

А.В. Четайкіна¹, А.Т. Горбей²,
М.І. Сайко², О.Є. Склярова¹

¹ Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького

² КНП «Перше територіальне
медичне об'єднання м. Львова»

УДК: 616.33+616.342]-07:616.153.3-
07:613.84

РОЛЬ ПРОСТАГЛАНДИНУ E₂ У ВИНИКНЕННІ ПЕПТИЧНОЇ ВИРАЗКИ НА ТЛІ АКТИВНОГО КУРІННЯ

Резюме. Мета дослідження — з'ясувати роль простагландину E₂ у виникненні пептичної виразки (ПВ) на тлі активного куріння. **Матеріал і методи.** Обстежено 30 пацієнтів із ПВ у фазі загострення і 30 осіб, які, окрім загострення ПВ, ще й були активними курцями. Групу контролю становили 20 практично здорових осіб без ознак гастродуоденальної патології й тютюнокуріння в анамнезі. Усім пацієнтам проводили загальноклінічні обстеження, езофагогастродуоденофіброскопію (ЕГДФС), моноклональний stool-test, імуноферментне визначення PGE₂ в сироватці крові. **Результати.** За даними анамнезу та клінічного перебігу у хворих із ПВ на тлі активного куріння були вираженішими клінічні прояви ПВ. При порівнянні показників ендogenousного PGE₂ в сироватці крові обстежених осіб встановлено, що вміст PGE₂ в пацієнтів із ПВ був достовірно нижчим (927,83±32,78 пг/мл) порівняно з величинами цього ейкозаноїду в практично здорових осіб (1351,25±56,22 пг/мл) (p<0,05). Водночас у пацієнтів із ПВ на тлі активного куріння середній рівень PGE₂ становив 816,26±19,13 пг/мл, що було достовірно менше порівняно з рівнем у контрольній та групі з ПВ без активного куріння. **Висновки.** Активне куріння та *Helicobacter pylori* відіграють вагомий роль у виникненні ПВ, до того ж тютюнокуріння є самостійним ульцерогенним чинником. Перебіг ПВ на тлі активного куріння супроводжується вираженішою клінічною картиною, що зумовлено порушенням рівноваги між факторами агресії та захисту на користь агресивних чинників. Суттєво знижений вміст ендogenousного PGE₂ в сироватці крові пацієнтів із ПВ на тлі активного куріння погіршує клінічний перебіг ПВ і збільшує схильність до виникнення ерозивно-виразкових дефектів. **Ключові слова:** пептична виразка, активне куріння, простагландин E₂.

Вступ. Сьогодні вже добре відомо, що активне куріння асоціюється з низкою гастроінтестинальних хвороб, підвищує ризик їх виникнення та значно погіршує прогноз. Під час куріння вдихається понад 4000 хімічних сполук, які тяжко ідентифікувати та які діють у широкому діапазоні, спричиняючи різноманітні ускладнення [1]. Тютюнокуріння є самостійним ульцерогенним чинником виникнення пептичних виразок (ПВ) завдяки здатності нікотину пригнічувати чинники захисту, порушувати моторику та евакуацію їжі зі шлунка, сприяти надмірній продукції хлористоводневої кислоти (HCl) і закисненню вмісту цибулини дванадцятипалої кишки (ДПК) [2-4]. До того ж куріння підвищує ризик інфікування *H. pylori*, а також сприяє виникненню дуоденогастрального рефлюксу (ДГР) [5].

Куріння та нікотин не тільки безпосередньо викликають утворення виразок, але й також посилюють виразкоутворення, що спричинені *H. pylori*, алкоголем, нестероїдними протизапальними засобами [6]. Куріння та хронічний вплив нікотину стимулюють базальну кислотну продукцію, яка сильніше виражена в курців із виразкою ДПК, а також пепсиногену через збільшення кількості головних клітин або через

посилення їх секреторної функції [4, 5]. Крім того, куріння зменшує продукцію бікарбонатів і простагландинів, тим самим збільшуючи схильність слизової оболонки (СО) до утворення ерозій та виразок [7].

