатії в практиці сімейного лікаря. *Сучасна гастроентерологія*, 3(101), с. 48-53. URL: <http://sgastro.com.ua/article/view/MG-2018-3-48>
- 6) Журавльова Л. В. & Бондар-Келеберда О. С. (2023). Клінічні особливості пацієнтів із гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою на тлі цукрового діабету 2 типу залежно від наявності ожиріння. *Сучасна гастроентерологія*, 6(134), с. 27-33. URL: <http://doi.org/10.30978/MG-2023-6-27>
- 7) Кривенко В.І., Пахомова С.П., Федорова О.П., Колесник М.Ю., Качан І.С., Непрядкіна І.В., Грінченко Т.Ю., Демченко А.В. (2015). Формалізована оцінка стану хворого за допомогою шкал при основних внутрішніх хворобах.

Посібник кафедри сімейної медицини, терапії та кардіології Запорізького державного медичного університету.

URL:<http://dspace.zsmu.edu.ua/handle/123456789/938>

- 8) Нікуліна Л. М., Соловйова Г. А. & Свінціцький І. А. (2023). Частота диспепсичних симптомів, тривоги, депресії та показники якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, у пацієнтів з *Helicobacter pylori*-асоційованим хронічним гастритом залежно від наявності штамів CagA та VacA: крос-секційне дослідження. *Сучасна гастроентерологія*, с. 14-19. URL: <http://sgastro.com.ua/article/view/283236/277409>
- 9) Палій І.Г., Заїка С.В., Чернова І.В. & Капітун А.Г. (2024). Диспепсія у студентів медичного університету: поширеність симптомів та фактори ризику. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 28 (3), с. 490-501. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2024-28(3)-20
- 10) Палій І.Г., Заїка С.В. & Янковецька А.Г. (2015). Поширення гастроезофагеальної рефлюксної хвороби серед хворих з патологією травлення, провокуючі чинники та ефективність блокаторів H⁺/K⁺-АТФази. *Сучасна гастроентерологія*, 2 (82), с. 85-96.
- 11) Палій І.Г., Заїка С.В. & Янковецька А.Г. (2018). Ураження шлунково-кишкового тракту у хворих з патологією серцево-судинної системи, які приймають ацетилсаліцилову кислоту: синдромальна діагностика та можливі шляхи корекції. *Сучасна гастроентерологія*, 1 (99), с. 29-38.
- 12) Рижов О., Пенкін Ю. (2022). Статистичні методи опрацювання результатів медично-біологічних досліджень. *Львів: Магнолія 2006*.
- 13) Янковецька А. Г. (2014) Роль та місце опитувальників у первинній діагностиці гастроезофагеальної рефлюксної хвороби. *Медичний форум*. 3 (03), с. 233-238.
- 14) Янковецька А.Г. (2017). Вплив АСК на розвиток шлунково-кишкових розладів у пацієнтів з патологією серцево-судинної системи. У *«Матеріали XIV Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2017» (с. 86)*. Вінниця: Вінницький національний медичний

університет ім. М.І. Пирогова. URL:
<https://dspace.vnmu.edu.ua/123456789/2063>

- 15) Янковецька А.Г. (2018). Поширеність інфекції гелікобактер пілорі серед хворих з патологією серцево-судинної системи, що приймають ацетилсаліцилову кислоту з метою профілактики тромбоемболічних ускладнень, на прикладі пацієнтів КНП ЦПМСД № 2 міста Вінниця. У «Матеріали XV Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2018» (с. 473-474). Вінниця: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. URL: <https://dspace.vnmu.edu.ua/123456789/2648>
- 16) Янковецька А.Г., Ксенчин О.О. (2014). Поширеність ГЕРХ та фактори ризику, що впливають на перебіг захворювання у хворих з патологією ШКТ. У «Матеріали 6 міжнародної наукової конференції XV конгрес СФУЛТ» (с. 155-156). Чернівці-Київ-Чикаго, 15 конгрес СФУЛТ.
- 17) Amerikanou C., Kleftaki S. A., Valsamidou E., Chroni E., Biagki T., Sigala D., ... Kaliora A. C. (2023). Food, Dietary Patterns, or Is Eating Behavior to Blame? Analyzing the Nutritional Aspects of Functional Dyspepsia. *Nutrients*, 15(6), p. 1544. URL: <https://doi.org/10.3390/nu15061544>
- 18) Amit Kumar Jha, Asha Kumari (2021). Comparative study of esomeprazole and omeprazole on human by serum pepsinogen-I estimation method as a bio marker of gastric inflammation *International Journal of Health and Clinical Research*, 4(19), p. 371-373. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28595197/>
- 19) Angiolillo D. J., Prats J., Deliargyris E. N., Schneider D. J., Scheiman J., Kimmelstiel C., Steg P. G., Alberts M., Rosengart T., Mehran R. & Bhatt D. L. (2022). Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of a Novel Phospholipid Aspirin Formulation. *Clinical pharmacokinetics*, 61(4), p. 465–479. URL: <https://doi.org/10.1007/s40262-021-01090-2>
- 20) Arai J., Niikura R., Hayakawa Y., Sato H., Kawahara T., Honda T., Hasatani K., Yoshida N., Nishida T., Sumiyoshi T., Kiyotoki S., Ikeya T., Arai M., Suzuki N., Tsuji Y., Yamada A. & Koike K. (2021). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs

- prevent gastric cancer associated with the use of proton pump inhibitors after *Helicobacter pylori* eradication. *JGH open : an open access journal of gastroenterology and hepatology*, 5(7), p. 770–777. URL: <https://doi.org/10.1002/jgh3.12583>
- 21) Arnaout A. Y., Alhejazi T. J., Nerabani Y., Hamdan O., Arnaout K., Arnaout I., ... PRIBS Study Team (2023). The prevalence and risk factors of functional dyspepsia among adults in low- and middle-income countries: An international cross-sectional study. *Medicine*, 102(40). URL: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000035437>
 - 22) Aro P., Talley N. J., Johansson S. E., Agréus L., & Ronkainen J. (2015). Anxiety Is Linked to New-Onset Dyspepsia in the Swedish Population: A 10-Year Follow-up Study. *Gastroenterology*, 148(5), p. 928–937. URL: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.01.039>
 - 23) ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L. Mafham M. Wallendszus K. Stevens W. Buck G. Barton J. Murphy K. Aung T. Haynes R. Cox J. Murawska A. Young A. Lay M. Chen F. Sammons E. Waters E. Adler A. Bodansky J. Farmer A. ... Armitage J. (2018). Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *The New England journal of medicine*, 379(16), p. 1529–1539. URL: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804988>
 - 24) Barberio B., Mahadeva S., Black C. J., Savarino E. V., & Ford, A. C. (2020). Systematic review with meta-analysis: global prevalence of uninvestigated dyspepsia according to the Rome criteria. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 52(5), p. 762–773. URL: <https://doi.org/10.1111/apt.16006>
 - 25) Basandra S. & Bajaj D. (2014). Epidemiology of Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome (IBS) in Medical Students of Northern India. *Journal of clinical and diagnostic research*, 8(12). URL: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/10710.5318>
 - 26) Beh K. H., Chuah K. H., Rappek N. A. M. & Mahadeva S. (2021). The association of body mass index with functional dyspepsia is independent of psychological morbidity: A cross-sectional study. *PloS one*, 16(1). URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245511>

