

**Є. Я. Склярів¹, А. В. Четаїкіна¹,
М. Мбаркі², О. О. Капустинський¹**

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

² Міністерство охорони здоров'я
Туніської Республіки

Вміст простагландину E₂ в сироватці крові пацієнтів із ерозивно-виразковими ураженнями гастродуоденальної зони без і з коморбідною гіпертонічною хворобою

Вступ. Поєднання ерозивно-виразкових уражень (ЕВУ) гастродуоденальної зони із гіпертонічною хворобою (ГХ) є важливою проблемою сучасної медицини [6, 9]. Як відомо, у виникненні цих коморбідних уражень важливу роль відіграють як ендогенні, так і екзогенні чинники, зокрема, психоемоційне збудження, хронічний стрес, особливості умов праці [4, 6].

Окрім цього, застосування ацетилсаліцилової кислоти (АСК) хворими на ГХ призводить до порушення рівноваги між чинниками агресії і захисту гастродуоденальної зони, ушкодження слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК) [7]. За наявності пептичної виразки мукозний вміст простагландину (prostaglandin – PG) E₂ нижчий, ніж у практично здорових осіб [3].

Відомо, що окрім протективного впливу простагландину E₂ на слизову оболонку гастродуоденальної зони цей ейкозаноїд ще й регулює судинний тонус [12]. З одного боку, він володіє судинорозширювальним ефектом, сприяє виведенню натрію, пригнічуючи транспорт останнього у дистальному відділі нефрону, а з іншого, – чинить судинозвужувальну дію [14]. Судинорозширювальна й судинозвужувальна дія залежить від наявності певних субпопуляцій мембранно-асоційованих рецепторів (E-type prostaglandin – EP₁, EP₂, EP₃, EP₄) у судинах [12, 13]. Важливо, що простагландин E₂ бере активну участь у активації усіх чотирьох субпопуляцій рецепторів [11]. Активація рецепторів EP₁ і EP₃ спричинює звуження судин, тоді як активація EP₂ та EP₄ – вазорелаксацію [5, 12], а в кінцевому підсумку – загальний системний ефект простагландину E₂ є гіпотензивним.

Вживання нестероїдних протизапальних лікарських засобів (НПЗЛЗ), у тому числі й хворими на ГХ, супроводжується пригніченням синтезу простагландинів через гальмування циклооксигенази та, як наслідок,

– підвищенням АТ [10]. Варто згадати також, що хворі на ГХ мають підвищений ризик виникнення уражень гастродуоденальної зони [8].

Як бачимо, ураження гастродуоденальної зони і ГХ належать до хвороб із великою часткою поширення, а в літературі бракує інформації щодо вмісту простагландину E₂ в сироватці крові у хворих із ЕВУ гастродуоденальної зони без і з коморбідною ГХ.

Мета дослідження. Дослідити вміст простагландину E₂ в сироватці крові пацієнтів із ерозивно-виразковими ураженнями гастродуоденальної зони без і з коморбідною гіпертонічною хворобою.

Матеріали й методи дослідження. Відповідно до Наказу МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Гастроентерологія"», Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, Гельсінкської декларації прав людини 2000 р., після підписання добровільної згоди на участь у дослідженні в рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією хворих за наявністю ЕВУ гастродуоденальної зони, обстежено 97 хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні терапії Комунального некомерційного підприємства «Перше територіальне медичне об'єднання м. Львова» або зверталися за консультативною допомогою на кафедру терапії № 1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

До першої дослідної групи увійшло 20 хворих із ЕВУ гастродуоденальної зони без коморбідної ГХ (8 жінок (40,00 %) і 12 чоловіків (60,00 %), середній вік 41,32 ± 3,74 року). Обстеження пацієнтів першої групи проведено згідно з Наказом МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р. «Про затверджен-