Хоча механізм дії простагландинів досконало ще не вивчений, встановлено, що простагландини E₂ (PGE₂) і E₁₂ забезпечують стійкість СО гастродуоденальної зони завдяки їх здатності пригнічувати синтез HCl, стимулювати продукцію слизу й лужного компонента шлункового соку, посилювати кровопостачання СО та її регенераторний потенціал, сприяти реконструкції екстрацелюлярного матриксу й ангіогенезу [8, 9].

Мета дослідження — з'ясувати роль простагландину E₂ у виникненні пептичної виразки на тлі активного куріння.

Матеріал і методи

У рандомізований спосіб на базі терапевтичних відділень санаторію «Моршинський» і центру терапії КНП «Перше територіальне медичне об'єднання м. Львова» обстежено 60 хворих із ПВ, що асоційована з *H. pylori* у фазі загострення. Середній вік хворих — 43,84±2,36 року. Клінічне обстеження хворих здійснювалося відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної,

вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки в дорослих» (Наказ МОЗ України № 613 від 03.09.2014) та рекомендацій Маастрихт-5, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, Гельсінської декларації прав людини 2000 року.

Критеріями включення в дослідження були наявність ПВ, асоційованої з *H. pylori* у фазі загострення, активного куріння в анамнезі, інформованої письмової згоди пацієнта на включення в дослідження.

Відповідно до поставленої мети пацієнтів було розподілено на дві групи: до I групи увійшли 30 пацієнтів із ПВ у фазі загострення, а до II групи — 30 осіб, які, окрім загострення ПВ, ще й були активними курцями. Групу контролю становили 20 практично здорових осіб без ознак гастродуоденальної патології, без тютюнокуріння в анамнезі.

Суб'єктивні скарги пацієнтів оцінювали за наявності больового синдрому в епігастральній ділянці, печії, відригивання кислим, повітрям або гірким, нудоти, блювання, порушень випорожнення; об'єктивні ознаки хвороби — за наявності болю в епігастрії під час пальпації.

Усім пацієнтам проводили загальноклінічні обстеження, а саме: детальний збір анамнестичних даних зі встановленням факторів ризику (зокрема, куріння), перебігу і тривалості захворювання, частоти рецидивів, езофагогастродуоденофіброскопію (ЕГДФС), моноклональний тест для виявлення антигенів *H. pylori* у фекаліях (stool-test), імуноферментне визначення PGE₂ в сироватці крові.

Під час ендоскопії проводили візуальну оцінку картини СО гастродуоденальної зони. Звертали увагу на наявність гіперемії, набряку, ерозивно-виразкових дефектів, рубцевої деформації цибулини ДПК, тонуусу кардіального сфінктера й воротаря, гастроезофагеального та дуоденогастрального рефлюксів.

Вміст ендогенного PGE₂ в сироватці крові визначали імуноферментним методом (PGE₂ Immunoassay виробництва R&D Systems, USA) з побудовою контрольних калібрувальних графіків і порівнянням отриманих величин.

Статистичну обробку отриманих результатів виконували на персональному комп'ютері за допомогою програмного забезпечення — табличного процесора Microsoft Excel та пакета прикладних програм Statistica v. 10.0 StatSoft Inc., USA. Оцінку вірогідності розходження середніх величин проводили з використанням парного t-критерію Стьюдента. Оцінювали середнє значення (M) і стандартну помилку середнього (m). Різницю між показниками вважали статистично достовірною при $p < 0,05$. Цифрові результати представлені у вигляді таблиць і рисунків.

Результати та їх обговорення

Серед обстежених пацієнтів I групи було 17 (56,7%) чоловіків і 13 (43,3%) жінок. Серед осіб II групи осіб чоловічої статі було 22 (73,3%) та 8 (26,7%) — жіночої статі. В усіх пацієнтів був зафіксований больовий синдром, який у 53 (88,3%) осіб мав «голодний, сезонний» характер, а в 7 (11,7%) пацієнтів був слабковиражений (табл.).