- 27) Buisson A., Mak W. Y., Andersen M. J., Lei D., Pekow J., Cohen R. D., Kahn S. A., Pereira B. & Rubin D. T. (2021). Fecal Calprotectin Is Highly Effective to Detect Endoscopic Ulcerations in Crohn's Disease Regardless of Disease Location. *Inflammatory bowel diseases*, 27(7), p. 1008–1016. URL: <https://doi.org/10.1093/ibd/izaa269>
- 28) Caballero-Mateos A. M., López-Hidalgo J. L., Torres-Parejo Ú., Hernández-González J. M., Quintero-Fuentes M. D., Caballero-Plasencia A. M. & Redondo-Cerezo E. (2023). Risk factors for functional dyspepsia, erosive and non-erosive gastroesophageal reflux disease: A cross-sectional study. *Gastroenterologia y hepatologia*, 46(7), p. 542–552. URL: <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2022.12.005>
- 29) F. K. Chan, S. C. Chung, B. Y. Suen, Y. T. Lee, W. K. Leung, V. K. Leung, J. C. Wu, J. Y. Lau, Y. Hui, M. S. Lai, H. L. Chan, J. J. Sung (2021). Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med.*, 4(13), p. 967-973. URL: [doi: 10.1056/NEJM200103293441304](https://doi.org/10.1056/NEJM200103293441304)
- 30) Chen Y. C., Malfertheiner P., Yu H. T., Kuo C. L., Chang Y. Y., Meng F. T., Wu Y. X., Hsiao J. L., Chen M. J., Lin K. P., Wu C. Y., Lin J. T., O'Morain C., Megraud F., Lee W. C., El-Omar E. M., Wu M. S. & Liou J. M. (2024). Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection and Incidence of Gastric Cancer Between 1980 and 2022. *Gastroenterology*, 166(4), p. 605–619. URL: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2023.12.022>
- 31) Chey W. D., Leontiadis G. I., Howden C. W. & Moss S. F. (2017). ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *American Journal of Gastroenterology*, 112(2), p. 212–239. URL: <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.563>
- 32) Chey W. D., Howden C. W., Moss S. F., Morgan D. R., Greer K. B., Grover S. & Shah S. C. (2024). ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *The American Journal of Gastroenterology*, 119(9), p. 1730-1753. URL: <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002968>

- 33) Clerici B. & Cattaneo M. (2023). Pharmacological Efficacy and Gastrointestinal Safety of Different Aspirin Formulations for Cardiovascular Prevention: A Narrative Review. *Journal of cardiovascular development and disease*, 10(4), p. 137. URL: <https://doi.org/10.3390/jcdd10040137>
- 34) Cooke Z. M., Resciniti S. M., Wright B. J., Hale M. W., Yao C. K., Tuck C. J., & Biesiekierski J. R. (2023). Association between dietary factors, symptoms, and psychological factors in adults with dyspepsia: A cross-sectional study. *Neurogastroenterology and motility*, 35(12). URL: <https://doi.org/10.1111/nmo.14684>
- 35) Cui C., Sun J., Wang X., Yu Z. & Shi Y. (2020). Factors Contributing to Drug Release From Enteric-Coated Omeprazole Capsules: An In Vitro and In Vivo Pharmacokinetic Study and IVIVC Evaluation in Beagle Dogs. *Dose-response : a publication of International Hormesis Society*, 18(1). URL: <https://doi.org/10.1177/1559325820908980>
- 36) Doorackers E., Lagergren J., Engstrand L. & Brusselaers N. (2018). Helicobacter pylori eradication treatment and the risk of gastric adenocarcinoma in a Western population. *Gut*, 67(12), p. 2092–2096. URL: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315363>
- 37) Duboc H., Latrache S., Nebunu N. & Coffin B. (2020). The Role of Diet in Functional Dyspepsia Management. *Frontiers in psychiatry*, 11, p. 23. URL: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00023>
- 38) Dunne C., Dolan B. & Clyne M. (2014). Factors that mediate colonization of the human stomach by Helicobacter pylori. *World journal of gastroenterology*, 20(19), p. 5610–5624. URL: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i19.5610>
- 39) Drossman D. A. & Hasler W. L. (2016). Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*, 150(6), p. 1257–1261. URL: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.03.035>
- 40) Esterita T., Dewi S., Suryatenggara F. G., & Glenardi G. (2021). Association of Functional Dyspepsia with Depression and Anxiety: A Systematic Review. *Journal*

- of gastrointestinal and liver diseases : *JGLD*, 30(2), p. 259–266. URL: <https://doi.org/10.15403/jgld-3325>
- 41) Eusebi L. H., Zagari R. M. & Bazzoli F. (2014). Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*, 19(1), p. 1–5. URL: <https://doi.org/10.1111/hel.12165>
 - 42) Fock K. M. (2014). Review article: the epidemiology and prevention of gastric cancer. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 40(3), p. 250–260. URL: <https://doi.org/10.1111/apt.12814>
 - 43) Ford A. C., Marwaha A., Sood R. & Moayyedi P. (2015). Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. *Gut*, 64(7), p. 1049–1057. URL: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307843>
 - 44) Garg K. & Mohajeri M. H. (2024). Potential effects of the most prescribed drugs on the microbiota-gut-brain-axis: A review. *Brain research bulletin*, 207. URL: <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2024.110883>
 - 45) Gaziano J. M., Brotons C., Coppolecchia R., Cricelli C., Darius H., Gorelick P. B., Howard G., Pearson T. A., Rothwell P. M., Ruilope L. M., Tendera M., Tognoni G. & ARRIVE Executive Committee (2018). Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*, 392(10152), p. 1036–1046. URL: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31924-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31924-X)
 - 46) Ghoshal U. C., Ghoshal U., Rahman M. M., Mathur A., Rai S., Akhter M., ... Ahmed F. (2022). Post-infection functional gastrointestinal disorders following coronavirus disease-19: A case-control study. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 37(3), p. 489–498. URL: <https://doi.org/10.1111/jgh.15717>
 - 47) Giménez-Bastida J. A., Boeglin W. E., Boutaud O., Malkowski M. G. & Schneider C. (2019). Residual cyclooxygenase activity of aspirin-acetylated COX-2 forms 15 R-prostaglandins that inhibit platelet aggregation. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 33(1), p. 1033–1041. URL: <https://doi.org/10.1096/fj.201801018R>