ня протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Гастроентерологія". До другої дослідної групи увійшло 30 пацієнтів із ЕВУ гастродуоденальної зони та коморбідною ГХ (7 жінок (23,33 %) і 23 чоловіки (76,67 %), середній вік $44,52 \pm 2,68$ року). Обстеження пацієнтів другої групи проведено згідно з Наказом МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Гастроентерологія"», артеріальну гіпертензію діагностовано відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу з АГ (2012), Глобальних рекомендацій Міжнародного товариства з артеріальної гіпертензії (2020) та Європейського товариства з гіпертензії і Європейського товариства кардіологів з ведення хворих на АГ. До контрольної групи увійшло 10 практично здорових осіб (5 жінок і 5 чоловіків, середній вік $24,52 \pm 2,28$ року).

Усім пацієнтам окрім комплексного загальноклінічного обстеження, яке включало збір скарг, анамнез хвороби та життя, повне фізикальне обстеження, лабораторні дослідження, проводили верифікацію ЕВУ гастродуоденальної зони за допомогою езофагогастродуоденофіброскопії (ЕГДФС) апаратом Pentax EC-34 JA (Японія). Під час ЕГДФС візуально оцінювали слизову оболонку шлунка та цибулини ДПК, звертали увагу на наявність гіперемії, набряку, ерозивно-виразкових дефектів, рубцевої деформації цибулини ДПК, тонуусу кардіального сфінктера та ворота, гастроезофагеального та дуоденогастрального рефлюксу. Гелікобактерійний статус (*Helicobacter pylori*-статус) діагностовано за допомогою stool-test.

Визначення PGE₂ в сироватці крові проводили імуноферментним методом за допомогою набору реагентів простагландину E₂ Immunoassay виробництва R&D Systems із побудовою контрольного калібрувального графіка та порівняння показників.

Отримані результати опрацьовано на персональному комп'ютері з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Excel 2010, Statistica® 6.0 (StatSoft Inc., США). На основі кількісних показників обчислено середнє арифметичне (M) та стандартну похибку середнього (m). Результати наведено у вигляді середньої арифметичної і середньої похибки (M±m). Достовірність змін показників визначали за допомогою парного критерію Стьюдента. Достовірними вважали розбіжності за $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. За результатами ЕГДФС, у всіх пацієнтів (100,00 %) першої групи виявлено гіперемію слизової оболонки шлунка та ДПК. У 25,00 % (5 пацієнтів) діагностовано ЕВУ шлунка, в половині випадків (50,00 %, 10 пацієнтів) – ураження ДПК й ще у 25,00 % (5 пацієнтів) – комбіновані ураження шлунка та ДПК. Характеристику ЕВУ гастродуоденальної зони у хворих обох груп наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Характеристика ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони у хворих обох груп

Локалізація ЕВУ	Перша група, n = 20	Друга група, n = 30	p
ЕВУ шлунка, n (%)	5 (25,00 %)	15 (50,00 %)	<0,05
ЕВУ ДПК, n (%)	10 (50,00 %)	5 (16,67 %)	<0,05
ЕВУ шлунка і ДПК, n (%)	5 (25,00 %)	10 (33,33 %)	>0,05

У пацієнтів як першої, так і другої груп однаково відзначали гіперемію слизової оболонки шлунка та ДПК. Водночас у другій групі частіше ($p < 0,05$) фіксували шлункову локалізацію ЕВУ слизової оболонки, а саме – ЕВУ шлунка в половині випадків обстежених (15 хворих). У 16,67 % хворих відзначали ураження ДПК. Комбіновані дефекти шлунка та ДПК спостерігали у 33,33 % (10 хворих).

H. pylori-інфекцію підтверджено у 13 пацієнтів (65,00 %) першої групи та у 22 обстежених (73,33 %) другої групи.

Результати аналізу вмісту простагландину E₂ в сироватці крові, наведені в табл. 2, показали, що порівняно із контрольними значеннями вміст ендogenous простагландину E₂ був достовірно меншим у пацієнтів обох досліджуваних груп ($p < 0,05$).

