МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ
«БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
«УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

СІЦІНСЬКА ІННА ОЛЕКСІЇВНА

УДК 616.33/.342-02-092-08:[616.12-008.331.1+616.379-008.64]

ДИСЕРТАЦІЯ

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ЛІКУВАННЯ ПЕПТИЧНОЇ ВИРАЗКИ ШЛУНКА І ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ У ПОЄДНАННІ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПу

14.01.02 – внутрішні хвороби
22 – охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії)
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____

Науковий керівник:
Федів Олександр Іванович,
доктор медичних наук, професор

Чернівці – 2017

АНОТАЦІЯ

Сіцінська І.О. Клініко-патогенетичні особливості та лікування пептичної виразки шлунка і дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу. Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 «Внутрішні хвороби». – ДВНЗ «Ужгородський національний університет» МОН України, м. Ужгород, 2017.

Дисертація присвячена оптимізації лікування хворих на пептичну виразку шлунка і дванадцятипалої кишки, асоційовану з токсигенними штамами Helicobacter pylori, за її поєднання з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2, на підставі нових наукових даних про клініко-патогенетичні особливості зазначеної коморбідної патології шляхом застосування комбінованого пробіотика одночасно з антигелікобактерною терапією.

Дизайн дослідження складався з 4 етапів. Завданням першого етапу було вивчення поширеності токсигенних (cagA+, vacA+) штамів НР, для чого, відповідно до критеріїв включення, відібрано 144 пацієнти, які надали згоду на участь у дослідженні і були розподілені на групи: 13 хворих на хронічний неатрофічний гастрит (ХНАГ), асоційований з НР, без ознак АГ та ЦД2, 11 хворих на ХНАГ, асоційований з НР, у поєднанні з АГ та ЦД2, – 53 хворих на ПВ шлунка (n=33) та ДПК (n=20) без ознак АГ та ЦД2, група IV – 67 хворих на ПВ шлунка (n=39) та ДПК (n=28) у поєднанні з АГ та ЦД2.

Встановлено, що генотип cagA+vacA+ Helicobacter pylori найчастіше виявлявся серед хворих на хронічний неатрофічний гастрит у поєднанні з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2 (63,6%) та серед пацієнтів з пептичною виразкою шлунка та дванадцятипалої кишки без супутньої патології (52,8%); генотип cagA+vacA- серед хворих на хронічний неатрофічний гастрит без супутніх захворювань (30,8%), а генотип cagA-vacA+ - серед пацієнтів із хронічним неатрофічним гастритом без супутньої

патології (46,1%) та з пептичною виразкою дванадцятипалої кишки за її поєднання з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2 (50%). За асоціації пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки з генотипом cagA+vacA+ Helicobacter pylori, спостерігалася вища частота (92,3%-100%) та більша інтенсивність больового синдрому та істотніше ($p<0,05$) зниження якості життя. Водночас за наявності генотипів cagA+vacA-/cagA-vacA+ частіше траплявся (84,6%-100%) і був більш вираженим диспепсичний синдром.

Другий етап полягав у дослідженні гістологічних та гістохімічних змін слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки під впливом токсигенних штамів (cagA+, vacA+) Helicobacter pylori у пацієнтів груп III і IV, при якому показано, що у носіїв cagA+vacA+ генотипу Helicobacter pylori спостерігаються більш виражені морфологічні зміни, ніж у носіїв cagA+vacA- або cagA-vacA+, які характеризуються вищим відсотком судин з явищами десквамації ендотелію, підсиленням альтерації судин шляхом зменшення об’єму ядер ендотеліоцитів на фоні підвищеного коефіцієнту варіації розподілу ядерного хроматину в ядрах ендотеліоцитів як у пацієнтів з пептичною виразкою шлунка, так і з пептичною виразкою дванадцятипалої кишки, особливо за їх поєднання з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2. За наявності cagA+vacA+ суттєвіше, ніж при cagA+vacA- або cagA-vacA+, знижується оптична густина PAS-реакції в поверхневому слизу шлунка та в клітинах брунеровських залоз дванадцятипалої кишки, що свідчить про порушення процесів слизоутворення, яке поглиблюється за приєднання артеріальної гіпертензії та цукрового діабету типу 2.

Третій етап дослідження полягав у з’ясуванні патогенетичних особливостей перебігу ПВ шлунка та ДПК, асоційованої з токсигенними штамами (cagA+, vacA+) Helicobacter pylori, у тому числі за її поєднання з АГ і ЦД 2. Для цього обстежено 28 хворих на ПВШ та ДПК за наявністю генів cagA+vacA+, 20 хворих на ПВШ та ДПК за наявністю генів cagA+ або vacA+, 22 хворих на ПВШ та ДПК за наявністю генів cagA+vacA+ у поєднанні з АГ і

ЦД2, 38 хворих на ПВШ та ДПК за наявністю генів cagA+ або vacA+ у поєднанні з АГ і ЦД2 та 30 ПЗО.

Поєднання пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, асоційованої з Helicobacter pylori (генотип cagA+vacA+), із артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 супроводжується найістотнішим підвищенням вмісту прозапальних цитокінів у сироватці крові (ІЛ-6 - у 12,2 раза, ІЛ-12 – у 6,6 раза, ІЛ-18 – у 7 разів), за одночасного суттєвого зниження рівня ІЛ-10 (на 44,5%), що зумовлено, насамперед, поглибленням проявів запальних реакцій у слизовій оболонці шлунка та дванадцятипалої кишки (підтверджується збільшенням рівня запальної інфільтрації поліморфноядерними лейкоцитами, набряку строми, стазу крові і сладжу еритроцитів, крововиливів у строму).

Під час загострення пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки за її поєднання з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2 та асоціації з генотипом cagA+vacA+ Helicobacter pylori, спостерігаються більш виражені, ніж за пептичної виразки без супутньої патології та асоційованої з генотипами cagA+vacA-/cagA-vacA+ Helicobacter pylori, порушення функціонального стану ендотелію (зростала кількість десквамованих ендотеліоцитів у 6,6 раза; підвищувався вміст ендотеліну-1 у сироватці крові – в 2,3 рази; збільшувався вміст sVCAM-1 у 4,2 рази), суттєвіші зміни гемокоагуляції, фібринолізу, протеолітичної активності плазми крові, ліпідного спектру крові, морфо-функціональних властивостей еритроцитів, оксидантно-протиоксидантного гомеостазу.

На четвертому етапі дослідження залучено 60 хворих на ПВ шлунка та ДПК, асоційовану з токсигенними (cagA+, vacA+) штамами HP, у поєднанні з АГ і ЦД 2. При цьому 15 осіб із вперше виявленою ПВ шлунка та ДПК отримували традиційну антигелікобактерну терапію (езомепразол 20 мг 2 р/д + амоксицилін 1,0 г 2 р/д + кларитроміцин 500 мг 2 р/д впродовж 10 днів).