- 48) Gwee K. A., Goh V., Lima G. & Setia S. (2018). Coprescribing proton-pump inhibitors with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: risks versus benefits. *Journal of pain research*, 11, p. 361–374. URL: <https://doi.org/10.2147/JPR.S156938>
- 49) Hartl K. & Sigal M. (2020). Microbe-Driven Genotoxicity in Gastrointestinal Carcinogenesis. *International journal of molecular sciences*, 21(20), p. 7439. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms21207439>
- 50) Hawkings M. J., Vaselli N. M., Charalampopoulos D., Brierley L., Elliot A. J., Buchan I. & Hungerford D. (2023). A Systematic Review of the Prevalence of Persistent Gastrointestinal Symptoms and Incidence of New Gastrointestinal Illness after Acute SARS-CoV-2 Infection. *Viruses*, 15(8), p. 1625. URL: <https://doi.org/10.3390/v15081625>
- 51) Hnepa Y. Y., Chohey I. V., Chubirko K. I. & Bratasyuk A. M. (2021). SHORT- AND LONG-TERM EFFECTS OF NSAIDS ON THE GASTROINTESTINAL MUCOSA: COMPLEX ANALYSIS OF BENEFITS AND COMPLICATIONS PREVENTION. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland : 1960)*, 74(4), p. 1011–1018. URL: <https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/archive/2021/WLek202104138.pdf>
- 52) Hooi J. K. Y., Lai W. Y., Ng W. K., Suen M. M. Y., Underwood F. E., Tanyingoh D., Malfertheiner P., Graham D. Y., Wong V. W. S., Wu J. C. Y., Chan F. K. L., Sung J. J. Y., Kaplan G. G. & Ng S. C. (2017). Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*, 153(2), p. 420–429. URL: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.022>
- 53) Huang Q., Yuan H., Li Q., Li Y., Geng S., Zhu Y., ... Jiang H. (2023). Global trends in research related to functional dyspepsia and anxiety or depression over the past two decades: a bibliometric analysis. *Frontiers in neuroscience*, 17. URL: <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1218001>
- 54) Hunt R., et al. (2018). International Consensus on Guiding Recommendations for Management of Patients with Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Induced Gastropathy-ICON-G. *Euroasian Journal of Hepato-Gastroenterology*, 8(2), p. 148–151. URL: <https://www.ejohg.com/doi/pdf/10.5005/jp-journals-10018-1281>

- 55) Hreinsson J. P., Törnblom H., Tack J., Drossman D. A., Whitehead W. E., Bangdiwala ... Simrén M. (2023). Factor Analysis of the Rome IV Criteria for Major Disorders of Gut-Brain Interaction (DGBI) Globally and Across Geographical, Sex, and Age Groups. *Gastroenterology*, 164(7), p. 1211–1222. URL: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2023.02.033>
- 56) Jaber N., Oudah M., Kowatli A., Jibril J., Baig I., Mathew E., ... Muttappallymyalil J. (2016). Dietary and Lifestyle Factors Associated with Dyspepsia among Pre-clinical Medical Students in Ajman, United Arab Emirates. *Central Asian Journal of Global Health*, 5(1). URL: <https://doi.org/10.5195/cajgh.2016.192>
- 57) Jarzab M. & Skorko-Glonek J. (2023). There Are No Insurmountable Barriers: Passage of the Helicobacter pylori VacA Toxin from Bacterial Cytoplasm to Eukaryotic Cell Organelle. *Membranes*, 14(1), p. 11. URL: <https://doi.org/10.3390/membranes14010011>
- 58) Jin X., Lian J. S., Hu J. H., Gao J., Zheng L., Zhang Y. M., ... Yang Y. (2020). Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*, 69(6), p. 1002–1009. URL: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320926>
- 59) Jing Shan, Hongjun Lei, Wei Shi, Xiaobin Sun, Yu Tang, Chunrong Ren (2018). High Serum Pepsinogen I and beta Helicobacter pylori Infection Are Risk Factors for Aspirin-Induced Gastroduodenal Injury. *Dig Dis.*, 36(1), p. 66-71. URL: [doi: 10.1159/000477203](https://doi.org/10.1159/000477203)
- 60) Kano M., Dupont P., Aziz Q. & Fukudo S. (2018). Understanding Neurogastroenterology From Neuroimaging Perspective: A Comprehensive Review of Functional and Structural Brain Imaging in Functional Gastrointestinal Disorders. *Journal of neurogastroenterology and motility*, 24(4), p. 512–527. URL: <https://doi.org/10.5056/jnm18072>
- 61) Kari Syrjänen et al. (2019). GastroPanel® Biomarker Assay: The Most Comprehensive Test for Helicobacter pylori Infection and Its Clinical Sequelae. *A Critical Review., Anticancer Res.* URL: <https://ar.iiarjournals.org/content/39/3/1091.long>

- 62) Kayali S., Manfredi M., Gaiani F., Bianchi L., Bizzarri B., Leandro G., Di Mario F. & De' Angelis G. L. (2018). *Helicobacter pylori*, transmission routes and recurrence of infection: state of the art. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*, 89(8-S), p. 72–76. URL: <https://doi.org/10.23750/abm.v89i8-S.7947>
- 63) Khatoon J., Rai R. P. & Prasad K. N. (2016). Role of *Helicobacter pylori* in gastric cancer: Updates. *World journal of gastrointestinal oncology*, 8(2), p. 147–158. URL: <https://doi.org/10.4251/wjgo.v8.i2.147>
- 64) Khoder G., Muhammad J. S., Mahmoud I., Soliman S. S. M. & Burucoa C. (2019). Prevalence of *Helicobacter pylori* and Its Associated Factors among Healthy Asymptomatic Residents in the United Arab Emirates. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 8(2), p. 44. URL: <https://doi.org/10.3390/pathogens8020044>
- 65) Kono Y., Okada H., Takenaka R., Miura K., Kanzaki H., Hori K., Kita, M., Tsuzuki T., Kawano S., Kawahara Y. & Yamamoto K. (2016). Does *Helicobacter pylori* Exacerbate Gastric Mucosal Injury in Users of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs? A Multicenter, Retrospective, Case-Control Study. *Gut and liver*, 10(1), p. 69–75. URL: <https://doi.org/10.5009/gnl14372>
- 66) Law M., Pickering I., Bartlett E., Sebaratnam G., Varghese C., Gharibans A., ... Calder S. (2023). Cognitive behavioural therapy-based interventions for gastroduodenal disorders of gut-brain interaction: A systematic review. *Journal of psychosomatic research*, 175. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2023.111516>
- 67) Lee H. L., Chua S. S. & Mahadeva S. (2018). Dyspepsia in non-steroidal anti-inflammatory drug users and the effect of preventive measures. *Journal of digestive diseases*, 19(6), p. 342–349. URL: <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12607>
- 68) Li Y., Choi H., Leung K., Jiang F., Graham D. Y. & Leung W. K. (2023). Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection between 1980 and 2022: a systematic review and meta-analysis. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*, 8(6), p. 553–564. URL: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(23\)00070-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(23)00070-5)
- 69) Long Y. Q., Xu W. L., Li L. X., He H. Q., Wang J. J., Shan G. D., ... Chen H. T. (2023). Characteristics and risk factors of Functional Dyspepsia fulfilling the Rome

