

АНОТАЦІЯ

Дрозд В.Ю. Особливості клінічного перебігу та механізмів взаємообтяження стабільної стенокардії напруги та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, шляхи патогенетичної корекції – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина (14.01.02 – Внутрішні хвороби). – Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України, Чернівці, 2020.

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України, 2020.

Дисертація присвячена підвищенню ефективності лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) та стабільної стенокардії напруги (ССН) шляхом усунення встановлених патогенетичних ланок їх взаємообтяження.

Обстежено 148 хворих, з них: 88 хворих на ГЕРХ із супровідною ішемічною хворобою серця, ССН (I-III функціональний клас (ФК), серцева недостатність (СН) I-IIA ст.), 30 хворих ізольованою ГЕРХ та 30 хворих ізольованою ССН (I-III ФК), СН I-IIA ст. Групу контролю склали 20 практично здорових осіб.

У роботі були використані методи дослідження: клінічні (опитувальник GerdQ, SF-36, САН, Спілберга-Ханіна, шкала HADS), біохімічні (вміст у крові стабільних метаболітів монооксиду нітрогену, малонового альдегіду, ізольованих подвійних зв'язків, дієнових кон'югатів, кетодієнів/спряжених трієнів, загальних ліпідів, загального холестеролу, триацилгліцеролів, холестеролу ліпопротеїнів низької та високої щільності, глутатіону відновленого, каталази; інтенсивність лізису азоальбуміну, азоказеїну, азоколу, сумарну, ферментативну, неферментативну фібринолітичну активність плазми крові); імунолюмінесцентний аналіз (вміст у крові пролактину); інструментальні (електрокардіографія, велоергометрія, Холтерівське моніторування ЕКГ, ехокардіографія, езофагогастродуоденофіброскопія, добовий мультіканальний інтралюмінальний

імпеданс-рН-моніторинг стравоходу, турбідиметричний (агрегаційна здатність тромбоцитів)).

Клінічний перебіг ГЕРХ за коморбідності зі ССН характеризується вищою сумарною кількістю суб'єктивних симптомів у порівнянні з ізольованою ГЕРХ, а також вищим шансом їх маніфестації. Частота ендоскопічного виявлення ерозивної ГЕРХ у хворих із коморбідною ССН перевищує таку у хворих на ізольовану ГЕРХ, а шанс її розвитку є істотно вищим. За даними добового мультіканального інтралюмінального імпеданс-рН-моніторингу стравоходу, значення індексу DeMeester у хворих на ГЕРХ із коморбідною ССН перевищило показник групи ізольованою ГЕРХ, як і загальна кількість рефлюксів за добу, час експозиції болюсу, вираженість езофагіту, на тлі достовірного зниження стравохідного кліренсу.

Коморбідний перебіг ГЕРХ та ССН супроводжується істотним підсиленням інтенсивності оксидативного стресу та протеолітичної активності плазми крові у порівнянні з ізольованою ГЕРХ та ізольованою ССН, істотним зниженням активності чинників протиоксидантного захисту, а також ймовірною активацією нітрозитивного стресу на тлі вживання хворими органічних нітратів та істотним зростанням глибини дисліпідемії. За коморбідного перебігу ГЕРХ та ССН встановлено інтенсивніші прояви зниження сумарної, ферментативної, неферментативної фібринолітичної активності плазми крові у порівнянні з ізольованою ССН, підвищення спонтанної та АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів, ступінь та швидкість якої зростають пропорційно вмісту в крові пролактину, який є достовірно вищим у хворих з коморбідним перебігом ГЕРХ та ССН у порівнянні із ізольованою ГЕРХ та ізольованою ССН, як і шанс виявлення гіперпролактинемії.

Фізичний та психічний компоненти здоров'я хворих на ГЕРХ та ССН знаходяться на вірогідно нижчому рівні, а частота та шанс виявлення клінічно вираженої тривоги є достовірно вищими у порівнянні із результатом у хворих на ізольовану ССН, як і шанс виявлення депресії із наявністю прямого кореляційного зв'язку між вмістом пролактину та інтенсивністю проявів тривоги. Встановлено

високий ступінь специфічності та чутливості вмісту в крові ПЛІ при прогнозуванні виникнення тривоги та депресії.

Сумарна кількість нападів стенокардії та кількість вжитих таблеток нітрогліцерину за тиждень хворими на ГЕРХ та ССН були більшими за такі у хворих на ізольовану ССН, та корелювали із вмістом нітратів/нітритів, а також із показниками добового мультиканального інтралюмінального імпеданс-рН-моніторингу, які характеризують патологічний гастроєзофагеальний рефлюкс, стравохідний кліренс та вираженість езофагіту. За даними Холтерівського моніторингу ЕКГ у хворих на ГЕРХ із коморбідною ССН кількість епізодів ішемії міокарду (больової та безбольової) та їх сумарна тривалість була вищою у порівнянні із показниками хворих на ізольовану ССН. Вміст пролактину сироватки крові зростає прямо пропорційно кількості епізодів больової ішемії міокарду за добу, сумарній їх тривалості та негативно впливає на його скоротливу здатність. Фракція викиду та показник кінцевого діастолічного об'єму лівого шлуночка за коморбідності ГЕРХ та ССН є вірогідно нижчими, ніж аналогічні показники у хворих на ізольовану ССН.

Ризик виникнення симптомів стенокардії, епізодів депресії сегменту ST, суправентрикулярної та шлуночкової екстрасистолії, синусової тахікардії (за даними електрокардіографії) під час проведення езофагогастродуоденофіброскопії у хворих на ГЕРХ та ССН, які отримували з метою медикаментозної підготовки одноразово фенібут 500 мг за 2 год. до сну напередодні дослідження, є достовірно нижчим у порівнянні із хворими, які медикаментозної підготовки не отримували, а також вірогідно знизився показник реактивної та особистісної тривожності як у порівнянні із результатом до її застосування, так і у порівнянні із групою, яка підготовки не отримувала.