Таблиця 2

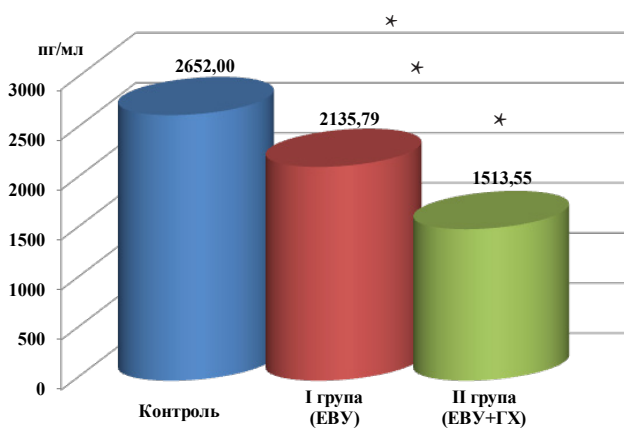
Вміст простагландину E₂ в сироватці крові обстежених пацієнтів

Простагландин	Контрольна група, n = 10	Перша група, n = 20	Друга група, n = 30	p
PGE ₂ , пг/мл	2652,00 ± 46,20	2135,79 ± 80,94	1513,55 ± 92,48	$p_{к,1,2} < 0,05$

Порівняння показників у хворих першої групи, які мали лише ЕВУ слизової оболонки шлунка і ДПК без коморбідної ГХ, з показниками у пацієнтів другої групи із ЕВУ та коморбідною ГХ, засвідчило, що вміст ендogenous простагландину E₂ у хворих першої групи був суттєво більшим і становив $2135,79 \pm 80,94$ пг/мл ($p < 0,05$), тоді як у хворих другої групи вміст простагландину E₂ в сироватці крові був суттєво меншим і становив $1513,55 \pm 92,48$ пг/мл (див. рисунок).

Суттєво менший вміст простагландину E₂ у пацієнтів другої групи з ЕВУ та коморбідною ГХ порівняно з аналогічним показником у хворих без неї пояснюють виявлені під час ендоскопічного обстеження відмінності поширення ЕВУ в обох групах пацієнтів. Оскільки через вагомe ослаблення синтезу простагландину E₂ зменшується секреція бікарбонатів і слизу та збільшується кислотоутворення, то порушується рівновага між чинниками агресії й захисту, що призводить до виникнення ЕВУ в антральному від-

ділі шлунка, де зосереджена найбільша кількість рецепторів PG [2].



Вміст простагландину E₂ в сироватці крові обстежених пацієнтів.

Примітка: * - статистично достовірна різниця ($p < 0,05$).

Водночас не виявлено достовірної різниці вмісту простагландину E₂ у хворих із ЕВУ слизової оболонки ДПК та за поєднання уражень слизової оболонки шлунка й ДПК ($p > 0,05$). Вміст простагландину E₂ більш суттєво зменшувався у хворих із шлунковою локалізацією ЕВУ, ніж за наявності поєднаних вира-

зок ($p < 0,05$). Наявність чи відсутність *H. pylori*-інфекції не впливала на вміст ендogenous простагландину E₂ ($p > 0,05$), що також підтверджено в дослідженні [3].

Зокрема, доведено, що застосування НПЗЛЗ, включаючи селективні блокатори циклооксигенази-2, призводить до пригнічення синтезу простагландину E₂ та I₂ в нирках із наступною затримкою натрію та рідини і подальшим наростанням тяжкості гіпертензії [1]. А тому визначення нових фармакологічних завдань та потенційних мішеней у лікуванні пацієнтів із цим коморбідним ураженням є важливим аспектом профілактики та запобігання ускладненням.