- IV Criteria overlapping with Gastroesophageal Reflux Disease, Irritable Bowel Syndrome, and Functional Constipation in South China. *Journal of neurogastroenterology and motility*, 30(2), p. 184-193. URL: <https://doi.org/10.5056/jnm23084>
- 70) Luo, S., Zhang, X., & Xu, H. (2020). Don't Overlook Digestive Symptoms in Patients With 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 18(7), p. 1636–1637. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.03.043>
- 71) Maidina Abuduwaili, Tomoyuki Boda, Masanori Ito, Hidehiko Takigawa, Takahiro Kotachi, Taiji Matsuo, Shiro Oka, and Shinji Tanaka (2022). Serum Gastrin and Pepsinogen Levels after Administration of Acid Secretion Inhibitors for Ulcers due to Endoscopic Submucosal Dissection in Patients with Early Gastric Cancer. *Gastroenterology Research and Practice Volume*, p. 8. URL: <https://doi.org/10.1155/2022/2830227>
- 72) Mărginean A., Bănescu C., Scridon A. & Dobreanu M. (2016). Anti-platelet Therapy Resistance - Concept, Mechanisms and Platelet Function Tests in Intensive Care Facilities. *Journal of critical care medicine (Universitatea de Medicina si Farmacie din Targu-Mures)*, 2(1), p. 6–15. URL: <https://doi.org/10.1515/jccm-2015-0021>
- 73) Matos R., Amorim I., Magalhães A., Haesebrouck F., Gärtner F. & Reis C. A. (2021). Adhesion of Helicobacter Species to the Human Gastric Mucosa: A Deep Look Into Glycans Role. *Frontiers in molecular biosciences*, 8. URL: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.656439>
- 74) McNeil J. J., Woods R. L., Nelson M. R., Reid C. M., Kirpach B., Wolfe R., Storey E., Shah R. C., Lockery J. E., Tonkin A. M., Newman A. B., Williamson J. D., Margolis K. L., Ernst M. E., Abhayaratna W. P., Stocks N., Fitzgerald S. M., Orchard S. G., Trevaks R. E., Beilin L. J., ... ASPREE Investigator Group (2018). Effect of Aspirin on Disability-free Survival in the Healthy Elderly. *The New*

- England journal of medicine*, 379(16), p. 1499–1508. URL: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800722ih.gov/30221596/>
- 75) Mégraud F., Bessède E. & Varon C. (2015). *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 21(11), p. 984–990. URL: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.06.004>
- 76) Melashchenko S. (2020). Assessment of gastric acidity by short-duration intragastric pH-monitoring with standardised breakfast in functional and some other dyspepsias. *Gastroenterology Rev*, 15(3), p. 258–266. URL: <https://doi.org/10.5114/pg.2020.99041>
- 77) Mijac D., Vucelj S., Todorovic K., Vojnovic M., Milicic B., Lukic S., ... Adzic Vukicevic T. (2023). Gastrointestinal and Hepatological Manifestations in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: Results from the Major COVID Hospital in Serbia. *Microorganisms*, 12(1), p. 27. URL: <https://doi.org/10.3390/microorganisms12010027>
- 78) Moss S. F. (2016). The Clinical Evidence Linking *Helicobacter pylori* to Gastric Cancer. *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology*, 3(2), p. 183–191. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2016.12.001>
- 79) Narayanan M., Reddy K. M. & Marsicano E. (2018). Peptic Ulcer Disease and *Helicobacter pylori* infection. *Missouri medicine*, 115(3), p. 219–224. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6140150/>
- 80) Nazarewska A., Lewandowski K., Kaniewska M., Tulewicz-Marti E., Więcek M., Szwarc P., ... Rydzewska G. (2023). Long-lasting dyspeptic symptoms - another consequence of the COVID-19 pandemic?. *Przegląd gastroenterologiczny*, 18(2), p. 175–182. URL: <https://doi.org/10.5114/pg.2023.129414>
- 81) Nejati S., Karkhah A., Darvish H., Validi M., Ebrahimipour S. & Nouri H. R. (2018). Influence of *Helicobacter pylori* virulence factors CagA and VacA on pathogenesis of gastrointestinal disorders. *Microbial pathogenesis*, 117, p. 43–48. URL: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.02.016>

- 82) Niknam R., Lankarani K. B., Moghadami M., Taghavi S. A., Zahiri L. & Fallahi M. J. (2022). The association between helicobacter pylori infection and erosive gastroesophageal reflux disease; a cross-sectional study. *BMC infectious diseases*, 22(1), p. 267. URL: <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07278-6>
- 83) Noetzlin S., Breville G., Seebach J. D. & Gastaldi G. (2022). Short-term glucocorticoid-related side effects and adverse reactions: a narrative review and practical approach. *Swiss medical weekly*, 152. URL: <https://doi.org/10.4414/smw.2022.w30088>
- 84) Ogutmen Koc D, et al. (2022). Serum pepsinogen levels and OLGA/OLGIM staging in the assessment of atrophic gastritis types. *Postcard Med J*, 2022, p. 441-445. URL: <https://academic.oup.com/pmj/article/98/1160/441/6959003?login=false>
- 85) Oshima T. (2024). Functional Dyspepsia: Current Understanding and Future Perspective. *Digestion*, 105(1), p. 26–33. URL: <https://doi.org/10.1159/000532082>
- 86) Pachathundikandi S. K., Lind J., Tegtmeyer N., El-Omar E. M. & Backert S. (2015). Interplay of the Gastric Pathogen Helicobacter pylori with Toll-Like Receptors. *BioMed research international*, 2015(1). URL: <https://doi.org/10.1155/2015/192420>
- 87) Paliy I., Zaika S., Chernova I., Kapitun A. & Shemeta M. (2025). Dyspepsia in medical university students and general practitioners. *Сімейна медицина. Європейські практики*. 1 (111), p. 48-54. URL: <https://doi.org/10.30841/2786-720X.1.2025.324236>
- 88) Pan L., Mu M., Yang P., Sun Y., Wang R., Yan J., ... Tu L. (2020). Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *The American journal of gastroenterology*, 115(5), p. 766–773. URL: <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000620>
- 89) Papoutsopoulou S., Satsangi J., Campbell B. J. & Probert C. S. (2020). Review article: impact of cigarette smoking on intestinal inflammation-direct and indirect mechanisms. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 51(12), p. 1268–1285. URL: <https://doi.org/10.1111/apt.15774>