Корекція базисної терапії ГЕРХ за коморбідності зі ССН із виключенням прокінетиків, заміною ацетилсаліцилової кислоти на клопідогрель та, додатковим призначенням мельдонію сприяла вірогідному покращенню суб'єктивного стану пацієнтів: зменшенню частоти виникнення симптомів ГЕРХ, їх маніфестації та швидшому регресу їх проявів, зменшенню інтенсивності ліпідного дистрес-

синдрому та гіперкоагуляційного синдрому, зменшенню інтенсивності оксидативного стресу на тлі зростання чинників антиоксидантного захисту, зменшенню кількості прийнятих таблеток нітрогліцерину і частоти нападів стенокардії, як наслідок, зниження ознак нітрозитивного стресу, кількості епізодів ішемії міокарду, їх тривалості, зростання якості життя пацієнтів, що сприяло зниженню вмісту пролактину і, водночас, посиленню загальної скоротливої здатності міокарду лівого шлуночка, нижнього стравохідного сфінктера, підвищенню кінетичної функції стравоходу та регенераторних можливостей його слизової оболонки, у порівнянні із базисною терапією цих захворювань.

Наукова новизна отриманих результатів.

Вперше отримані наукові дані про те, що коморбідний перебіг GERX та ССН характеризується вищою частотою та інтенсивністю суб'єктивних симптомів GERX у порівнянні з ізольованою GERX ($p < 0,05$), частотою ерозивної GERX ($p < 0,05$), а також вираженішими проявами патологічного гастроезофагеального рефлюксу (за даними добового мультіканального інтралюмінального імпеданс-рН-моніторингу стравоходу).

Автором істотно доповнена патогенетична концепція взаємообтяження GERX та ССН, яка полягає в достовірній активації оксидативного та нітрозитивного стресу на тлі недостатності компонентів системи антиоксидантного захисту, поглибленні ліпідного дистрес-синдрому та активації плазмового протеолізу, дисфункції ендотелію із активацією тромбоцитарного гемостазу, пригніченням сумарного та ферментативного фібринолізу, які поглиблюються за умов гіперпролактинемії ($p < 0,05$). Вперше доведена патогенетична роль гіперпролактинемії як чинника ризику прогресування GERX та ССН: встановлена взаємозалежність між вмістом пролактину та вираженістю запального ураження стравоходу, ступенем та швидкістю АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів, кількістю епізодів ішемії міокарду та показником скоротливої здатності міокарду лівого шлуночка.

Вперше встановлено, що коморбідний перебіг GERX та ССН супроводжується вищою інтенсивністю оксидативного стресу та глибшим

дефіцитом чинників антиоксидантного захисту, підвищенням протеолітичної активності плазми крові у порівнянні із ГЕРХ та ССН з ізолюваним перебігом. Вперше встановлена залежність активації нітрозитивного стресу від кількості вжитих таблеток нітрогліцерину у хворих на ССН із ГЕРХ і доведено його вплив на функціональну спроможність нижнього стравохідного сфінктера, його кінетичну функцію та стравохідний кліренс, уточнено наукові дані щодо негативного впливу нітрозитивного стресу на звирозкування слизової оболонки стравоходу.

Вперше встановлено, що за коморбідності з ГЕРХ при ССН має місце глибший дисбаланс плазмового фібринолізу та тромбоцитарного гемостазу у порівнянні з ізолюваною ССН, який полягає у зниженні сумарної, ферментативної та неферментативної фібринолітичної активності плазми крові, істотному підвищенні ступеня та швидкості АДФ-індукованої агрегаційної здатності тромбоцитів на тлі зниження часу ($p < 0,05$) та пропорційного зростання ступеня та швидкості до вмісту пролактину сироватки крові ($r = 0,58$ ($p < 0,05$), $r = 0,47$ ($p < 0,05$)).

Вперше, на підставі комплексного дослідження фізичного та психічного компонентів здоров'я хворих на ГЕРХ та ССН, встановлено, що більшість показників якості життя знаходяться на вірогідно нижчому рівні у порівнянні з ізолюваною ССН ($p < 0,05$), а частота та шанс виявлення клінічно вираженої тривоги та депресії – достовірно вищі, вираженість яких пов'язана із вмістом в крові пролактину (відповідно $r = 0,59$ ($p < 0,05$), $r = 0,38$ ($p < 0,05$)). Вперше встановлено високий ступінь специфічності та чутливості вмісту в крові пролактину при прогнозуванні виникнення тривоги та депресії ($p < 0,05$) хворих на ГЕРХ та ССН.

Вперше доведено негативний вплив ГЕРХ на перебіг ССН, який полягає у вищому шансі прогресування ССН: зростання сумарної кількості нападів стенокардії ($p < 0,05$), кількості вжитих таблеток нітрогліцерину за тиждень ($p < 0,05$); кількості епізодів больової та безбольової ішемії міокарду ($p < 0,05$), їх сумарної тривалості ($p < 0,05$), зниження скоротливої здатності лівого шлуночка у порівнянні із показниками у хворих на ізолювану ССН. Вперше було встановлено

взаємозв'язок між гіперпролактинемією та кількістю епізодів больової ішемії міокарду за добу та скоротливою здатністю міокарду ($p < 0,05$). Вперше розроблено спосіб зниження ризику виникнення симптомів стенокардії під час проведення езофагогастродуоденофіброскопії у хворих на ГЕРХ та ССН та доведено його ефективність у порівнянні із хворими, які його не отримували.

Вперше, у комплексній терапії ССН за коморбідності із ГЕРХ запропоновано виключення прийому антидофамінергічних прокінетиків, які викликають гіперпролактинемію, заміну ацетилсаліцилової кислоти на клопідогрель, доведена доцільність застосування мельдонію у зв'язку з його позитивним впливом на патогенетичні механізми взаємообтяження перебігу ГЕРХ та ССН, що дозволило істотно підвищити ефективність лікування обох коморбідних захворювань. Наукова новизна роботи підтверджена 4 державними деклараційними патентами на корисну модель.