45 пацієнтам призначали різні схеми антигелікобактерної терапії, враховуючи неефективність попередньої ерадикації: препарат вісмуту

субцитрат 120 мг 4 р/д+езомепразол 20 мг 2 р/д+тетрациклін 500 мг 4 р/д + метронідазол 500 мг 3 р/д впродовж 10 днів (квадротерапія) (n=15); езомепразол 20 мг 2 р/д+амоксицилін 1,0 г 2 р/д 5 днів+езомепразол 20 мг 2 р/д+кларитроміцин 500 2 р/д+тінідазол 500 мг 2 р/д впродовж наступних 5 днів (послідовна терапія) (n=15); езомепразол 20 мг 2 р/д + амоксицилін 1,0 г 2 р/д + фуразолідон 200 мг 4 р/д впродовж 10 днів (терапія «порятунку») (n=15).

З метою підвищення ефективності ерадикаційної терапії частині пацієнтів до зазначених антигелікобактерних схем лікування додавали комбінований пробіотик *(Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium lactis, Enterococcus faecium. Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus paracasei, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus salivarius)* у дозі по 1 саше 2 рази на день впродовж 1 місяця.

Контроль ефективності ерадикації проводили через 4 тижні після завершення лікування ІПП та антибактеріальними засобами

Застосування комбінованого пробіотика одночасно з різними схемами протигелікобактерної терапії (стандартною потрійною терапією, квадротерапією на основі препаратів вісмуту, послідовною терапії, терапії «порятунку») у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 сприяє більш ефективному усуненню порушень цитокінового профілю (зменшується вміст ІЛ-6, ІЛ-12, ІЛ-18 у сироватці крові на тлі суттєвого підвищення рівня ІЛ-10), функціонального стану ендотелію (суттєво знижуються рівень sVCAM-1, ЕТ-1, кількість десквамованих ендотеліальних клітин), розладів гемокоагуляції та фібринолізу, покращанню якості життя пацієнтів. Водночас спостерігається суттєвіше, ніж за ізольованого призначення ерадикаційної терапії, зменшення інтенсивності запального процесу, явищ десквамації епітеліальних структур, порушень мікроциркуляції та ендотеліальної дисфункції з одночасним підсиленням слизоутворення в СОШ та СО ДПК.

Водночас, у групі хворих з вперше виявленою ПВШ та ДПК у поєднанні з АГ і ЦД 2 при використанні традиційної схеми лікування І лінії ерадикаційна

терапія була ефективною у 5 осіб (71,4%), при комбінації даної схеми із пробіотиком - у 7 осіб (87,5%). При використанні квадротерапії ефективність ерадикаційної терапії становить 71,4% (у 5 осіб), а у комбінації з пробіотиком – 87,5% (у 7 осіб). При використанні «послідовної терапії» ефективність ерадикації – 75% (у 6 осіб), у поєднанні з пробіотиком – 85,7% (у 6 осіб); при використанні терапії з фуразолідоном – 85,7% (у 6 осіб) та у комбінації з пробіотиком – 87,5% (у 7 осіб). Отже, в цілому ефективність ерадикації в контрольних групах склала 75,9%, в основних – 87,1%.

Вищезазначене свідчить про доцільність застосування комплексного пробіотику одночасно з антигелікобактерними схемами лікування у хворих на ПВ шлунка та ДПК у поєднанні з АГ і ЦД2 з урахуванням токсигенності штамів інфекції НР. Необхідно підкреслити, що своєчасне призначення запропонованого лікування сприяє його більшій ефективності.

Ключові слова: пептична виразка, шлунок, дванадцятипала кишка, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет типу 2, Helicobacter pylori, пробіотик.

ANNOTATION

Sitsinska I.O. Clinical and pathogenetic features and treatment of peptic ulcers of the stomach and duodenum in combination with arterial hypertension and type 2 diabetes. Qualification scientific work printed as a manuscript.

Dissertation for the degree of a candidate of medical sciences in the specialty 14.01.02 "Internal Diseases". - SHEI "Uzhhorod National University" Ministry of Education and Science of Ukraine, Uzhhorod, 2017.

The dissertation deals with the optimization of the treatment of patients with peptic gastric and duodenal ulcer associated with toxigenic Helicobacter pylori strains, combined with hypertension and type 2 diabetes, based on new scientific data on the clinical and pathogenetic features of this comorbid pathology by using a combined probiotic simultaneously with anti-helicobacter therapy.

The study design consisted of 4 stages. The objective of the first phase was to study the incidence of toxigenic (cagA +, vacA +) HP strains, when, according to

the inclusion criteria, 144 patients who agreed to participate in the study were selected and divided into groups: 13 patients with chronic nonattrophic gastritis (CNAG), associated with HP, without signs of hypertension and DM2, 11 patients with CNAG, associated with HP, in combination with hypertension and DM2, - 53 patients with PU of the stomach (n = 33) and duodenal ulcer (n = 20) without signs of hypertension and DM2, Group IV - 67 patients with gstric PU (n = 39) and duodenal ulcer (n = 28) in combination with hypertension and DM2.

It has been established that the genotype cagA + vacA + Helicobacter pylori was most commonly found among patients with chronic nonattrophic gastritis in combination with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus (63.6%) and among patients with peptic gstric and duodenl ulcer without concomitant pathology (52.8 %); the genotype cagA + vacA- among patients with chronic non-atrophic gastritis without concomitant diseases (30.8%), and the genotype cagA-vacA + - among patients with chronic nonattrophic gastritis without concomitant disease (46.1%) and peptic ulcer of the duodenum for its combination with arterial hypertension and type 2 diabetes (50%).

In case of association of the peptic gastric and duodenal ulcer with the genotype cagA + vacA + Helicobacter pylori, a higher frequency (92.3% -100%) and a higher intensity of the pain syndrome and a more significant ($p < 0.05$) decrease in the quality of life were observed. At the same time, with genotypes cagA + vacA- / cagA-vacA + dyspeptic syndrome occurred more often (84.6% -100%) and was more pronounced.

The second stage involved a study of histological and histochemical changes in the gastric and duodenal mucosa under the influence of Helicobacter pylori toxigenic strains (cagA +, vacA +) in groups III and IV where it was shown that carriers of the cagA + vacA + genotype Helicobacter pylori underwent more pronounced morphological changes than cagA + vacA- or cagA-vacA + carriers, which are characterized by a higher percentage of vessels with endothelium desquamation phenomena, an increase in vessel alteration by reducing the volume of endothelial cell nuclei against the background of a higher coefficient of variation

in the distribution of the nuclear chromatin in the nuclei of the endothelial cells in patients with peptic gastric and duodenal ulcer, especially in combination with hypertension and type 2 diabetes. With cagA + vacA + the optical density of the PAS-reaction in the surface mucus of the stomach and in the cells of the Brunner's glands of the duodenum decreases more significantly than with cagA + vacA- or cagA-vacA +, indicating a disorder in the processes of slime formation that deepens when arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus are added. The third stage of the study was to find out the pathogenetic characteristics of the flow of gastric and duodenal PU associated with toxicogenic strains (cagA +, vacA +) of Helicobacter pylori, including its combination with hypertension and diabetes mellitus. To achieve this goal, 28 patients with gastric and duodenal PU were examined for gagA + vacA + genes, 20 patients with gastric and duodenal PU for gagA + or vacA +, 22 patients with gastric and duodenal PU for gagA + vacA + in combination with arterial hypertension and DM2, 38 patients with gastric and duodenal PU for gagA + or vacA + in combination with arterial hypertension and DM2 and 30 practically healthy individuals.