- 90) Potter M. D. E. & Talley N. J. (2020). Editorial: new insights into the global prevalence of uninvestigated and functional dyspepsia. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 52(8), p. 1407–1408. URL: <https://doi.org/10.1111/apt.16059>
- 91) Qureshi O. & Dua A. (2024). COX Inhibitors. In StatPearls. *StatPearls Publishing*. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549795/>
- 92) Reyes V. E. (2022). Helicobacter pylori Immune Response in Children Versus Adults. *Medical research archives*, 10(12). URL: <https://doi.org/10.18103/mra.v10i12.3370>
- 93) Robert J. Huang Joo Ha Hwang, (2021). Improving the Early Diagnosis of Gastric Cancer. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*, 2021, 31(3), p. 503-517 . URL: <https://www.sciencedirect.com/journal/gastrointestinal-endoscopy-clinics-of-north-america/vol/31/issue/3>
- 94) Romano M., Cianci E., Simiele F. & Recchiuti A. (2015). Lipoxins and aspirin-triggered lipoxins in resolution of inflammation. *European journal of pharmacology*, 760, p. 49–63. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.03.083>
- 95) Ronkainen J., Aro P., Walker M. M., Agréus L., Johansson S. E., Jones M. & Talley N. J. (2019). Duodenal eosinophilia is associated with functional dyspepsia and new onset gastro-oesophageal reflux disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 50(1), p. 24–32. URL: <https://doi.org/10.1111/apt.15308>
- 96) Roumeliotis S, Schurgers J, Tsalikakis DG, D'Arrigo G, Gori M, Pitino A, Leonardis D, Tripepi G, Liakopoulos V. (2024). ROC curve analysis: a useful statistic multi-tool in the research of nephrology. *International urology and nephrology*, 56(8), p. 2651-2658. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog?term=%22Int+Urol+Nephrol%22%5BTITLE+Abbreviation%5D>
- 97) Rucker D. & Dhamoon A. S. (2022). Physiology, Thromboxane A2. In StatPearls. *StatPearls Publishing*. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539817/>
- 98) Sayuk G. S., & Gyawali C. P. (2020). Functional Dyspepsia: Diagnostic and Therapeutic Approaches. *Drugs*, 80(13), p. 1319–1336. URL: <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01362-4>

- 99) Shailja C. Shah et al. (2021). AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Atrophic Gastritis: Expert Review., *Gastroenterology*, 2021, 161(4), p. 1325-1332. URL: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(21\)03236-4/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(21)03236-4/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F)
- 100) Sleem A., Effron M. B., Stebbins A., Wruck L. M., Marquis-Gravel G., Muñoz D., Re R. N., Gupta K., Pepine C. J., Jain S. K., Girotra S., Whittle J., Benziger C. P., Farrehi P. M., Knowlton K. U., Polonsky T. S., Roe M. T., Rothman R. L., Harrington R. A., Jones W. S., ... Hernandez A. F. (2023). Effectiveness and Safety of Enteric-Coated vs Uncoated Aspirin in Patients With Cardiovascular Disease: A Secondary Analysis of the ADAPTABLE Randomized Clinical Trial. *JAMA cardiology*, 8(11), p. 1061–1069. URL: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2023.3364>
- 101) Soodi D., VanWormer J. J. & Rezkalla S. H. (2020). Aspirin in Primary Prevention of Cardiovascular Events. *Clinical medicine & research*, 18(2-3), p. 89–94. URL: <https://doi.org/10.3121/cmr.2020.1548>
- 102) Sostres C., Carrera-Lasfuentes P., Benito R., Roncales P., Arruebo M., Arroyo M. T., Bujanda L., García-Rodríguez L. A. & Lanas A. (2015). Peptic Ulcer Bleeding Risk. The Role of Helicobacter Pylori Infection in NSAID/Low-Dose Aspirin Users. *The American journal of gastroenterology*, 110(5), p. 684–689. URL: <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.98>
- 103) Sperber A. D., Bangdiwala S. I., Drossman D. A., Ghoshal U. C., Simren M., Tack J., ... Palsson O. S. (2021). Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*, 160(1), p. 99-114. URL: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.014>
- 104) Su S., Shen J., Zhu L., Qiu Y., He J. S., Tan J. Y., Iacucci M., Ng S. C., Ghosh S., Mao R. & Liang J. (2020). Involvement of digestive system in COVID-19: manifestations, pathology, management and challenges. *Therapeutic advances in gastroenterology*, 13. URL: <https://doi.org/10.1177/1756284820934626>

- 105) Sugano K., Tack J., Kuipers E. J., Graham D. Y., El-Omar E. M., Miura S., ... faculty members of Kyoto Global Consensus Conference (2015). Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*, 64(9), p. 1353–1367. URL: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309252>
- 106) Tae C. H., Cha R. R., Oh J. H., Gweon T. G., Park J. K., Bang K. B., ... Functional Dyspepsia Research Group under the Korean Society of Neurogastroenterology and Motility (2024). Clinical Trial: Efficacy of Mosapride Controlled-release and Nortriptyline in Patients With Functional Dyspepsia: A Multicenter, Double-placebo, Double-blinded, Randomized Controlled, Parallel Clinical Study. *Journal of neurogastroenterology and motility*, 30(1), p. 106–115. URL: <https://doi.org/10.5056/jnm23147>
- 107) Takeuchi K. & Amagase K. (2018). Roles of Cyclooxygenase, Prostaglandin E2 and EP Receptors in Mucosal Protection and Ulcer Healing in the Gastrointestinal Tract. *Current pharmaceutical design*, 24(18), p. 2002–2011. URL: <https://doi.org/10.2174/1381612824666180629111227>
- 108) Talledo-Ulfe L., Buitrago O. D., Filorio Y., Casanova F., Campos L., Cortés F., & Mejia C. R. (2018). Factors associated with uninvestigated dyspepsia in students at 4 Latin American schools of medicine: A multicenter study. Factores asociados a dispepsia no investigada en estudiantes de 4 facultades de medicina de Latinoamérica: estudio multicéntrico. *Revista de gastroenterología de Mexico (English)*, 83(3), p. 215–222. URL: <https://doi.org/10.1016/j.rgmex.2017.05.009>
- 109) Tarnawski A. S. & Ahluwalia A. (2018). Increased susceptibility of aging gastric mucosa to injury and delayed healing: Clinical implications. *World journal of gastroenterology*, 24(42), p. 4721–4727. URL: <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i42.4721>
- 110) Thiruchenthooran V., Sánchez-López E. & Gliszczynska A. (2023). Perspectives of the Application of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Cancer Therapy: Attempts to Overcome Their Unfavorable Side Effects. *Cancers*, 15(2), p. 475. URL: <https://doi.org/10.3390/cancers15020475>