Практичне значення отриманих результатів.

Відповідно до вимог практичної охорони здоров'я в галузі внутрішньої медицини, на підставі результатів комплексного дослідження окремих ланок патогенезу ГЕРХ та ССН розширено уявлення про патогенетичні та клінічні особливості перебігу, механізми прогресування ГЕРХ та ССН за їх коморбідності. Розроблено рекомендації щодо ведення хворих на ССН із обґрунтуванням доцільності проведення добового мультіканального інтралюмінального-РН-імпеданс моніторингу стравоходу з метою діагностики латентної ГЕРХ. Доведено ефективність проведення медикаментозної підготовки хворих на ГЕРХ та ССН із застосуванням препарату фенібут для попередження виникнення симптомів стенокардії та змін на ЕКГ під час проведення езофагогастродуоденофіброскопії.

Вперше розроблено патогенетично обґрунтовану програму терапевтичної корекції оксидантно-антиоксидантного гомеостазу, зниження інтенсивності нітрозитивного стресу, ліпідного дистрес-синдрому, гіперагрегації тромбоцитів за допомогою мельдонію, доведено ефективність та доцільність застосування мельдонію в комплексній терапії ГЕРХ та ССН. Розроблено програму

диференційованого лікування хворих на ГЕРХ та ССН за умов коморбідності з ССН із відміною прокінетиків, які підвищують вміст у крові пролактину, модифікацію антитромбоцитарної терапії шляхом заміни ацетилсаліцилової кислоти на клопідогрель та додатковим призначенням мельдонію.

Наукові розробки впроваджено в практику лікувально-профілактичних закладів України (сmt Млинів Рівненської області, м. Борщів Тернопільської області, м. Житомир, м. Хмельницький, м. Одеса), що підтверджено відповідними актами впровадження. Матеріали дисертації використовуються в лекційному курсі та на практичних заняттях кафедрами терапевтичного профілю Одеського національного медичного університету.

Ключові слова: стабільна стенокардія напруги, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, добовий мультіканальний інтралюмінальний імпеданс-рН-моніторинг, пролактин, якість життя, мельдоній

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:

1. Хухліна ОС, Антонів АА, Дрозд ВЮ. Вплив пролактину на результати ехокардіографії та добового мультіканального інтралюмінального імпеданс-рН-моніторингу стравоходу хворих на стабільну стенокардію напруги та гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу в динаміці лікування. Український терапевтичний журнал. 2019; 4: 63-70.
2. Хухліна ОС, Дрозд ВЮ, Антонів АА, Мандрик ОЄ, Рошук ОІ. Вплив пролактину сироватки крові на результати ехокардіографії хворих на стабільну стенокардію напруги та гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу. Буковинський медичний вісник. 2019; №4(92): 148-55.
3. Хухліна ОС, Дрозд ВЮ, Антонів АА, Гайдичук ВС, Рошук ОІ. Вплив рівня пролактину сироватки крові на ішемію міокарду у хворих на стабільну стенокардію напруги та гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2019; 15(7): 523-8 doi: 10.22141/22240721.15.7.2019.186054.

4. Хухліна ОС, Дрозд ВЮ, Антонів АА, Рощук ОІ. Динаміка результатів добового мультиканального інтралюмінального імпеданс-рН-моніторингу стравоходу хворих на стабільну стенокардію напруги та гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу на тлі корекції базисної терапії. Сучасна гастроентерологія. 2019; 3(107): 7-12 doi: 10.30978/UTJ2019-3-41.
5. Хухліна ОС, Дрозд ВЮ, Антонів АА, Рощук ОІ. Вплив пролактину на АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів у хворих на стабільну стенокардію напруги та гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу. Український терапевтичний журнал. 2019; 3: 41-6 doi: 10.30978/UTJ2019-3-41.
6. Хухліна ОС, Дрозд ВЮ. Корекція психосоматичного стану хворих на стабільну стенокардію напруги та гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу. Ліки України. 2019; 2(228): 45-51.
7. Хухліна ОС, Дрозд ВЮ. Досвід застосування препарату Ноофен 500 у хворих на стабільну стенокардію напруги та гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу для підготовки до проведення езофагогастродуоденофіброскопії. Сімейна медицина. 2018; 2(76):45-52.
8. Хухліна ОС, Дрозд ВЮ, Андрусак ОВ. Прогнозування ризику розвитку кардіоваскулярних подій у хворих на стабільну стенокардію напруги та гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу під час проведення езофагогастродуоденофіброскопії. Здобутки клінічної та експериментальної медицини. 2018; 2(34):152-8 doi: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2018.v0.i2.8641>
9. Хухліна ОС, Дрозд ВЮ Досвід застосування мельдонію у комплексній терапії хворих на стабільну стенокардію напруги та гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу Здобутки клінічної та експериментальної медицини. 2017; 2(30):84-8 doi 10/11603/1811-2471.2017.v0.i2.7732.
10. Khukhlina OS, Drozd VYu., Mandryk OE, Hryniuk OE. Certain unsolved questions of pathogenetic interrelation between gastroesophageal reflux disease and

chronic forms of ischemic heart disease (review of the references). Буковинський медичний вісник. 2016; 2 (78): 191-3.

11. Khukhlina OS, Drozd VYu, Antoniv AA, Korchuk TH, Kotsiubiichuk ZI. Pathogenetic role of nitrogen monoxide efficiency of pharmacotherapy in patients with gastroesophageal reflux disease and stable angina of tension. Wiadomości Lekarskie 2019; 72(5 cz 1): 753-6.

12. Хухліна ОС, Дрозд ВЮ, Гайдичук ВС, Андрусак ОВ. Спосіб підготовки хворих на стабільну стенокардію напруги та гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу для проведення езофагогастроуденофіброскопії: пат. № 128192 Україна, МПК А61К 35/00, А61Р 9/00, А61Р 1/00. № u 2018 02393; заявл. 12.03.2018; опубл. 10.09.2018, Бюл. № 17.