The combination of peptic gastric and duodenum ulcer associated with Helicobacter pylori (genotype cagA + vacA +), with arterial hypertension and type 2 diabetes is accompanied by the most significant increase in the content of proinflammatory cytokines in serum (IL-6 – by 12.2 times, IL-12 – by 6.6 times, IL-18 – by 7 times), with a simultaneous significant decrease in the level of IL-10 (by 44.5%), which is due, first of all, to the deepening of manifestations of inflammatory reactions in the mucous membrane of the stomach and duodenum (confirmed by an increase in the level of inflammatory infiltration by polymorphonuclear leukocytes, stromal edema, stasis of blood and erythrocyte sludge, stroma haemorrhage).

With an exacerbation of peptic gastric and peptic ulcer in combination with hypertension and type 2 diabetes and association with the genotype cagA + vacA + Helicobacter pylori, there are more pronounced endothelial functional disorders (the number of desquamated endothelial cells increased by 6.6 times, the content of endothelin-1 in serum increased by 2.3 times, the content of sVCAM-1 increased by

4.2 times) than in peptic ulcers without concomitant pathology and associated with the genotypes cagA + vacA- / cagA-vacA + Helicobacter pylori, the changes in coagulation, fibrinolysis, proteolytic activity of blood plasma, lipid blood spectrum, morpho-functional properties of erythrocytes and oxidant-antioxidant homeostasis are more significant.

In the fourth stage of the study, 60 patients with gastric and duodenal ulcer associated with toxigenic (cagA +, vacA +) HB strains, in combination with hypertension and DM2 were involved in the study. At the same time, 15 patients with the first identified gastric and duodenal PU were administered a traditional anti-helicobacter therapy (esomeprazole 20 mg 2 ppm + amoxicillin 1.0 g 2 g / d + clarithromycin 500 mg 2 g / d for 10 days).

5 patients were administered different regimens of anti-helicobacter therapy, taking into account the ineffectiveness of the previous eradication: bismuth subcitrate 120 mg 4 r / d + esomeprazole 20 mg 2 r / d + tetracycline 500 mg 4 r / d + metronidazole 500 mg 3 r / d for 10 days (quadrotherapy); esomeprazole 20 mg 2 g / d + amoxicillin 1.0 g 2 g / d 5 days + esomeprazole 20 mg 2 g / d + clarithromycin 500 2 g / d + tinidazole 500 mg 2 g / d for the next 5 days (sequential therapy) (n = 15); esomeprazole 20 mg 2 ppm + amoxicillin 1.0 g 2 g / d + furazolidone 200 mg 4 g / d for 10 days ("salvage" therapy) (n = 15).

In order to increase the effectiveness of eradication therapy some patients received a combination of probiotic (*Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium lactis, Enterococcus faecium, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus paracasei, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus salivarius)* as an addition to the mentioned treatment regimes in a dose of 1 sachet twice a week for a month was added.

The control of the effectiveness of eradication was carried out 4 weeks after the completion of the treatment with PPIs (Proton-pump inhibitors) and antibacterial drugs.

Using a combined probiotic in combination with different anti-glycobacterial regimens (standard triple therapy, bismuth quadrant therapy, sequential therapy,

"salvage therapy") in patients with peptic gastric and duodenal ulcer in combination with arterial hypertension and type 2 diabetes contributes to more effective elimination of disorders in the cytokine profile (decreases the content of IL-6, IL-12, IL-18 in serum against the background of significant increase in IL-10 level), functional state of the endothelium (substantially reduced levels of sVCAM-1, ET-1, the number of desquamated endothelial cells) hemocoagulation and fibrinolysis disorders, improvement in the quality of life of patients. At the same time, more significant than for the isolated administration of eradication therapy decrease in the intensity of the inflammatory process, the phenomena of desquamation of epithelial structures, microcirculation and endothelial dysfunction disorders, with simultaneous enhancement of slime formation in gastric and duodenal mucous is observed.

At the same time, in the group of patients with the first identified gastric and duodenal PU in combination with arterial hypertension and DM2, using the traditional treatment regimen of the first line, the eradication therapy was effective in 5 people (71.4%), with a combination of this regimen with a probiotic - in 7 individuals (87.5%). With the use of quadrotherapy, the effectiveness of eradication therapy is 71.4% (5 people), and in combination with probiotic - 87.5% (7 people). With the use of "sequential therapy", the effectiveness of eradication - 75% (6 people), in combination with probiotic - 85.7% (6 people); with the use of therapy with furazolidone - 85,7% (in 6 people) and in combination with probiotic - 87,5% (in 7 people). Thus, on the whole, the effectiveness of the eradication in the control groups was 75.9%, in the main ones- 87.1%.

The foregoing indicates the expediency of the use of complex probiotics simultaneously with anti-herelocybacteric regimens in patients with gastric and duodenal PU in combination with arterial hypertension and DM2, taking into account the toxicity of HP strains. It should be emphasized that the timely administration of the proposed treatment contributes to its greater effectiveness.

Key words: peptic ulcer, stomach, duodenum, arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, Helicobacter pylori, probiotic.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Sitsinska IO, Fediv OI, Vivsianyk VV. The dependence of the cytokine homeostasis state on the cytotoxicity of H. pylori strains in patients with peptic gastric and duodenal ulcer combined with hypertension and type 2 diabetes mellitus. Deutscher Wissenschaftsherold German Science Herald. 2016;4:6-8.

2. Сіцінська ІО. Стан системи протеолізу та фібринолізу у хворх на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2. Biodiversity after the Chernobyl Accident. the scientific proceedings of the International network AgrobioNet. Slovak University of Agriculture in Nitra, Slovak Republic. 2016;I:225-9.

3. Федів ОІ, Сіцінська ІО, Давиденко ІС. Поширеність токсигенних штамів H.pylori серед хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу˚2. Буковинський медичний вісник. 2016;20;2(78):172-4.

4. Fediv OI, Sithinska IO. Dyslipidemia and rheological changes in the blood by patients with peptic ulcer of stomach and duodenum, combined with hypertension and diabetes mellitus type2. Буковинський медичний вісник. 2015;19;3(75):192-4.