Висновки. Вміст простагландину E₂ в сироватці крові пацієнтів із ерозивно-виразковими ураженнями гастродуоденальної зони з коморбідною гіпертонічною хворобою є достовірно меншим, ніж у хворих із ерозивно-виразковими ураженнями гастродуоденальної зони без коморбідної гіпертонічної хвороби. Суттєве зменшення вмісту простагландину E₂ в сироватці крові пацієнтів із ерозивно-виразковими ураженнями гастродуоденальної зони з коморбідною гіпертонічною хворобою призводить до порушення рівноваги між чинниками агресії і захисту, унаслідок чого виникають ерозивно-виразкові дефекти, здебільшого в шлунку.

Список літератури

1. Бабушкіна АВ. О проблеме неконтролируемой артериальной гипертензии. Український медичний журнал. 2010;5(79):73-79 (Babushkina AV. About the problem of uncontrolled arterial hypertension. Ukrainian Medical Journal. 2010;5(79):73-79) (Russian)
2. Мбаркі М, Склярів ЄЯ. Особливості комплексної дії інгібіторів протонної помпи та ребаміпіду у лікуванні НПЗП-гастропатій. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2015;15(4):87-90 (Mbarki M, Sklyarov E. Peculiarities of integrated action of proton pump inhibitors and rebamipide in the therapy of NSAID gastric disease. Actual Problems of the Modern Medicine: Bulletin of Ukrainian Medical Stomatological Academy. 2015;15(4):87-90 (Ukrainian)
3. Склярів ОЄ. Прогностичне значення рівня простагландину E₂ у сироватці крові хворих із пептичною виразкою. Acta medica Leopoliensia. 2013;19(4):16-19 (Sklyarova OE. Serum prostaglandin E₂ levels in patients with peptic ulcer disease. Acta Medica Leopoliensia. 2013;19(4):16-19) (Ukrainian)
4. Epstein JA, Rader DJ, Parmacek MS. Perspective: cardiovascular disease in the postgenomic era: lessons learned and challenges ahead. Endocrinology. 2002;143(6):2045-2050. <https://doi.org/10.1210/endo.143.6.8910>
5. Guan Y, Zhang Y, Wu J, Qi Z, Yang G, Dou D et al. Antihypertensive effects of selective prostaglandin E₂ receptor subtype 1 targeting. J Clin Invest. 2007;117(9):2496-2505. <https://doi.org/10.1172/JCI29838>
6. Maljutina NN, Kurnikova IA, Smirnova EN, Luzina SV, Sosnin DY. Mathematical formula for predicting the phenotype of comorbidity - erosive-ulcerative lesions of the gastroduodenal zone and arterial hypertension in railway workers. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2020;180(8):27-33.
7. Mbarki M, Sklyarova O, Sklyarov E. Ultrastructure of gastric antrum mucosa in patients receiving long-term treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Wiad Lek. 2014;67(2 Pt 2):219-221.
8. Shahin NN, Abdelkader NF, Safar MM. A novel role of irbesartan in gastroprotection against indomethacin-induced gastric injury in rats: Targeting DDAH/ADMA and EGFR/ERK Signaling. Sci Rep. 2018;8:4280. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22727-6>
9. Schmidt BM, Durao S, Toews I, Bavuma CM, Hohlfeld A, Nury E, Meerpohl JJ, Kredt T. Screening strategies for hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2020;5(5):CD013212. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013212.pub2>
10. Smyth EM, Grosser T, Wang M, Yu Y, Fatzgerald GA. Prostanoids in health and disease. J Lipid Res. 2009;50:S423-428. <https://doi.org/10.1194/jlr.R800094-JLR200>
11. Xu H, Du S, Fang B, Li C, Jia X, Zheng S et al. SMC-specific EP4 deletion exacerbates angiotensin II-induced aortic dissection by increasing vascular inflammation and blood pressure. Proc Natl Acad Sci USA. 2019;116(17):8457-8462. <https://doi.org/10.1073/pnas.1902119116>
12. Xu H, Fang B, Du S, Wang S, Li Q, Jia X et al. Endothelial cell prostaglandin E₂ receptor EP4 is essential for blood pressure homeostasis. JCI Insight. 2020;5(13):e138505. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.138505>
13. Yang T, Du Y. Distinct roles of central and peripheral prostaglandin E₂ and EP subtypes in blood pressure regulation. Am J Hypertens. 2012;25(10):1042-1049. <https://doi.org/10.1038/ajh.2012.67>