13. Хухліна ОС, Дрозд ВЮ. Спосіб комплексного лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у хворих на стабільну стенокардію напруги: пат. № 121499 Україна, МПК А61К 45/06, А61Р 9/00. № u 2017 05541; заявл. 06.06.2017; опубл. 11.12.2017, Бюл. № 23.

14. Хухліна ОС, Дрозд ВЮ. Спосіб корекції ліпідного спектру крові у хворих на стабільну стенокардію напруги та гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу. пат. № 128188 Україна, МПК А61К 33/00, А61К 35/00, А61Р 7/00, А61Р 9/00. № u 2018 02379; заявл. 12.03.2018; опубл. 10.09.2018, Бюл. № 17.

15. Хухліна ОС, Дрозд ВЮ. Спосіб корекції стану оксидантно-антиоксидантної системи у хворих на стабільну стенокардію напруги та гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу: пат. № 128190 Україна, МПК А61К 31/00, А61Р 9/00. № u 2018 02386; заявл. 12.03.2018; опубл. 10.09.2018, Бюл. № 17.

16. Дрозд ВЮ. Частота виявлення гіперпролактинемії у хворих на стабільну стенокардію напруги та гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу. Матеріали 100-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» 2019 лют. 11, 13, 18, Чернівці. 2019, с. 152-2.

17. Хухліна ОС, Дрозд ВЮ. Вплив прийому донаторів монооксиду нітрогену на клінічні прояви гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у хворих на стабільну стенокардію напруги в умовах коморбідності. VIII Міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» 2019 квіт. 17-19, Київ; 2019, с. 361.
18. Хухліна ОС, Дрозд ВЮ. Матеріали III науково-практичної кардіоревматологічної конференції «Актуальні питання внутрішньої медицини» Вплив донаторів монооксиду нітрогену на результати добового мультіканального інтралюмінального рН-імпеданс моніторингу стравоходу хворих на стабільну стенокардію напруги та гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу 2019 трав. 7-8, Одеса, с. 58-9.
19. Хухліна ОС, Дрозд ВЮ. Матеріали 98-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет». Особливості оксидантного гомеостазу у хворих із коморбідним перебігом стабільної стенокардії напруги та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби 2017 лют. 13,15, 20, Чернівці. 2017, с. 113-14.
20. Хухліна ОС, Дрозд ВЮ. Зміни показників фібринолітичної та протеолітичної активності у хворих на хронічні форми ішемічної хвороби серця та гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу. Матеріали 97-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» 2016 лют. 15,17, 22, Чернівці. 2016, с. 94-5.
21. Дрозд ВЮ. Раціональний підхід до підготовки хворих на стабільну стенокардію напруги та гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу до проведення езофагогастродуоденофіброскопії. Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку 2019 бер.-трав., Харків. 2019, с. 37-8.

22. Дрозд ВЮ. Спосіб передбачити виникнення негативних серцево-судинних подій у хворих на стабільну стенокардію напруги та гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу під час проведення езофагогастроуденофіброскопії. Збірник тез «Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку» 2019 бер.-трав., Харків. 2019, с. 39-40.
23. Дрозд ВЮ, Хухліна ОС. Вплив мельдонію на функціональну здатність нижнього стравохідного сфінктера у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу та стабільну стенокардію напруги. Матеріали 99-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» 2018 лют. 12, 14, 19, Чернівці. 2018, с. 102-3.
24. Дрозд ВЮ. Комплексний підхід до удосконалення лікування хворих на стабільну стенокардію напруги та гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу в умовах коморбідності. Збірник тез «Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку» 2019 бер.-трав., Харків. 2019, с. 41-2.
25. Хухліна ОС, Дрозд ВЮ. Вплив психосоматичного стану хворих на стабільну стенокардію напруги та гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу на динаміку рівня пролактину сироватки крові. Матеріали науково-практичної конференції «Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб», присвяченої 100-річчю від дня народження академіка Л. Т. Малої. 2019 жовт. 15-16, Харків; 2019, с. 70-1.
26. Хухліна ОС, Дрозд ВЮ. Вивчення якості життя хворих на стабільну стенокардію напруги та гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу Матеріали III науково-практичної кардіоревматологічної конференції «Актуальні питання внутрішньої медицини» 2019 трав. 7-8, Одеса; 2019, с. 56-7.
27. Хухліна ОС, Дрозд ВЮ. Динаміка частоти виявлення клінічних проявів гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, залежно від наявної супутньої стабільної стенокардії напруги. Матеріали науково-практичної конференції з

міжнародною участю» Особливості коморбідного перебігу захворювань та їх фармакотерапія в клініці внутрішньої медицини»; 2017 жовт. 6-7, Чернівці; 2015, с.137-9.

28. Хухліна ОС, Дрозд ВЮ. Матеріали III науково-практичної кардіоревматологічної конференції «Актуальні питання внутрішньої медицини» Вплив донаторів монооксиду нітрогену на результати добового мультіканального інтралюмінального рН-імпеданс моніторингу стравоходу хворих на стабільну стенокардію напруги та гастроезофагеальну рефлюксну хворобу 2019 трав. 7-8, Одеса, с. 58-9.

29. Drozd VY, Khukhlina OS, Antoniv AA. Dynamics of psychosomatic status of patients with stable angina of tension and gastroesophageal reflux disease Матеріали науково-практичної конференції «Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб», присвяченої 100-річчю від дня народження академіка Л. Т. Малої 2019 жовт. 15-16, Харків; 2019, с. 69.

30. Drozd VYu, Khukhlina OS, Antoniv AA. The emergence of negative cardiovascular events in patients with stable angina pectoris and gastroesophageal reflux disease during esophagogastroduodenoscopy. Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів присвячена дню науки «Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я і благополуччя. 2019 трав. 23, Харків. 2019, с. 77.