- 111) Vanner S., Greenwood-Van Meerveld B., Mawe G., Shea-Donohue T., Verdu E. F., Wood J. & Grundy D. (2016). Fundamentals of Neurogastroenterology: Basic Science. *Gastroenterology*, 150(6), p. 1280-1291. URL: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.018>
- 112) Voirol-Perrin J., Stamm G. M., Salvador Nunes L., & Schoepfer A. (2023). Functional dyspepsia : update 2023. *Revue medicale suisse*, 19(839), p. 1554-1557. URL: <https://doi.org/10.53738/REVMED.2023.19.839.1554>
- 113) Wauters L., Talley N. J., Walker M. M., Tack J., & Vanuytsel T. (2020). Novel concepts in the pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *Gut*, 69(3), p. 591–600. URL: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318536>
- 114) Xiao F., Tang M., Zheng X., Liu Y., Li X. & Shan H. (2020). Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*, 158(6), p. 1831–1833. URL: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.055>
- 115) Yamamoto Y., Furukawa S., Watanabe J., Kato A., Kusumoto K., Takeshita E., ... Hiasa Y. (2022). Association Between Body Mass Index and Functional Dyspepsia in Young Japanese People. *Journal of neurogastroenterology and motility*, 28(2), p. 276–282. URL: <https://doi.org/10.5056/jnm21076>
- 116) Yan L., Zhang X., Li Y., Liu C., Yang H. & Yang C. (2023). The role of psychological factors in functional gastrointestinal disorders: a systematic review and meta-analysis. *International journal of colorectal disease*, 38(1), p. 65. URL: <https://doi.org/10.1007/s00384-023-04333-9>
- 117) Yang L. & Tu L. (2020). Implications of gastrointestinal manifestations of COVID-19. The lancet. *Gastroenterology & hepatology*, 5(7), p. 629–630. URL: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30132-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30132-1)
- 118) Yankovetska A.G., Vernyhorodskyi S.V., Paliy I.G. & Zaika S.V. (2021). Morphological changes of the gastric mucosa while using antiaggregants and pantoprazole (an experimental study). *Wiadomości Lekarskie*, 2, p. 228-236.
- 119) Yao X. & Smolka A. J. (2019). Gastric Parietal Cell Physiology and *Helicobacter pylori*-Induced Disease. *Gastroenterology*, 156(8), p. 2158–2173. URL: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.02.036>

- 120) Yuan C., Adeloye D., Luk T. T., Huang L., He Y., Xu Y., Ye X., Yi Q., Song P., Rudan I. & Global Health Epidemiology Research Group (2022). The global prevalence of and factors associated with *Helicobacter pylori* infection in children: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Child & adolescent health*, 6(3), p. 185–194. URL: [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00400-4](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00400-4)
- 121) Zaidi S. F. (2016). *Helicobacter pylori* associated Asian enigma: Does diet deserve distinction?. *World journal of gastrointestinal oncology*, 8(4), p. 341–350. URL: <https://doi.org/10.4251/wjgo.v8.i4.341>
- 122) Zamani M., Ebrahimitabar F., Zamani V., Miller W. H., Alizadeh-Navaei R., Shokri-Shirvani J. & Derakhshan M. H. (2018). Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 47(7), p. 868–876. URL: <https://doi.org/10.1111/apt.14561>
- 123) Zhang X. Y., Zhang P. Y. & Aboul-Soud M. A. (2017). From inflammation to gastric cancer: Role of *Helicobacter pylori*. *Oncology letters*, 13(2), p. 543–548. URL: <https://doi.org/10.3892/ol.2016.5506>
- 124) Zhang S. L., Lollie T. K., Chen Z., Narasimhalu T. & Wang H. L. (2022). Histopathologic diagnosis of gastritis and gastropathy: A narrative review. *Digestive Medicine Research, Published online*. URL: <https://doi.org/10.21037/dmr-22-42>
- 125) Zullo A., Hassan C., De Francesco V., Repici A., Manta R., Tomao S., Annibale B., & Vaira D. (2014). *Helicobacter pylori* and functional dyspepsia: an unsolved issue? *World journal of gastroenterology*, 20(27), p. 8957–8963. URL: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i27.8957>

ДОДАТОК А

**НАУКОВІ ПРАЦІ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ
РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Палій І. Г., Заїка С. В., **Янковецька А. Г.** (2018) Ураження шлунково-кишкового тракту у хворих з патологією серцево-судинної системи, які приймають ацетилсаліцилову кислоту: синдромальна діагностика та можливі шляхи корекції Сучасна гастроентерологія, 1 (99). 29-38.
Палій І.Г. - розробка концепції дослідження
Заїка С.В. - приймав участь у формальному аналізі та перевірці даних дослідження
2. **A.G. Yankovetska**, S.V. Vernyhorodskyi, I.G. Paliy, S.V. Zaika (2021) Morphological changes of the gastric mucosa while using antiaggregants and pantoprazole (an experimental study) Wiadomości Lekarskie, 2, 228-236.
I.G. Paliy – належать гіпотеза дослідження, його мета і завдання, консультація під-час написання статті
S.V. Vernyhorodskyi – участь в експериментальному дослідження
S.V. Zaika - приймав участь у формальному аналізі та перевірці даних дослідження
3. Палій І.Г., Заїка С.В., Чернова І.В., **Капітун А.Г.** (2024) Диспепсія у студентів медичного університету: поширеність симптомів та фактори ризику Вісник Вінницького національного медичного університету . 28 (3), 490-501.
Палій І.Г. - гіпотеза дослідження, його мета і завдання, консультація під-час написання статті
Заїка С.В. - приймав участь у формальному аналізі та перевірці даних дослідження
Чернова І.В. - приймала участь у розробці методології дослідження
4. Iryna Paliy, Serhii Zaika, Inna Chernova, **Alla Kapitun**, Maria Shemeta (2025) Dyspepsia in medical university students and general practitioners Сімейна медицина. Європейські практики. 1 (111), 48-54.