Таблиця. Розподіл клінічних проявів пептичної виразки в групах

Клінічні ознаки хвороби	I група (n=30)	II група (n=30)	Разом
Больовий синдром, типовий перебіг	25 (83,3%)	28 (93,3%)	53 (88,3%)
Малосимптомна форма	5 (16,7%)	2 (6,7%)	7 (11,7%)
Печія	21 (70,0%)	24 (80,0%)	45 (75,0%)
Відригивання кислим повітрям	13 (43,3%)	16 (53,3%)	29 (48,3%)
гірким	2 (6,7%)	3 (10%)	5 (8,3%)
	5 (16,7%)	8 (23,3%)	13 (21,7%)
Нудота	14 (46,7%)	20 (66,7%)	34 (56,7%)
Блювання	2 (6,7%)	3 (10,0%)	5 (8,3%)
Пронеси	2 (6,7%)	2 (6,7%)	4 (6,7%)
Закрепи	4 (13,3%)	7 (23,3%)	11 (18,3%)
Біль в епігастрії при пальпації	30 (100%)	30 (100%)	60 (100%)

У частини пацієнтів були прояви диспепсичного синдрому, зокрема: печія — у 45 (75,0%), відригивання кислим — у 29 (48,3%), повітрям — у 5 (8,3%), гірким — у 13 (21,7%), нудота — у 34 (56,7%), блювання — у 5 (8,3%). У 4 (6,7%) пацієнтів спостерігалися порушення моторики кишки у вигляді проносів, а 11 (18,3%) хворих скаржилися на часті закрепки. При об'єктивному обстеженні у всіх пацієнтів виявлено біль при пальпації в епігастрії.

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

Під час ЕГДФС в усіх пацієнтів виявлені ерозивно-виразкові ураження СО шлунка й ДПК: у 91,7% пацієнтів виявлено антральний гастрит, в усіх обстежених (100%) діагностовано бульбіт, у 90,0% хворих на час обстеження діагностовано ерозивно-виразкові ураження стінок цибулини ДПК, які в 65,0% поєднувалися з виразками та ерозіями шлунка. Діаметр ерозивних дефектів у шлунку і ДПК коливався від 0,1 до 0,4 см, а виразок — від 0,5 до 1,2 см.

При порівнянні показників ендогенного PGE₂ в сироватці крові обстежених осіб відзначено достовірне зниження цих величин у пацієнтів із ПВ (рис.). Встановлено, що вміст PGE₂ в пацієнтів із

ПВ був достовірно нижчим ($927,83 \pm 32,78$ пг/мл) порівняно з величинами цього ейкозаноїду в практично здорових осіб ($1351,25 \pm 56,22$ пг/мл) ($p < 0,05$). Водночас у пацієнтів із ПВ на тлі активного куріння середній рівень PGE_2 становив $816,26 \pm 19,13$ пг/мл, що було достовірно менше порівняно з контрольною та I групами.

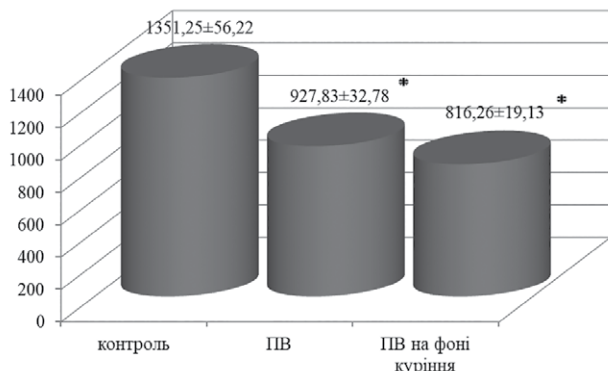


Рис. Вміст PGE_2 в сироватці крові практично здорових осіб, пацієнтів із ПВ (I група) і за наявності ПВ на тлі активного куріння (II група)