31. Drozd VYu, Khukhlina OS, Antoniv AA. The effect of taking nitro-containing drugs has an effect on the effectiveness of treatment of gastroesophageal reflux disease in patients with stable angina of tension under conditions of comorbidit. Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів присвячена дню науки 2019 трав. 23. Харків. 2019, с. 76.

32. Drozd VYu, Khukhlina OS. Dependence of prolactin level psychosomatic state in patients with stable angina of tension and gastroesophageal reflux disease. Problems of biology and medicine. Материалы 73-той научно-практической конференции

студентов-медиков и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы современной медицины». 2019 май 16-17, Самарканд; 2019 1.1 (108): 272.

ANNOTATION

Drozd V.Yu. Peculiarities of clinical course and mechanisms of mutually compromised stable angina of effort and gastroesophageal reflux disease, the ways of pathogenic correction – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the academic degree of Doctor of Philosophy (PhD) in specialty 222 – Medicine (14.01.02 – Internal Diseases) – Higher State Educational Establishment of Ukraine “Bukovinian State Medical University” of the Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2020.

Higher State Educational Establishment of Ukraine “Bukovinian State Medical University” of the Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2020.

The thesis deals with the improvement of therapeutic efficacy of gastroesophageal reflux disease (GERD) and stable angina of effort (SAE) by means of elimination of the determined pathogenic links of their compromised anamnesis.

148 patients are examined including 88 individuals suffering from GERD and comorbid ischemic heart disease, SAE (I-III functional class (FC)), cardiac failure (CF) I-IIA degree), 30 patients with isolated GERD and 30 patients with isolated SAE (I-II FC), CF I-IIA degree). The control group included 20 practically healthy individuals.

The following methods of investigation were used in the work: clinical (questionnaire GerdQ, SF-36, CAH, Spielberg test, HADS scale), biochemical (the content of stable nitrogen monoxide metabolites in the blood, the content of erythrocyte Malonaldehyde, the content of plasma Malonaldehyde, isolated double bonds, diene conjugates, ketodienes/conjugated trienes, general lipids, total cholesterol, triglycerols, high density lipoprotein cholesterol, reduced glutathione, catalase; intensity of azoalbumin lysis, azocasein lysis, azocol lysis, total fibrinolytic, enzymatic, nonenzymatic fibrinolytic blood plasma activity; immune-luminescent analysis (prolactin content in the blood); ADP-induced platelet aggregation; instrumental

(electrocardiography, veloergometry, ECG Holter monitoring, echocardiography, esophagogastroduodenofibrosopy, 24-hour multichannel intraluminal impedance-pH-monitoring of the esophagus.

A clinical course of GERD with comorbid SAE is characterized by a higher occurrence of subjective GERD signs found in comparison with isolated GERD, as well as a higher chance of its manifestation. According to the endoscopic examination, the occurrence of erosive GERD found among the patients with comorbid SAE is higher than that of isolated GERD, and the chance of its development is considerably higher. According to the findings of 24-hour multichannel intraluminal impedance-pH-monitoring of the esophagus the value of DeMeester index in GERD patients with comorbid SAE was higher than that of the group with isolated GERD, as well as the total amount of reflux per day, time of bolus exposition, and intensity of esophagitis. At the same time, esophageal chemical clearance was reliably lower.

A comorbid course of GERD and SAE is associated with a considerable intensification of oxidative stress and blood plasma proteolytic activity in comparison with isolated GERD and isolated SAE, a considerable decrease of the activity of antioxidant protection factors, as well as probable activation of nitrate stress against the ground of intake of organic nitrates by patients. Reliably more intensive signs of dyslipidemia are found among GERD patients with SAE, which increase the indices of isolated SAE.

More intensive signs of hypercoagulation syndrome are found in case of a comorbid course of GERD and SAE: decreased enzymatic, nonenzymatic and total fibrinolytic activity of the blood plasma in comparison with isolated SAE, increase of the degree and rate, and decrease of the time of ADP-induced platelet aggregation. At the same time, the degree and rate of ADP-induced platelet aggregation increase proportionally to prolactin content in the blood, which is reliably higher among the patients with comorbid GERD and SAE in comparison with isolated GERD and isolated SAE, as well as a chance to find hyperprolactinemia.

Physical and psychic components of life of GERD patients with SAE are on reliably lower level. The occurrence and chance to find clinically pronounced anxiety are

reliably higher in comparison with the results of patients with isolated SAE, as well as the chance to find depression associated with a strong correlation found between prolactin content and intensity of anxiety signs. A high degree of specificity and sensitivity of prolactin content in the blood is found in prediction of anxiety and depression occurrence.

The total amount of angina attacks and the number of nitroglycerin tablets taken by GERD patients with SAE for a week were higher than that of the patients with isolated SAE. They correlate by the content of NO metabolites in the blood, by the indices of 24-hour multichannel intraluminal impedance-pH-monitoring, which characterize pathologic gastroesophageal reflux, gastroesophageal clearance and esophagitis intensity. According to the findings of ECG Holter monitoring the number of episodes of myocardial ischemia (painful and painless) and their total duration were higher among GERD patients with comorbid SAE than that of patients with isolated SAE. The level of blood serum prolactin increases in direct proportion to the number of episodes of painful cardiac ischemia per day, their total duration, and produces a negative effect on its contractility. Ejection fraction and the value of the left ventricle final diastolic volume with comorbid GERD and SAE are reliably lower than that of patients with isolated SAE.

The chance of occurrence of angina signs, episodes of ST segment depression, ventricular extrasystole, paroxysmal tachycardia, cardiac conductivity blocks (according to the findings of electrocardiography) while performing esophagogastroduodenofibroscope in GERD patients with SAE who received Noophen in a single dose of 500 mg 2 hour before going to bed with the premedication purpose on the day before examination, is reliably lower in comparison with patients who did not receive premedication. The index of reactive and personal anxiety decreased reliably both in comparison with the results before pharmacological preparation and the group of patients who did not receive it.