Iryna Paliy - гіпотеза дослідження, його мета і завдання, консультація під-час написання статті

Serhii Zaika - приймав участь у формальному аналізі та перевірці даних дослідження

Inna Chernova - приймала участь у розробці методології дослідження

Maria Shemeta - приймала участь у статистичній обробці даних.

НАУКОВІ ПРАЦІ, ЯКІ ДОДАТКОВО ВІДОБРАЖАЮТЬ НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ

1. **Янковецька А. Г.** (2014) Роль та місце опитувальників у первинній діагностиці Гастроезофагеальної рефлюксної хвороби. Медичний форум. 3 (03). 233-238.
2. Палій І. Г., Заїка С. В., **Янковецька А.Г.** (2015) Поширення гастроезофагеальної рефлюксної хвороби серед хворх з патологією травлення, провокуючі чинники та ефективність блокаторів H^+/K^+ -АТФази Сучасна гастроентерологія. 2 (82). 85-96.

Палій І.Г. - гіпотеза дослідження, його мета і завдання, консультація під-час написання статті

Заїка С.В. - приймав участь у формальному аналізі та перевірці даних дослідження.

3. Палій І. Г., Заїка С. В., **Янковецька А. Г.** Ураження шлунково-кишкового тракту у хворих з патологією серцево-судинної системи, які приймають ацетилсаліцилову кислоту: синдромальна діагностика та можливі шляхи корекції Гастроентерологія 2018. 52 (3). с.15-22.

Палій І.Г. - гіпотеза дослідження, його мета і завдання, консультація під-час написання статті

Заїка С.В. - приймав участь у формальному аналізі та перевірці даних дослідження.

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. **Янковецька А. Г.** Вплив АСК на розвиток шлунково-кишкових розладів у пацієнтів з патологією серцево-судинної системи. 14 міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених. м. Вінниця, 2017. – усна доповідь.
2. **Янковецька А. Г.** Поширеність ГЕРХ та фактори ризику, що впливають на перебіг захворювання у хворих з патологією ШКТ. 6 міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених. м. Вінниця, 2015. – усна доповідь та публікація тез.
3. **Янковецька А. Г., Ксенчин О.О.** Поширеність ГЕРХ та фактори ризику, що впливають на перебіг захворювання у хворих з патологією ШКТ. 6 міжнародна наукова конференція січень-грудень, м. Чернівці-Київ-Чикаго, 15 конгрес СФУЛТ, 2014. – усна доповідь та публікація тез.
4. **Янковецька А. Г.** Поширеність інфекції гелікобактер пілорі серед хворих з патологією серцево-судинної системи, що приймають ацетилсаліцилову кислоту з метою профілактики тромбоемболічних ускладнень, на прикладі пацієнтів КНП ЦПМСД № 2 міста Вінниця». 16 міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених. м. Вінниця, 2019. – усна доповідь.
5. **Янковецька А. Г.** Патологія шлунково-кишкового тракту у хворих, що приймають ацетилсаліцилову кислоту з приводу патології серцево-судинної системи. 15 міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених. Вінниця, 2018. – усна доповідь та публікація тез.
6. **Янковецька А.Г., Палій І.Г.** Гастроентерологічні проблеми антиагрегантної терапії та шляхи їх вирішення. XII науково-практичний симпозиум; «Сучасна гастроентерологія: актуальні питання діагностики, лікування та профілактики». Вінниця, 2017. – усна доповідь.
7. **Янковецька А.Г., Палій І.Г.** Ураження шлунково-кишкового тракту у хворих з патологією серцево-судинної системи, які приймають ацетилсаліцилову кислоту: синдромальна діагностика та можливі шляхи корекції. XII науково-практичний

симпозіум «Сучасна міждисциплінарна гастроентерологія: актуальні питання діагностики, лікування та профілактики» м. Вінниця, 2018. – усна доповідь.

8. **Янковецька А.Г.** Поширеність інфекції гелікобактер пілорі серед хворих з патологією серцево-судинної системи, що приймають ацетилсаліцилову кислоту з метою профілактики тромбоемболічних ускладнень, на прикладі пацієнтів КНП ЦПМСД № 2 міста Вінниця. 15 наукова конференція студентів та молодих вчених м. Вінниця 2019. – усна доповідь та публікація тез.
9. **Палій І.Г., Капітун А.Г.** Перехрест функціональних та органічних захворювань у пацієнта з патологією ШКТ. Чи є це проблемою для сімейного лікаря? Науково-практична конференція «Первинна медична допомога – фундамент здоров'я» м. Вінниця, 07.03.2025. – усна доповідь.

ДОДАТОК Б

Додаток Б 1

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
директор КП «Погребищенський ЦПМСД»



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Спосіб скринінгу диспепсії та GERX».
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Кафедра внутрішньої та сімейної медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова 56,
3. Автори: Палій І.Г., Заїка С.В., Чернова І.В., Капітун А.Г.
4. Джерело інформації:
Палій І.Г., Заїка С.В., Чернова І.В., Капітун А.Г. Диспепсія у студентів медичного університету: поширеність симптомів та фактори ризику Вісник Вінницького національного медичного університету. 28 (3). 2024. с.490-501
5. Де впроваджено: КНП «ЦПМСД №» м. Погребище
6. Терміни впровадження: жовтень 2024 - лютий 2025 рр.
7. Форма впровадження: Результати опитування FSSG щодо виявлення симптомів диспепсії та GERX.
8. Загальна кількість спостережень: 27 хворих
9. Ефективність впровадження: Серед опитаних пацієнтів частота виявлення симптомів диспепсії- 41,6%, GERX – 25,9 %, поєднання симптомів диспепсії та GERX – 17%.
10. Зауваження, пропозиції: відсутні

Відповідальний за впровадження:

Прилуцький С. М.

Додаток Б 2



“ЗАТВЕРДЖУЮ”
директор КНП «ЦПМСД №2»
м. Вінниця
Кривов'яз Т.М.