Вміст простагландину E₂ в сироватці крові пацієнтів із ерозивно-виразковими ураженнями гастродуоденальної зони без і з коморбідною гіпертонічною хворобою

Є. Я. Склярів, А. В. Четаїкіна, М. Мбаркі, О. О. Капустинський

Вступ. Поєднання ерозивно-виразкових уражень (ЕВУ) гастродуоденальної зони з гіпертонічною хворобою (ГХ) є важливою проблемою сучасної медицини. Хворі на ГХ мають підвищений ризик виникнення уражень гастродуоденальної зони через пригнічений синтез простагландинів.

Мета. Дослідити вміст простагландину E₂ в сироватці крові хворих із ерозивно-виразковими ураженнями гастродуоденальної зони без і з коморбідною гіпертонічною хворобою.

Матеріали й методи. Обстежено 20 хворих з ЕВУ гастродуоденальної зони без коморбідної ГХ і 30 хворих із ЕВУ гастродуоденальної зони та коморбідною ГХ. Усім пацієнтам проводили загальноклінічні обстеження, езофагогастродуоденофіброскопію, stool-test для верифікації *H. pylori*-інфекції, визначали вміст простагландину E₂ (PGE₂) в сироватці крові.

Результати. У хворих, які мали лише ЕВУ слизової оболонки шлунка та ДПК без коморбідної ГХ, вміст ендogenous PGE₂ був суттєво більшим і становив 2135,79 ± 80,94 пг/мл ($p < 0,05$), тоді як у хворих із ЕВУ та з коморбідною ГХ вміст PGE₂ в сироватці крові був суттєво меншим і становив 1513,55 ± 92,48 пг/мл.

Висновки. Вміст простагландину E₂ в сироватці крові хворих із ерозивно-виразковими ураженнями гастродуоденальної зони з коморбідною гіпертонічною хворобою є достовірно меншим, ніж у хворих із ерозивно-виразковими ураженнями гастродуоденальної зони без коморбідної гіпертонічної хвороби. Суттєве зменшення вмісту простагландину E₂ в сироватці крові хворих із ерозивно-виразковими ураженнями гастродуоденальної зони з коморбідною гіпертонічною хворобою призводить до порушення рівноваги між чинниками агресії і захисту, унаслідок чого виникають ерозивно-виразкові дефекти, здебільшого в шлунку.

Ключові слова: простагландин E₂, ерозивно-виразкові ураження, гіпертонічна хвороба.

Prostaglandin E₂ in the Blood Serum of Patients with Gastroduodenal Erosive-Ulcerative Lesions with and without Comorbid Hypertension

Ye. Sklyarov, A. Chetaykina, M. Mbarki, O. Kapustinsky

Introduction. The combination of erosive-ulcerative lesions (EUI) of the gastroduodenal zone with hypertension (HT) is a common phenomenon and is a modern medicine's pressing issue. Taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), including by patients with HT, is accompanied by prostaglandin synthesis suppression due to cyclooxygenase inhibition and results in an arterial pressure increase. Moreover, it should be mentioned that patients with HT have a higher risk of gastroduodenal lesions.

The aim of the study. To explore the prostaglandin E₂ content in the blood serum of patients with gastroduodenal erosive-ulcerative lesions without and with comorbid hypertension.