Примітка: * $p < 0,05$

Таким чином, результати проведеного дослідження показали, що за даними анамнезу й клінічного перебігу у хворих із ПВ на тлі активного куріння були вираженішими клінічні прояви ПВ завдяки здатності нікотину пригнічувати чинники захисту, порушувати моторику та евакуацію

їжі зі шлунка й сприяти надмірній секреції HCl і пепсиногену [4]. До того ж у пацієнтів із *H. pylori*-позитивною ПВ на тлі активного куріння спостерігаються знижені показники PGE_2 , що, у свою чергу, сприяє ще більшому порушенню рівноваги між факторами агресії та захисту з подальшим прогресуванням ПВ. Наведені результати дослідження свідчать про те, що дефіцит ендogenous PGE_2 відіграє важливу роль у патогенезі ПВ, а його знижений вміст на тлі активного куріння робить СО шлунка і ДПК ще більше вразливою до дії агресивних чинників. Тому своєчасне застосування гастроцитопротекторних препаратів, які б стимулювали синтез ендogenous PGE_2 , є вкрай актуальним та ефективним в активних курців з обтяженим анамнезом із приводу ПВ.

Висновки

Активне куріння і *Helicobacter pylori* відіграють вагомую роль у виникненні ПВ, до того ж тютюнокуріння є самостійним ульцерогенним чинником. Перебіг ПВ на тлі активного куріння супроводжується вираженішою клінічною картиною, що зумовлено порушенням рівноваги між факторами агресії та захисту на користь агресивних чинників. Суттєво знижений вміст ендogenous PGE_2 в сироватці крові пацієнтів із ПВ на тлі активного куріння погіршує клінічний перебіг ПВ і збільшує схильність до виникнення ерозивно-виразкових дефектів гастродуоденальної зони.

Список використаної літератури

1. Thomas GA, Rhodes J, Ingram JR. Mechanisms of disease: nicotine — a review of its actions in the context of gastrointestinal disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2005 Nov; 2(11):536-44. doi: 10.1038/ncpgasthep0316.
2. Garrow D, Delegge MH. Risk factors for gastrointestinal ulcer disease in the US population. *Dig Dis Sci*. 2010;55:66-72. doi: 10.1007/s10620-008-0708-x.
3. Barkun A, Leontiadis G. Systematic review of the symptom burden, quality of life impairment and costs associated with peptic ulcer disease. *Am J Med*. 2010;123(4):358-66.e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.09.031.
4. Maity P, Biswas K, Roy S, Banerjee RK, Bandyopadhyay U. Smoking and the pathogenesis of gastroduodenal ulcer — recent mechanistic update. *Mol Cell Biochem*. 2003 Nov; 253(1-2):329-38. doi: 10.1023/a:1026040723669.
5. Li LF, Chan RL, Lu L, Shen J, Zhang L, Wu WK, Wang L, Hu T, Li MX, Cho CH. Cigarette smoking and gastrointestinal diseases: the causal relationship and underlying molecular mechanisms (review). *Int J Mol Med*. 2014 Aug; 34(2):372-80. doi: 10.3892/ijmm.2014.1786.
6. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, Bazzoli F, Gasbarrini A, Atherton J, Graham DY, Hunt R, Moayyedi P, Rokkas T, Rugge M, Selgrad M, Suerbaum S, Sugano K, El-Omar EM; European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017 Jan; 66(1):6-30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
7. Malfertheiner MV, Kandulski A, Schreiber J, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* Infection and the respiratory system: a systematic review of the literature. *Digestion*. 2011;84:212-220. doi: 10.1159/000329351.
8. Takeuchi K, Amagase K. Roles of Cyclooxygenase, Prostaglandin E2 and EP Receptors in Mucosal Protection and Ulcer Healing in the Gastrointestinal Tract. *Curr Pharm Des*. 2018;24(18):2002-2011. doi: 10.2174/1381612824666180629111227.
9. Sklyarova OE. Serum prostaglandin E2 levels in patients with peptic ulcer disease. *Acta Medica Leopoliensia*. 2013;19(4):16-19.