5. Сіцінська ІО. Деякі патогенетичні особливості поєднання cagа і vaca H.pylori у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднаної з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2. Світ медицини та біології. 2016;2(56):80-2.

6. Сіцінська ІО. Патогенетичні особливості пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки в поєднанні з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2016;2(74):96-101.

7. Сіцінська ІО. Вплив пробіотиків, що містять бактерії роду Bifidobacterium та Lactobacillus на стан цитокінової ланки гемостазу у

залежності від цитотоксичності штамів H.pylori у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2. Клінічна та експериментальна патологія. 2016;XV;2(56):74-7.

8. Федів ОІ, Волошина ЛО, Сіцінська ІО. та ін. Патогенність та поширеність токсигенних штамів H.pylori серед хворих на хронічний гастрит та пептичну виразку шлунка і дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2. Матеріали II Міжнародної науково-практичної конференції: «Терапевтичні читання: сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів» (присвячена пам'яті академіка НАМН України Є.М.Нейка); 2016 Жов 6-7; Івано-Франківськ. Івано-Франківськ; 2016. с. 162-4.

9. Сіцінська ІО, Федів ОІ. Загальний коагуляційний потенціал крові у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднаної із артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2. Матеріали 97-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу БДМУ; 2016 Лют 15,17, 22; Чернівці. Чернівці; 2016. с. 119-20.

10. Федів ОІ, Сіцінська ІО. Оцінка якості життя у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2. II Міжнародна науково-практична конференція: «Терапевтичні читання: сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів» (присвячена пам'яті академіка НАМН України Є.М.Нейка); 2016 Жов 6-7; Івано-Франківськ. Івано-Франківськ; 2016. с. 244-6.

11. Федів ОІ, Сіцінська ІО. Розповсюдженість штамів CagA, VacA H. pylori.у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2. Матеріали науково-практичної конференції з участю міжнародних спеціалістів присвяченої дню науки в Україні «Медична наука та клінічна практика - 2016»; 2016 Трав 20; Харків. Харків; 2016. с. 78.

12. Сіцінська ІО, Федів ОІ. Гістологічні особливості пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднаної з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2. Матеріали 96-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу БДМУ; 2015 Лют 16,18,23; Чернівці. Чернівці; 2015. с. 110.

13. Сицинская ИА. Гистологическая характеристика больных с пептической язвой желудка и двенадцятиперстной кишки в сочетании с артериальной гипертензией и сахарным диабетом типа 2 у лиц пожылого возраста. Материалы научно-практической конференции с международным участием “Актуальные проблемы геронтологии и гериартрии” Научный журнал по теоретическим и практическим проблемам биологии и медицины; 2016. Нояб 3-4; Самарканд. Самарканд; 2016. с. 109-10.

14. Сицинская ИА. Состояние цитокинового звена (ИЛ-12, ИЛ-18) после дифференцированного лечения у больных с пептической язвой желудка и двенадцатиперстной кишки в сочетании с артериальной гипертензией и сахарным диабетом типа 2. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених “Наука и здоровье”; 2016 Лист 18; Казахстан. Казахстан; 2016. с. 155.

15. Федів ОІ, Сіцінська ІО. Стан ендотеліальних клітин при пептичній виразці шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 210-річчю з дня заснування ХНМУ та 75-ти річчю з дня народження професора В.М. Хворостінки «Міждисциплінарні аспекти цукрового діабету»; 2014 Вер 11; Харків. Харків; 2014. с. 117-8.

16. Сицинская ИА, Волошина ЛА. Роль молекулы адгезии sVCAM-1 у больных с пептической язвой желудка и двенадцатиперстной кишки в сочетании с артериальной гипертензией и сахарным диабетом типа 2 с учетом токсигенности штаммов H. pylori. Материалы IV международной научной

конференции молодых ученых и студентов «Перспективы развития биологии, медицины и фармации»; 2016 Дек 9-10; Шымкент. Шымкент; 2016. с. 66-7.

17. Федів ОІ, Сіцінська ІО. Морфологічні особливості слизової пептичної виразки шлунка і дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом 2-го типу на фоні антигелікобактерної схеми лікування із використанням пробіотика “Лаціум”. Матеріали 98-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу БДМУ; 2017 Лют 13,15,20; Чернівці. Чернівці; 2017. с. 107-8.

18. Федів ОІ, Волошина ЛО, Сіцінська ІО. Роль структурного стану еритроцитів у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики XXI століття»; 2015 Квіт 23-24; Харків. Харків; 2015. с.286.

19. Федив АИ, Сицинская ИА. Патогенетичнеские связи антиоксидантной системы и гемостаза у больных на пептическую язву желудка и двенадцатиперстной кишки в сочетании с артериальной гипертензией и сахарным диабетом типа 2. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання: медикаментозна та немедикаментозна профілактика неінфекційних захворювань: погляд у майбутнє»; 2017 Квіт 20; Харків. Харків; 2017. с. 300.

20. Сіцінська ІО, Федів ОІ. Патогенетичні особливості та лікування хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2. Матеріали 86-ої науково-практичної конференції студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині»; 2017 Бер 23-24; Івано-Франківськ. Івано-Франківськ; 2017. с. 130.

21. Бовгар ЯВ, Сіцінська ІО. Вміст ІЛ-6 при впливі токсигенних штамів (Caga, Vaca) H.pylori у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої

кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2; Всеукраїнський медичний журнал молодих вчених «Хист». 2017;19:65.

22. Іващук ОІ, Федів ОІ, Сіцінська ІО, Вівсяник ВВ. Різноманітність схем лікування пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2. Biodiversity after the Chernobyl Accident. The scientific proceedings of the International network AgrobioNet. Slovak University of Agriculture in Nitra, Slovak Republic. 2016;II:99-103.

23. Сіцінська ІО. Судинно-ендотеліальна дисфункція у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2. Медичний форум. 2015;5(5):62-5.

24. Сіцінська І.О. Морфологічні показники слизоутворення слизової оболонки у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2, стан після лікування. Збірник праць XXI Міжнародної наукової інтернет-конференції «Тенденції та перспективи розвитку науки і освіти в умовах глобалізації»; 2017 Січ 31; Переяслав-Хмельницький. Переяслав-Хмельницький; 2017. с. 727-31.

25. Сіцінська ІО. Патогенетичні особливості судинно-ендотеліальної дисфункції у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2, шляхи корекції. Збірник праць X міжнародної міждисциплінарної науково-практичної конференції «Сучасні аспекти збереження здоров’я людини»; 2017 Квіт 21-22; Ужгород. Ужгород; 2017. с. 347-50.

26. Федів ОІ, Сіцінська ІО. Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2: пат. 104305 Україна, МПК (2006.01) G01N 33/483. № u201506336; заявл. 26.06.2015; опубл. 25.01.2016, Бюл. № 2.