Materials and methods. The research involved 20 patients with gastroduodenal EUI without comorbid HT and 30 patients with gastroduodenal EUI suffering comorbid HT. All patients went through general clinical examinations, esophagogastroduodenofibrosopy (EGDFS), and stool tests to verify *H. pylori* infection, with prostaglandin E₂ (PGE₂) content in blood serum being determined.

Results. EGDFS showed that among patients with gastroduodenal EUI without comorbid HT, 25.00 % were diagnosed with gastric EUI; half of the cases (50.00 %) revealed duodenum lesions, and another 25.00 % - combined stomach and duodenum lesions. At the same time, patients with EUI combined with comorbid HT manifested more frequent ($p < 0.05$) gastric localization of mucosal EUI (50.00 %); 16.67 % of patients had the duodenum lesions, while combined stomach and duodenum defects were observed in 33.33 %.

H. pylori infection was confirmed in 13 patients (65.00 %) with EUI without comorbid HT and in 22 examined individuals (73.33 %) with the gastroduodenal zone EUI and comorbid HT.

The endogenous PGE₂ was significantly higher in patients who had only gastric mucosa and duodenum EUI without comorbid HT and amounted to 2135.79 ± 80.94 pg/ml ($p < 0.05$), while patients with EUI and comorbid HT were tested a significantly lower PGE₂ level in blood serum - 1513.55 ± 92.48 pg/ml.

At the same time, the significantly lower PGE₂ level in patients with EUI and comorbid HT compared to the similar indicator in patients without it explains the differences in the EUI distribution in both groups of patients revealed during endoscopic examination. Since a significantly weakened PGE₂ synthesis leads to lower bicarbonate and mucus secretion and more intensive acid production, the balance between the aggression and protection factors is upset, which contributes to the EUI emergence mainly in the stomach's antral part.

The research has exposed no significant difference in PGE₂ content in patients with duodenum mucosa EUI and those with a combination of gastric and duodenum mucosa lesions ($p > 0.05$). Besides, the PGE₂ content was tested significantly lower in patients with EUI gastric localization, than in those with combined ulcers ($p < 0.05$). The presence or absence of *H. pylori* infection also did not affect the endogenous PGE₂ level ($p > 0.05$).

Conclusions. The prostaglandin E₂ content in the blood serum of patients with gastroduodenal erosive-ulcerative lesions with comorbid hypertension was notably lower than in patients with erosive-ulcerative lesions of the gastroduodenal zone without comorbid hypertension. Moreover, a significant prostaglandin E₂ decrease in the blood serum of patients with gastroduodenal erosive-ulcerative lesions with comorbid hypertension upsets the balance between aggression and protection factors, which contributes to the emergence of erosive-ulcerative defects, mostly in the stomach.

Keywords: prostaglandin E₂, erosive ulcerative lesions, hypertension disease.

Відомості про авторів

1. Склярів Євген Якович; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра терапії № 1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО (79059, м. Львів, вул. Миколайчука, 9; +38(032)258-75-07); доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри; 79010, м. Львів, вул. Ніжинська, 8; +38(063)443-61-64, +38(032)275-97-00; eugensklyarov@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-9037-0969>
2. Четаїкіна Анна Валеріївна; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра терапії № 1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО (79059, м. Львів, вул. Миколайчука, 9; +38(032)258-75-07); кандидатка медичних наук, доцентка; 79010, м. Львів, вул. Тершаківців, 11; +38(093)734-79-06; ipeople225@icloud.com.
3. Mbarki Maher; République Tunisienne Ministère de la Santé, médecin spécialiste au service Gastro-Entérologie a l'hôpital Régional de Tozeur. +(216) 71-577-000. mbarki-maher@hotmail.fr.
4. Капустинський Олег Олегович; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра сімейної медицини ФПДО (79059, м. Львів, вул. Миколайчука, 9; +38(032)258-74-66); кандидат медичних наук, доцент; 79020, м. Львів, вул. Панча, 8; +38(063)392-89-42, oleginnet@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-2027-2882>