The basic therapy of GERD with comorbid SAE was corrected by means of exclusion of prokinetic agents, changing acetylsalicylic acid to Clopidogrel, and additional administration of Meldonium. It promoted a reliable improvement of patients' subjective condition including: decreased occurrence of chest pain, decreased occurrence of GERD signs, its manifestation and quick regression of its manifestation, decreased

intensity of lipid distress-syndrome and hypercoagulation syndrome, decreased intensity of oxidative stress against the ground of increased factors of antioxidant protection, less amount of Nitroglycerin tablets taken and occurrence of angina attacks. It resulted in decreased nitrate stress signs, the number of episodes of myocardial ischemia, their duration, improved quality of life of patients. It promoted decreased prolactin level, and at the same time, intensification of general myocardial contractility of the left ventricle, inferior esophageal sphincter, increased kinetic function of the esophagus and regeneration possibilities of its mucous membrane in comparison with the basic therapy of these diseases.

Scientific novelty of the results obtained.

For the first time scientific data are obtained that a comorbid development of GERD and SAE is characterized by a higher occurrence and intensity of GERD subjective symptoms in comparison with isolated GERD ($p < 0,05$), occurrence of erosive GERD ($p < 0,05$), and more pronounced signs of pathologic gastroesophageal reflux (according to the findings of twenty-four-hour multichannel intraluminal impedance-pH-monitoring of the esophagus).

The author considerably supplied a pathogenic conception of mutually compromised GERD and SAE consisting of a reliable activation of oxidative and nitrate stress against the ground of insufficiency of the antioxidant protective system components, intensification of lipid distress-syndrome and activation of plasma proteolysis, endothelial dysfunction with activation of thrombocyte hemostasis, inhibition of the total and enzymatic fibrinolysis, that become more intensified under conditions of hyperprolactinemia ($p < 0,05$). For the first time a pathogenic role of hyperprolactinemia is evidenced as a risk factor of GERD and SAE progressing: interdependency between prolactin content and manifestation of esophageal inflammation, degree and rate of ADP-induced platelet aggregation, amount of myocardial ischemia episodes and the index of the left ventricle myocardial contractility.

For the first time it was found that a comorbid course of GERD and SAE is associated with a higher intensity of oxidative stress and deeper deficiency of antioxidant

protection factors, increase of blood plasma proteolytic activity in comparison with isolated GERD and SAE. For the first time dependence of nitrate stress activation on the amount of nitroglycerin tablets taken is determined in patients with SAE and GERD, and its effect on the functional ability of the inferior esophageal sphincter and its kinetic function and esophageal clearance are confirmed; scientific data concerning a negative effect of nitrate stress promoting ulceration of the esophageal mucosa are specified.

For the first time it was found that in case of comorbid GERD and SAE imbalance of plasma fibrinolysis and thrombocyte hemostasis is more pronounced as compared to isolated SAE. It consists of decrease of the total, enzymatic and nonenzymatic fibrinolytic activity of the blood plasma, considerable increase of the degree and rate of ADP-induced platelet aggregation against the ground of reduced time ($p < 0,05$) and proportional increase of the degree and rate concerning blood serum prolactin ($r = 0,58$ ($p < 0,05$), $r = 0,47$ ($p < 0,05$)).

For the first time, on the basis of a comprehensive investigation of physical and psychic health components of GERD and SAE patients it was found that the majority of parameters characterizing the quality of life are on reliably lower level as compared to isolated SAE ($p < 0,05$). Occurrence and chance to find clinically manifested anxiety and depression were reliably higher, since their manifestation was associated with the content of prolactin in the blood ($r = 0,59$ ($p < 0,05$), $r = 0,38$ ($p < 0,05$) respectively). A high level of specificity and sensitivity of prolactin content in the blood in prediction of anxiety and depression occurrence ($p < 0,05$) in GERD and SAE patients was determined for the first time.

A negative effect of GERD on SAE was first confirmed including a higher chance of SAE progression: increased total amount of angina attacks ($p < 0,05$), amount of nitroglycerine tablets taken for a week ($p < 0,05$); the number of episodes of painful and painless myocardial ischemia ($p < 0,05$), their total duration ($p < 0,05$), reduced contractile ability of the left ventricle in comparison with the parameters in patients with isolated SAE. The interrelations between hyperprolactinemia and the number of episodes of painful myocardial ischemia per day and contractile ability of the myocardium are

determined for the first time ($p < 0,05$). The method to reduce the risk of angina occurrence during esophagogastroduodenoscopy (EGDS) in patients with GERD and SAE is developed for the first time, its efficacy is confirmed as compared to the patients who did not receive it.

For the first time, a comprehensive therapy of SAE and comorbid GERD is suggested to be supplied by administration of anti-dopaminergic prokinetics provoking hyperprolactinemia, acetylsalicylic acid is suggested to be changed into clopidogrel, Meldonium intake is proved to be reasonable due to its positive effect on pathogenic mechanisms of mutually compromised GERD and SAE, that enabled to increase the effect of treatment of both comorbid diseases considerably. A scientific novelty of the work is confirmed by 4 State Manufacture Patents.

Practical value of the results obtained

According to the requirements of practical health care in the field of internal medicine, on the basis of results of a comprehensive investigation of certain chains of GERD and SAE pathogenesis, the opinion concerning pathogenic and clinical peculiarities of the course, the mechanisms of comorbid GERD and SAE progressing is expanded. Recommendations concerning management of SAE patients with substantiation of reasonability to perform multichannel intraluminal impedance-pH-monitoring of the esophagus with the purpose to diagnose latent GERD are developed. Effective medical preparation of patients with GERD and SAE using Noophen in order to prevent the signs of angina and ECG changes during EGDS procedure is confirmed.

Pathogenically substantiated program of therapeutic correction of oxidant-antioxidant homeostasis, reduced activity of nitrate stress, lipid distress-syndrome, hyperaggregation of platelets by means of Meldonium is developed for the first time. Effect and reasonability of Meldonium administration in a comprehensive treatment of GERD and SAE are confirmed. The program of differentiative treatment of comorbid GERD and SAE patients is developed including cancel of prokinetics that increase prolactin content in the blood, modification of anti-thrombocyte therapy by means of

changing acetylsalicylic acid into Clopidogrel and additional administration of Meldonium.