27. Федів ОІ, Сіцінська ІО. Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2: пат. 104814 Україна, МПК (2016.01) A61B 5/00, МПК (2006.01) G01N 33/48, МПК (2006.01) G01N 33/483. № u2015 06326; заявл. 26.06.2015; опубл. 25.02.2016, Бюл. № 4.

28. Сіцінська ІО, Федів ОІ. Спосіб лікування пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2, із урахуванням штамів H.pylori: пат. 115286 Україна, МПК (2017.01) A61K 35/66, A61K 31/00. № u2016 10842; заявл. 28.10.2016; опубл. 10.04.2017, Бюл. № 7.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ…….2
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ ……11
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ…….....20
ВСТУП…….……..…….....22
РОЗДІЛ 1. ПЕПТИЧНА ВИРАЗКА ШЛУНКА ТА ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ У ПОЄДНАННІ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ І ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2: ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)…...30
1.1. Роль генів інфекції H.pylori у розвитку пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2……...30
1.2. Патогенетичні особливості пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2……..……..35
1.3. Характеристика схем лікування пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки та їх ефективність……42
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ……...54
2.1. Загальна характеристика обстежених хворих……54
2.2. Дизайн дослідження та методи обстеження, що використовувалися в ньому……..….62
2.3. Методи статистичної обробки матеріалу……68
2.4.Забезпечення вимог біоетики……68
РОЗДІЛ 3. ПОШИРЕНІСТЬ ГЕНІВ CAG A і VAC A HELICOBACTER PYLORI, ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКИ ТА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ У ХВОРИХ НА ПЕПТИЧНУ ВИРАЗКУ ШЛУНКА ТА ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ У ПОЄДНАННІ З

АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ І ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2.....70
РОЗДІЛ 4. ГІСТОЛОГІЧНІ ТА ГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПРИ ПЕПТИЧНІЙ ВИРАЗЦІ ШЛУНКА ТА ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ У ПОЄДНАННІ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ І ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2……...87
РОЗДІЛ 5. ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕПТИЧНОЇ ВИРАЗКИ ШЛУНКА ТА ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ У ПОЄДНАННІ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ І ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2 ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ ГЕНІВ CAG A І VAC A HELICOBACTER PYLORI……..……...104
5.1. Показники вмісту деяких цитокінів у сироватці крові у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 залежно від наявності генів cagA і vacA Helicobacter pylori ..……104
5.2. Показники оксидантно-протиоксидантного гомеостазу та протеолітичної активності плазми крові у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 залежно від наявності генів cagA і vacA Helicobacter pylori…….110
5.3. Показники функціонального стану ендотелію, гемокоагуляції, фібринолізу та морфо-функціональних властивостей еритроцитів у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 залежно від наявності генів cagA і vacA Helicobacter pylori……114
5.4. Особливості ліпідного профілю сироватки крові у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 залежно

від наявності генів cagA і vacA Helicobacter pylori……...126
РОЗДІЛ 6. ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНОВАНОГО ПРОБІОТИКА ПРИ ПЕПТИЧНІЙ ВИРАЗЦІ ШЛУНКА ТА ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ, АСОЦІЙОВАНІЙ З ТОКСИГЕННИМИ ШТАМАМИ HELICOBACTER PYLORI, У ПОЄДНАННІ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ І ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2 ……133
РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.158
ВИСНОВКИ…….180
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ…….183
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ……184
ДОДАТКИ…….218

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АГ – артеріальна гіпертензія

АПТЧ – активований парціальний тромбопластиновий час

АР – антибіотикорезистентність

АС – атеросклероз

АТ – артеріальний тиск

АТ ІІІ – антитромбін ІІІ

ВВЕС – відносна в’язкість еритроцитарної суспензії

ВХ – виразкова хвороба

ВХ ДПК – виразкова хвороба дванадцятипалої кишки

ВХШ – виразкова хвороба шлунка

ГВ – глутатіон відновлений

ГІ – гіперінсулінемія

ГП – глутатіонпероксидаза

ГТ – глутатіон – S - трансфераза

ДЕК – десквамовані ендотеліальні клітини

ДПК – дванадцятипала кишка

ДЛ – дисліпідемія

ЕГДФС – езофагогастродуоденофіброскопія

ЕД – ендотеліальна дисфункція

ЕТ-1 – ендотелін - 1

ЗХ – загальний холестерин

ІА – індекс атерогенності

ІДЕ – індекс деформабельності еритроцитів

ІЛ – інтерлейкін

ІПП – інгібітор протонової помпи

ІР – інсулінорезистентність

ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності

ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності

МА ер. – малоновий альдегід в еритроцитах крові

МА пл. – малоновий альдегід в плазмі крові

НФА – неферментативна фібринолітична активність

ОС – оксидативний стрес

ПА – протеолітична активність

ПВ – пептична виразка

ПВШ – пептична виразка шлунка

ПВ ДПК – пептична виразка дванадцятипалої кишки

ПОЛ – пероксидне окислення ліпідів

ПТЧ – протромбіновий час

СО – слизова оболонка

СОШ – слизова оболонка шлунка

СФА – сумарна фібринолітична активність

ТГ – тригліцероли

ФНП-α – фактор некрозу пухлин α

ФФА – ферментативна фібринолітична активність

ХНАГ – хронічний неатрофічний гастрит

ЦД 2– цукровий діабет типу 2

ЧРПК – час рекальцифікації плазми крові

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ЯЖ – якість життя

cagA – цитотоксин - асоційований ген А

HbA1c – глікозильований гемоглобін

HP – Helicobacter pylori

NO – монооксид нітрогену

sVCAM-1 – молекула клітинної адгезії 1

VacA – вакуолізуючий цитотоксин

ВСТУП

Актуальність теми. Пептична виразка (ПВ) шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК) є однією із найбільш поширених хвороб органів травлення. Впродовж останніх трьох десятиліть погляди на етіологію і патогенез даного захворювання істотно змінилися [19, 196].

На теперішній час основною причиною виникнення ПВ вважається інфікування слизової оболонки шлунка та ДПК Helicobacter pylori (HP) [36, 91, 112], підвищену вірулентність якого детермінують гени cagA, vacA, babA, iceA [51, 92, 113, 118, 171, 267]. Наявність асоціації між інфікованістю токсигенними (CagA+,VacA+) штамами HP, тяжкістю перебігу хронічної гастродуоденальної патології та підвищенням серцево-судинного ризику [46, 85, 277] зумовила дослідження механізмів впливу цієї інфекції на перебіг атеросклерозу [147], артеріальної гіпертензії (АГ), ішемічної хвороби серця [54, 144, 244].

Ризик інфікування HP зростає при ЦД 2 типу, оскільки гіперглікемія сприяє розвитку HP-інфекції, вплив якої на хронічне запалення, гомеостаз лептину і греліну та секрецію інсуліну може призводити до підсилення інсулінорезистентності (ІР) та прогресування цукрового діабету типу 2 (ЦД2) [82].