“30” грудня 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Обґрунтування призначення ІПП пацієнтам, що приймають ацетилсаліцилову кислоту».
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Кафедра внутрішньої та сімейної медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова 56,
3. Автори: Палій І.Г., Заїка С.В., Капітун А.Г.
4. Джерело інформації:
Палій І. Г., Заїка С. В., Капітун А.Г. Ураження шлунково-кишкового тракту у хворих із патологією серцево-судинної системи, які приймають ацетилсаліцилову кислоту: синдромальна діагностика та можливі шляхи корекції Сучасна гастроентерологія. 1. 2018. с.29-38.
5. Де впроваджено: Денний стаціонар КНП «ЦПМСД №2» м. Вінниця
6. Терміни впровадження: травень 2024- грудень 2024 рр.
7. Форма впровадження: За результатами опитувальника GSRС встановити вплив препаратів АСК на виникнення шлунково-кишкових розладів та оцінити їх вираженість в залежності від прийому ІПП.
8. Загальна кількість спостережень: 32 пацієнти
9. Ефективність впровадження: Серед тих пацієнтів, що приймали АСК без ІПП 28 % мали прояви рефлюксного синдрому, а диспептичного – 42 %, а серед тих, що приймали АСК з ІПП відповідно - 8 % мали прояви рефлюксного синдрому, а диспептичного – 11 %
10. Зауваження, пропозиції: відсутні

Відповідальний за впровадження: _____

Скічко Н.С.



Додаток 3



“ЗАТВЕРДЖУЮ”

директор КНП «ЦПМСД №2»

м. Вінниці

Кривов'яз Т.М.

17 грудня 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Спосіб скринінгу диспепсії та GERX».
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Кафедра внутрішньої та сімейної медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова 56,
3. Автори: Палій І.Г., Заїка С.В., Чернова І.В., Капітун А.Г.
4. Джерело інформації:
Палій І.Г., Заїка С.В., Чернова І.В., Капітун А.Г. Диспепсія у студентів медичного університету: поширеність симптомів та фактори ризику Вісник Вінницького національного медичного університету. 28 (3). 2024. с.490-501
5. Де впроваджено: Денний стаціонар КНП «ЦПМСД №2» м. Вінниці
6. Терміни впровадження: жовтень 2024 - лютий 2025 рр.
7. Форма впровадження: Результати опитування FSSG щодо виявлення симптомів диспепсії та GERX.
8. Загальна кількість спостережень: 24 хворих
9. Ефективність впровадження: Серед опитаних пацієнтів частота виявлення симптомів диспепсії- 37,6%, GERX – 28 %, поєднання симптомів диспепсії та GERX – 11%.
10. Зауваження, пропозиції: відсутні

Відповідальний за впровадження:

Скічко Н.С.

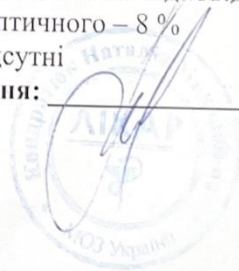


Додаток Б 4



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Обґрунтування призначення ІПП пацієнтам, що приймають ацетилсаліцилову кислоту».
 2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Кафедра внутрішньої та сімейної медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова 56,
 3. **Автори:** Палій І.Г., Заїка С.В., Капітун А.Г.
 4. **Джерело інформації:**
Палій І. Г., Заїка С. В., Капітун А.Г. Ураження шлунково-кишкового тракту у хворих із патологією серцево-судинної системи, які приймають ацетилсаліцилову кислоту: синдромальна діагностика та можливі шляхи корекції Сучасна гастроентерологія. 1. 2018. с.29-38.
 5. **Де впроваджено:** КНП ЦПМСД Хмельницького району
 6. **Терміни впровадження:** травень 2024- грудень 2024 рр.
 7. **Форма впровадження:** За результатами опитувальника GSRS встановити вплив препаратів АСК на виникнення шлунково-кишкових розладів та оцінити їх вираженість в залежності від прийому ІПП.
 8. **Загальна кількість спостережень:** 43 пацієнти
 9. **Ефективність впровадження:** Серед тих пацієнтів, що приймали АСК без ІПП 33 % мали прояви рефлюксного синдрому, а диспептичного – 37 %, а серед тих, що приймали АСК з ІПП відповідно - 5 % мали прояви рефлюксного синдрому, а диспептичного – 8 %
 10. **Зауваження, пропозиції:** відсутні
- Відповідальний за впровадження:** _____ Кондратюк Н.М.



Додаток Б 5

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
директор КНПЦПМСД
Хмельницького району
Кондратюк Л. Г.
“ 10 ” жовтня 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Спосіб скринінгу диспепсії та GERX».
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Кафедра внутрішньої та сімейної медицини Вінницького національного медичного університету ім.М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова 56,
3. Автори: Палій І.Г., Заїка С.В., Чернова І.В., Капітун А.Г.
4. Джерело інформації:
Палій І.Г., Заїка С.В., Чернова І.В., Капітун А.Г. Диспепсія у студентів медичного університету: поширеність симптомів та фактори ризику Вісник Вінницького національного медичного університету. 28 (3). 2024. с.490-501
5. Де впроваджено: КНПЦПМСД Хмельницького району
6. Терміни впровадження: жовтень 2024 - лютий 2025 рр.
7. Форма впровадження: Результати опитування FSSG щодо виявлення симптомів диспепсії та GERX.
8. Загальна кількість спостережень: 47 хворих
9. Ефективність впровадження: Серед опитаних пацієнтів частота виявлення симптомів диспепсії- 42 %, GERX – 23 %, поєднання симптомів диспепсії та GERX – 13%.
10. Зауваження, пропозиції: відсутні

Відповідальний за впровадження:

Кондратюк Н. М.

Додаток Б 6

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

директор КП «Погребищенський ЦПМСД»

м. Погребище
Роздольський І.Г.

“23”

грудня

2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Обґрунтування призначення ІПП пацієнтам, що приймають ацетилсаліцилову кислоту».
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Кафедра внутрішньої та сімейної медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова 56,
3. **Автори:** Палій І.Г., Заїка С.В., Капітун А.Г.
4. **Джерело інформації:**
Палій І. Г., Заїка С. В., Капітун А.Г. Ураження шлунково-кишкового тракту у хворих із патологією серцево-судинної системи, які приймають ацетилсаліцилову кислоту: синдромальна діагностика та можливі шляхи корекції Сучасна гастроентерологія. 1. 2018. с.29-38.
5. **Де впроваджено:** Погребищенський КНП «ЦПМСД» м. Погребище
6. **Терміни впровадження:** травень 2024- грудень 2024 рр.
7. **Форма впровадження:** За результатами опитувальника GSRs встановити вплив препаратів АСК на виникнення шлунково-кишкових розладів та оцінити їх вираженість в залежності від прийому ІПП.
8. **Загальна кількість спостережень:** 47 пацієнтів
9. **Ефективність впровадження:** Серед тих пацієнтів, що приймали АСК без ІПП 32 % мали прояви рефлюксного синдрому, а диспептичного – 39 %, а серед тих, що приймали АСК з ІПП відповідно - 7 % мали прояви рефлюксного синдрому, а диспептичного – 9 %.
10. **Зауваження, пропозиції:** відсутні

Відповідальний за впровадження:

Прилуцький С.М.