The scientific investigation is introduced into the practical work of therapeutic-preventive institutions of Ukraine (settlement of Mlyniv in Rivne region, the town of Borshchiv in Ternopil region, the towns of Zhytomyr, Khmelnytskyi, Odessa), which is confirmed by appropriate acts of implementation. The materials of the thesis are used in a lecture course and practical classes at the Therapeutic Departments of the Odessa National Medical University.

Key words: stable angina of effort, gastroesophageal reflux disease, 24-hour multichannel intraluminal impedance-pH-monitoring, prolactin, quality of life, meldonium

LIST OF THE WORKS PUBLISHED ON THE THESIS TOPIC

1. Khukhlina OS, Drozd VYu, Antoniv AA, Roschuk OI. The effects of prolactin on ADP-induced platelet aggregation in patients with stable angina of effort and gastroesophageal reflux disease. *Ukrainian Therapeutical Journal*. 2019; 4: 63-70.
2. Khukhlina OS, Drozd VYu, Antoniv A., Mandryk OE, Roschuk OI. Influence of serum prolactin on the results of echocardiography in patients with stable exertional angina and gastroesophageal reflux disease. *Bukovinian Medical Herald*. 2019; №4(92): 148-55.
3. Khukhlina OS, Drozd VYu, Antoniv AA, Haidychuk VS, Roschuk OI. The influence of prolactin serum level on myocardial ischemia in patients with stable angina and gastroesophageal reflux disease. *Internationaj Journal of Endocrinology*. 2019; 15(7): 523-8 doi: 10.22141/22240721.15.7.2019.186054.
4. Khukhlina OS, Drozd VYu, Antoniv AA, Roschuk OI. The dynamics of results of the esophageal 24-hour multichannel intraluminal impedance-pH monitoring in patients with stable angina and gastroesophageal reflux disease against the background of the basic treatment correction. *Modern Gastroenterology*. 2019; 3(107): 7-12 doi: 10.30978/UTJ2019-3-41.

5. Khukhlina OS, Antoniv AA, Drozd VYu. Effects of prolactin on the results of echocardiography and daily multichannel intraluminal impedans-pH-monitoring of the esophagus of patients with stable angina of effort and gastroesophageal reflux disease in the dynamics of treatment. *Ukrainian Therapeutical Journal*. 2019; 3: 41-6 doi: 10.30978/UTJ2019-3-41.
6. Khukhlina OS, Drozd VYu. Correction of psychosomatic status of patients with stable angina of tension and gastroesophageal reflux disease 2019; 2(228): 45-51. *Medicines of Ukraine* 2019; 2(228): 45-51.
7. Khukhlina OS, Drozd VYu. Experience in the use of Noophen® 500 in patients with stable angina and gastroesophageal reflux disease in preparation for esophagogastroduodenofibrosopy. *Family Medicine*. 2018; 2(76):45-52.
8. Huhlina OS, Drozd VYu, Andrusiak OV. Prediction the risk of cardiovascular events in patients with stable angina pectoris and gastroesophageal reflux disease during esophagogastroduodenophibrosopy. *Achievements of clinical and experimental Medicine*. 2018; 2(34):152-8 doi: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2018.v0.i2.8641>
9. Huhlina OS, Drozd VYu. Experience of meldonium in combined therapy of stable angina and gastroesophageal reflux disease. *Achievements of clinical and experimental Medicine*. 2017; 2(30):84-8 doi 10/11603/1811-2471.2017.v0.i2.7732.
10. Khukhlina OS, Drozd VYu, Mandryk OE, Hryniuk OE. Certain unsolved questions of pathogenetic interrelation between gastroesophageal reflux disease and chronic forms of ischemic heart disease (review of the references). *Bukovinian Medical Herald*. 2016; 2 (78): 191-3.
11. Khukhlina OS, Drozd VYu, Antoniv AA, Kopchuk TH, Kotsiubiichuk ZI. Pathogenetic role of nitrogen monoxide efficiency of pharmacotherapy in patients with gastroesophageal reflux disease and stable angina of tension. *Wiadomości Lekarskie* 2019; 72(5 cz 1): 753-6.
12. Khukhlina OS, Drozd VYu, Andrusiak OV, Haidychuk VS. Method of preparing patients for stable angina of tension and gastroesophageal reflux disease for

esophagogastroduodenofibrosy: pat. № 128192 Україна, МПК А61К 35/00, А61Р 9/00, А61Р 1/00. № u 2018 02393; st. 12.03.2018; pub. 10.09.2018, Bull. № 17.

13. Khukhlina OS, Drozd VYu. Method of complex treatment of gastroesophageal reflux disease in patients with stable angina of tension: pat. № 121499 Україна, МПК А61К 45/06, А61Р 9/00. № u 2017 05541; st. 06.06.2017; pub. 11.12.2017, Bull. № 23.

14. Khukhlina OS, Drozd VYu. Method for correction of blood lipid spectrum in patients with stable angina of tension and gastroesophageal reflux disease: pat. № 128188 Україна, МПК А61К 33/00, А61К 35/00, А61Р 7/00, А61Р 9/00. № u 2018 02379; st. 12.03.2018; pub. 10.09.2018, Bull. № 17.

15. Khukhlina OS, Drozd VYu. Method of correcting state of oxidative-antioxidant system in patients with stable angina of tension and gastroesophageal reflux disease: pat. № 128190 Україна, МПК А61К 31/00, А61Р 9/00. № u 2018 02386; st. 12.03.2018; pub. 10.09.2018, Bull. № 17.

16. Drozd VYu. Frequency of hyperprolactinemia in patients with stable angina of tension and gastroesophageal reflux disease. Proceedings of the 100th final scientific conference of the teaching staff of the Bukovinian State Medical University of Ukraine 2019 February. 11, 13, 18, Chernivtsy. 2019, p. 152-2.