HP-асоційована ПВ шлунка та ДПК часто супроводжується порушеннями кількісного та якісного складу мікрофлори кишечнику [276], які, у свою чергу, відіграють певну роль у розвитку ожиріння, цукрового діабету [61], артеріальної гіпертензії [72], дисліпідемії та атеросклерозу [95].

Відомо, що на ефективність ерадикації HP впливають комплаєнс пацієнта, зростання кислотопродукції, високий ступінь обсіювання слизової оболонки, характеристика штамів HP, резистентність до антибіотиків, від вираженості якої залежить вибір схем терапії гелікобактеріозу [19, 73, 91]. Важливим є також вивчення впливу протигелікобактерної терапії на нормальну мікрофлору кишечнику. Можлива негативна дія антибіотиків під час проведення протигелікобактерної терапії може бути зменшена шляхом

застосування пробіотиків (Saccharomyces boulardii, Lactobacillus, Bifidobacterium), які здатні підвищувати ефективність ерадикаційної терапії (можливо, більшою мірою, внаслідок зменшення побічних ефектів антибіотиків, ніж за рахунок прямої антигелікобактерної дії) [84, 116, 215, 269].

Застосування пробіотиків є також перспективним щодо попередження прогресування атеросклерозу. Водночас деякими дослідниками відзначається їх антигіпертензивний вплив, а також покращення ліпідного профілю, усунення ендотеліальної дисфункції (ЕД) та зменшення інсулінорезистентності [108, 156, 164, 241].

Зважаючи на зазначене вище, дослідження впливу токсигенних штамів НР-інфекції на оксидантно-протиоксидантний гомеостаз, стан системи гемостазу та протеїназо-інгібіторної системи крові, цитокіновий профіль у хворих на ПВ шлунка та ДПК за її поєднання з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2 є актуальним. Доцільним є також вивчення ефективності застосування пробіотиків на тлі протигелікобактерної терапії у таких хворих.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконано згідно з планом науково-дослідницької роботи кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» 0112U003546 «Генетичні, метаболічні аспекти, запалення, дисфункція ендотелію та лікування при поєднаній патології внутрішніх органів». Здобувач є виконавцем фрагменту цієї роботи.

Мета дослідження. Підвищити ефективність лікування хворих на пептичну виразку шлунка і дванадцятипалої кишки, асоційовану з токсигенними штамами Helicobacter pylori, за її поєднання з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2, на підставі нових наукових даних про клініко-патогенетичні особливості зазначеної коморбідної патології шляхом застосування комбінованого пробіотика одночасно з антигелікобактерною терапією.

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати частоту генотипів cagA і vacA Helicobacter pylori, оцінити клінічні особливості та якість життя у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднану з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2.

2. Оцінити патоморфологічні та гістохімічні зміни слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки у хворих на пептичну виразку, поєднану з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2, за інфікування токсигенними (cagA+,vacA+) штамами Helicobacter pylori.

3. Дослідити вміст деяких цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-12, ІЛ-18) у сироватці крові у пацієнтів з пептичною виразкою шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2 за наявності різних (cagA, vacA) генотипів Helicobacter pylori.

4. З'ясувати зміни оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, функціонального стану ендотелію, гемокоагуляції, фібринолізу, протеолітичної активності плазми крові, морфо-функціональних властивостей еритроцитів та ліпідного спектру крові при пептичній виразці шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднаній з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2, з урахуванням генотипів cagA і vacA Helicobacter pylori.

5. Підвищити ефективність ерадикаційної терапії шляхом комплексного застосування комбінованого пробіотика з різними схемами антигелікобактерної терапії у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки, асоційовану з токсигенними штамами Helicobacter pylori, у поєднанні з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2.

Об'єкт дослідження: пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2.

Предмет дослідження: особливості клінічного перебігу, генотипи Helicobacter pylori, гістологічні та гістохімічні особливості слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки, показники оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, протеолітичної активності плазми крові, цитокінового профілю

(ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-12, ІЛ-18), функціонального стану ендотелію, гемокоагуляції та фібринолізу, ліпідного спектру крові, морфо-функціональні властивості еритроцитів.

Методи дослідження: загальноклінічні, молекулярно-генетичні, біохімічні, фільтраційні, спектрофотометричні, імуноферментні, інструментальні, гістологічні, гістохімічні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Доповнено фактичні дані щодо високої частоти генотипу cagA+vacA+ Helicobacter pylori серед хворих на хронічний неатрофічний гастрит (ХНАГ) із АГ і ЦД2 (63,6%) та серед пацієнтів з ПВ шлунка та ДПК без супровідної патології (52,8%); генотипу cagA+vacA- - серед пацієнтів з ХНАГ без супровідної патології (30,8%), а генотипу cagA-vacA+ - серед хворих на ХНАГ без супровідної патології (46,1%) та серед пацієнтів з ПВ ДПК, поєднаною із АГ та ЦД2 (50%).

Уточнені наукові дані про особливості перебігу ПВШ та ДПК, у тому числі при поєднанні з АГ і ЦД2, які свідчать про переважання (спостерігався у 92,3%-100% хворих) та більшу інтенсивність больового синдрому і помітніше зниження якості життя за наявності генотипу cagA+vacA+ Helicobacter pylori, а диспепсичного синдрому – за наявності генотипів cagA+vacA-/cagA-vacA+ (виявлявся в 84,6%-100% хворих).

Доповнено наукові дані стосовно більш виражених морфологічних змін СОШ та СОДПК за впливу токсигенних штамів НР з генотипом cagA+vacA+, які проявляються істотнішим, ніж за генотипів cagA+vacA- або cagA-vacA+, підвищенням відсотку судин з явищами десквамації ендотелію, підсиленням альтерації судин із зменшенням відсотку об’єму ядер ендотелію, поглибленням порушень слизоутворення, особливо за ПВ, поєднаної з АГ і ЦД2.

Отримані нові наукові дані щодо впливу токсигенних (cagA+, vacA+) штамів НР на цитокіновий профіль, оксидантно-протиоксидантний гомеостаз, протеолітичну активність плазми крові, функціональний стан ендотелію, стан системи гемостазу, морфо-функціональні властивості еритроцитів.

Набуло подальшого розвитку застосування схем протигелікобактерної терапії із одночасним призначенням комбінованого пробіотику при HP-асоційованій ПВШ та ДПК за її поєднання з АГ та ЦД 2, що супроводжується позитивною динамікою параметрів цитокінового профілю, функціонального стану ендотелію, гемокоагуляції та фібринолізу, підвищенням ефективності ерадикації HP, покращанням морфологічної картини СОШ та СОДПК.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані результати дослідження обгрунтовують необхідність визначення генів cagA, vacA інфекції HP з метою покращення прогнозування перебігу та визначення тактики лікування пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки за її поєднання з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2.

Розроблено способи діагностики ПВШ та ДПК у поєднанні з АГ та ЦД 2, які дають змогу виявити вплив токсогенних (cagA+, vacA+) штамів HP на функціональний стан ендотелію, стан системи гемостазу, цитокіновий профіль сироватки крові, ліпідний спектр крові, оксидантно-протиоксидантний гомеостаз (Пат. 104814 Україна, МПК (2016.01) A61B 5/00, МПК (2006.01) G01N 33/48, МПК (2006.01) G01N 33/483; Пат. 104305 Україна, МПК (2006.01) G01N 33/483) «Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2» / Федів О.І., Сіцінська І.О.; заявник та патентовласник Буковинський державний медичний університет. – № u2015 06326; заявл. 26.06.2015; опубл. 25.02.2016, Бюл. № 4; № u2015 06336; заявл. 26.06.2015; опубл. 25.01.2016, Бюл. № 2) та (Пат. 104305 Україна, МПК (2006.01) G01N 33/483. «Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2» / Федів О.І., Сіцінська І.О.; заявник та патентовласник Буковинський державний медичний університет. – № u2015 06336; заявл. 26.06.2015; опубл. 25.01.2016, Бюл. № 2.).

Запропоновано спосіб лікування пацієнтів з ПВШ та ДПК у поєднанні з АГ і ЦД2, що полягає в комплексному застосуванні комбінованого пробіотика, який містить у своєму складі Bifidobacterium та Lactobacillus, по 1 саше двічі на день впродовж 1 місяця на фоні різних схем протигелікобактерної терапії, що підвищує ефективність ерадикації, покращує загоєння виразкового дефекту та стан слизової оболонки шлунка і ДПК, зменшує частоту виникнення рецидивів захворювання (Пат. №115286u Україна, МПК (2017.1), A61K 35/66(2015.1), A61K31/00(2006.1), A611/04 (2006.01), A61P 31/00) «Спосіб лікування пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2, із урахуванням штамів H.pylori» /Сіцінська І.О., Федів О.І./ заявник та патентовласник Буковинський державний медичний університет. – № u2015 06336; заявл. 26.10.2016; опубл. 21.04.2016, Бюл. № 4).

Результати дисертаційної роботи впроваджено у клінічну практику ОКУ «Чернівецька обласна клінічна лікарня», Сторожинецької ЦРЛ, Кельменецької ЦРЛ, Путильської ЦРЛ у Чернівецькій області, Львівської МКЛ, Ужгородської ЦМЛ, КУ Рівненської ОКЛ, Борщівської ЦРКЛ у Тернопільській області, Кам’янець-Подільській міській лікарні у Хмельницькій області та використовуються у навчальному процесі терапевтичними кафедрами ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Горбачевського».

Особистий внесок дисертанта. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням. Автором особисто проведено підбір та аналіз наукової літератури з даної проблеми, виконано підбір пацієнтів, сформульовано мету і завдання дослідження, обрано методики дослідження, сформовано групи хворих, проведено їх клініко-лабораторне та інструментальне обстеження, динамічне спостереження з метою виявлення клініко-патогенетичних особливостей перебігу, оцінки якості життя та

ефективності проведеного лікування. Дисертантом проаналізовано результати обстежень, проведено статистичну обробку отриманих даних, сформульовані висновки та практичні рекомендації, написано та оформлено дисертаційну роботу.

Самостійно здійснювалася підготовка матеріалів до друку, літературне оформлення друкованих робіт і дисертації, аналіз та узагальнення, впровадження у навчальний процес та клінічну практику. У наукових розробках, що висвітлені у статтях, опублікованих спільно із співавторами, участь здобувача є визначальною і полягає у проведенні літературного пошуку, клінічних, інструментальних, лабораторних досліджень, статистичній обробці, аналізі отриманих даних та формулюванні висновків. Запозичень ідей та розробок співавторів публікацій не було.

Апробація результатів дисертації. Основні положення та результати дисертаційної роботи доповідались та обговорювалися на: щорічних підсумкових наукових конференціях професорсько-викладацького персоналу ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» (Чернівці, 2014, 2015, 2016); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Міждисциплінарні аспекти цукрового діабету» (м. Харків, 11 вересня 2014 року); XV конгресі СФУЛТ з міжнародною участю (м. Чернівці, 15-17 жовтня 2014 року); науково-практичній конференції «Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики XXI століття» з міжнародною участю, присвяченої пам’яті академіка Л.Т. Малої (м. Харків, 23-24 квітня 2015 року); науково-практичній конференції «Метаболічний синдром: мультидисциплінарний підхід» (м. Чернівці, 14-15 квітня 2016 року); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Дефіцит вітаміну Д та йоду:вплив на здоров’я та старіння людини» (м. Чернівці, 21-22 квітня 2016 року); III науково-практичній конференції з міжнародною участю «Природничі читання» (м. Чернівці, 19-22 травня 2016 року); науково-практичній конференції молодих учених за участю міжнародних спеціалістів,

присвяченій Дню науки «Медична наука та клінічна практика – 2016» (м. Харків, 20 травня 2016 року).

Публікації. За матеріалами дослідження опубліковано 28 наукових праць: 11 статей (з них 5 у фахових виданнях, 2 статті у закордонному виданні, 4 статей у інших виданнях), 3 патенти та 14 тез.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена на 264 сторінках машинописного тексту (148 сторінок основного тексту) і складається зі вступу, огляду літератури, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (283 найменувань, серед яких 100 - кирилицею та 183 - латиницею), додатків. Робота ілюстрована 41 таблицею та 32 рисунками.

РОЗДІЛ 1
ПЕПТИЧНА ВИРАЗКА ШЛУНКА ТА ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ У ПОЄДНАННІ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ І ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2: ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Роль генів H. pylori у розвитку пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2

Пептична виразка (ПВ) залишається однією з найпоширеніших нозологічних форм сучасної гастроентерології (в Україні поширеність складає 7-10 [19, 53]. За останні роки збільшилася частота поєднання пептичної виразки шлунка (ПВШ) та дванадцятипалої кишки (ДПК) із захворюваннями інших органів і систем, зокрема в 22% хворих на ПВШ виявлена артеріальна гіпертензія (АГ) [8, 32], а в 17,5% пацієнтів - цукровий діабет типу 2 (ЦД2) [10, 33, 93].

Виділено певну групу патогенів, пов’язаних із швидким прогресуванням атеросклерозу (АС), інсулінорезистентності (ІР) та гіперінсулінемії (ГІ). До них належать представники сімейства Herpetoviridae (зокрема CMV, HSV-1, EBV), Chlamydia Pneumoniae, Helicobacter pylori (H.pylori), Porfiromonas gingivalis [46, 47, 52, 72]. Відомим є виникнення пошкодження ендотелію внаслідок прямого впливу ендотоксинів H. pylori та стимуляції системного та локального запалення [17, 55, 70, 220]. Водночас, шляхи реалізації впливу H. pylori на серцево-судинну та ендокринну системи остаточно не з’ясовані [3, 66, 223].