17. Khukhlina OS, Drozd VYu. The effect of receiving nitrogen monoxide donors on the clinical manifestations of gastroesophageal reflux disease in patients with stable angina of tension under conditions of comorbidity. VIII International Medical Congress «Implementation of modern achievements of medical science in the practice of health care in Ukraine» Apr. 2019 17-19, Kyiv; 2019, p. 361.

18. Khukhlina OS, Drozd VYu. Proceedings of the III scientific-practical cardiorheumatological conference "Topical issues of internal medicine" Influence of nitrogen monoxide donors on the results of daily multichannel intraluminal pH-impedance of esophageal monitoring of patients with stable angina of tension and gastroesophageal reflux 2019. 7-8, Odessa, s. 58-9.

19. Khukhlina OS, Drozd VYu. Proceedings of the 98th final scientific conference of the teaching staff of the Bukovinian State Medical University. Features of oxidative

homeostasis in patients with comorbid course of stable angina of tension and gastroesophageal reflux disease 2017 February. 13,15, 20, Chernivtsi. 2017, p. 113-14.

20. Khukhlina OS, Drozd VYu. Changes in fibrinolytic and proteolytic activity in patients with chronic ischemic heart disease and gastroesophageal reflux disease. Proceedings of the 97th final scientific conference of the teaching staff of the Bukovynian State Medical University of Ukraine 2016 February. 15,17, 22, Chernivtsi. 2016, p. 94-5.

21. Drozd VYu. A rational approach to the preparation of patients with stable angina of tension and gastroesophageal reflux disease for esophagogastroduodenofibrosocopy. Current issues of diagnosis and treatment of internal diseases on the example of a clinical case 2019 Mar.-May, Kharkiv. 2019, p. 37-8.

22. Drozd VYu. A method for predicting the occurrence of adverse cardiovascular events in patients with stable angina of tension and gastroesophageal reflux disease during esophagogastroduodenofibrosocopy. Collection of abstracts "Current issues of diagnosis and treatment of internal diseases on the example of a clinical case" 2019 Mar.-May, Kharkiv. 2019, p. 39-40.

23. Drozd VYu, Khukhlina OS. Influence of meldonium on the functional capacity of the lower esophageal sphincter in patients with gastroesophageal reflux disease and stable angina of tension. Proceedings of the 99th final scientific conference of the teaching staff of the Bukovynian State Medical University of Ukraine 2018 February. 12, 14, 19, Chernivtsi. 2018, p. 102-3.

24. Drozd VYu. A comprehensive approach to improving the treatment of patients with stable angina of tension and gastroesophageal reflux disease in conditions of comorbidity. Collection of abstracts "Current issues of diagnosis and treatment of internal diseases on the example of a clinical case" 2019 Mar.-May, Kharkiv. 2019, p. 41-2.

25. Khukhlina OS, Drozd VYu. Influence of psychosomatic condition of patients on stable angina of tension and gastroesophageal reflux disease on the dynamics of serum prolactin levels. Proceedings of the scientific-practical conference "Latest trends in the diagnosis and treatment of internal diseases", dedicated to the 100th anniversary of the birth of Academician LT Mala. Oct. 2019 15-16, Kharkiv; 2019, p. 70-1.

26. Khukhlina OS, Drozd VYu. Study of the quality of life of patients with stable angina of tension and gastroesophageal reflux disease Materials of the III scientific and practical cardiorheumatological conference "Current issues of internal medicine" 2019 May. 7-8, Odessa; 2019, p. 56-7.
27. Khukhlina OS, Drozd VYu. Dynamics of the frequency of detection of clinical manifestations of gastroesophageal reflux disease, depending on the existing concomitant stable angina of tension. Proceedings of the scientific-practical conference with international participation «Features of the comorbid course of diseases and their pharmacotherapy in the clinic of internal medicine»; 2017 Oct. 6-7, Chernivtsi; 2015, p.137-9.
28. Khukhlina OS, Drozd VYu. Proceedings of the III scientific-practical cardiorheumatological conference "Topical issues of internal medicine" Influence of nitrogen monoxide donors on the results of daily multichannel intraluminal pH-impedance of esophageal monitoring of patients with stable angina of tension and gastroesophageal reflux 2019. 7-8, Odessa, s. 58-9.
29. Drozd VY, Khukhlina OS, Antoniv AA. Dynamics of psychosomatic status of patients with stable angina of tension and gastroesophageal reflux disease Proceedings of the scientific-practical conference «Latest trends in the diagnosis and treatment of internal diseases», dedicated to the 100th anniversary of the birth of Academician LT Mala 2019 October. 15-16, Kharkiv; 2019, p. 69.
30. Drozd VYu, Khukhlina OS, Antoniv AA. The emergence of negative cardiovascular events in patients with stable angina of tension and gastroesophageal reflux disease during esophagogastroduodenoscopy. Proceedings of the scientific-practical conference of young scientists with the participation of international specialists is dedicated to the day of science "Achievements in preventive medicine as a basis for maintaining health and well-being. 2019 May 23, Kharkiv. 2019, p. 77.
31. Drozd VYu, Khukhlina OS, Antoniv AA. The effect of taking nitro-containing drugs has an effect on the effectiveness of treatment of gastroesophageal reflux disease in patients with stable angina of tension under conditions of comorbidit. Proceedings of the scientific-practical conference of young scientists with the participation of

international specialists dedicated to the Day of Science 2019 May. 23. Kharkiv. 2019, p. 76.

32. Drozd VYu, Khukhlina OS. Dependence of prolactin level psychosomatic state in patients with stable angina of tension and gastroesophageal reflux disease. Problems of biology and medicine. Materials of the 73rd scientific and practical conference of medical students and young scientists with international participation «Actual problems of modern medicine». 2019 May 16-17, Samarkand; 2019 1.1 (108): 272.