Продукція токсинів VacA (50-65%) та CagA є важливим механізмом патогенної дії H. pylori. Відомо, що VacA може зв’язуватися з рецепторами (RPTPα, RPTPβ) в епітеліальних клітинах [213, 248]. RPTPα є рецепторо-подібним протеїном тирозин фосфатази [51, 205], який забезпечує взаємодію

VacA з культурами клітин G401 (ниркові пухлинні клітини людини) та AGS (клітини аденокарциноми) [51], що дає можливість взаємодіяти з клітинами карциноми шлунка AZ-521 [148, 150, 205]. При збільшенні чутливості рецептора RPTPβ в деяких клітинних лініях підвищувалася токсичність VacA [213]. Встановлено, що за відсутності рецептора RPTPβ відмічалась стійкість до ульцерації СО, спричиненої VacA [51, 148]. При приєднанні VacA до LFA-1 (функціональний лімфоцитарний антиген 1 типу, відомий як інтегрин CD18/CD11a) рецептора Т-клітин, лігандами якого є ICAM-1, ICAM-2 (ICAM-3), експресуються лейкоцити [240]. Відомо, що LFA-1 є одним із найбільш важливих для міграції клітин інтегринів. Даний рецептор знаходиться тільки в лейкоцитах і бере участь у Т- і В- клітинній імунній відповіді, впливаючи на активність натуральних кілерів, адгезію макрофагів, гранулоцитів та ендотеліальних клітин [158, 245]. Наявність багатьох рецепторів до гену vacA може обумовлювати різноманітність його впливу на СО [51, 213].

Токсин VacA є «провідником» цитотоксин-асоційованого білка CagA, який містить 2 регіони: сигнальний – *s* (signal) (алельні варіанти – *s1* і *s2*) та серединний – *m* (middle) (*m1* або *m2*) і спричиняє утворення пор на мембрані клітини з вивільненням іонів хлору, пригніченням активності Т-лімфоцитів та виникненням вакуольної дегенерації епітеліальних клітин, що є причиною апоптозу [68, 166, 267]. Цитотоксичність VacA залежить від наявності генотипів *s1* і *s2* та *m1* і *m2*, поєднання яких (*s1m1*, *s1m2*, *s2m1* та *s2m2*) визначає рівень патогенності [51, 70, 254]. Сигнальна послідовність s1m2 кодує сигнальний білок (p33), який краще проникає всередину мембрани епітеліоцитів. Середня ділянка ДНК відповідає за синтез p58 рецепторного домену, причому клітини, що мають *m1* генотип, здатні взаємодіяти з більш широким спектром епітеліоцитів, ніж за наявності *m2* генотипу. Це пояснює високу вакуолізуючу активність *s1/m1* генотипів, вакуолізацію середнього ступеня за генотипу *s1/m2* та відсутність її за генотипу *s2/m2* [51, 118, 238]. Проміжна ділянка *i*, що знаходиться між *s* та *m* ділянками, вважається маркером тяжкості захворювання [122, 227], а генотип *s1m1* вважається

найбільш пов’язаним з високою цитотоксичністю та тяжкістю захворювань [165]. Штами, що містять комбінацію *s1*, *i1*, *m1* алелей, пов’язані з найбільш тяжкими захворюваннями [162]. Цей зв’язок може реалізовуватись за рахунок підвищеної здатності формування аніонних каналів, вакуолізуючої активності та широкого клітинного тропізму *s1/i1/m1* генотипів. Проте, він реєструється лише в західних країнах, та відсутній серед східноазіатської популяції [171, 263]. Оскільки vacA *s1/m1* тісно пов’язаний з cagA-позитивним генотипом, цей фактор не може розглядатися окремо як маркер тяжкості захворювання [165].

В свою чергу, острівець патогенності Cag (Cag PAI) HP кодує до 27 генів, 17 з яких необхідні для кодування секреторної системи IV типу. Ефекторні білки, CagA проникають через утворені пори в епітеліальні клітини господаря [6, 254]. Взаємодіючи безпосередньо з кіназами PAR1/MARK, які є регуляторами полярності клітин, вони впливають на процес мітозу, призводять до порушення фаз мітотичного циклу (G1 і G2) і появу поліплоїдних клітин [79, 80].

Внаслідок зазначеного відбувається стимуляція внутрішньоклітинної сигнальної системи SHP – 2 з виробленням прозапальних хемокінів ІЛ – 8, ІЛ–6, активуючи процеси міграції нейтрофілів у СОШ, що сприяє активації та транслокації в ядро основного прозапального білку NF-kB та подальшу продукцію прозапальних цитокінів: ІЛ - 1β, TNF – α і IFN – γ, ІЛ – 12 [165].

Однак, відомий зв’язок цитотоксичного білка CagA з іншими ізоформами PAR1, які забезпечують щільність міжклітинних з’єднань, з утворенням мікротубул і підвищенням проникності з одного боку, та забезпечення стабільності CagA - з іншого. Внаслідок цього відбувається активація сигнальної трансдукції, пригнічується функція епітелію слизової оболонки, руйнуються міжклітинні зв’язки, порушується полярність клітин та їх диференціювання [171], що призводить до розвитку ПВШ та ДПК (91%) і хронічного гастриту (ХГ) (48%) [19, 167].

За останні роки доведено, що існує 2 типи CagA, які відрізняються за послідовністю амінокислот: ABC-тип (Західний) і ABD - тип (Східно-

Азіатський). CagA типу ABD зв'язується з SHP-2 сайтом, глибше діє на епітелій та призводить до вираженого запалення і атрофії СОШ [3, 111]. В Японії ABD тип CagA виявлений практично у усіх хворих на рак шлунка [136, 205], а у Західній Європі домінує ABC тип CagA, що є причиною розвитку ПВШ та ДПК (90%) та ХГ (50-60%) [118, 123, 162, 171].

Здатність безпосередньо пошкоджувати епітелій слизової оболонки шлунка є однією із ознак H. pylori, що мають CagA - та VacA - фенотипи і внаслідок цього проявляють найбільшу цитолітичну активність. А за наявності гену cagA Helicobacter pylori впливає також на процеси системного запалення через активацію процесів пероксидного окиснення ліпідів та внаслідок розвитку метаболічної інтоксикації [66, 70, 101, 119, 222], порушення системи гемостазу [31, 280] призводячи у подальшому до розвитку атеросклерозу (АС) і АГ [29, 67, 174, 280], та, не виключено, і ЦД2 [220].

Отримані дані щодо впливу інфекції H. pylori на перебіг атеросклеротичного процесу зосереджені на декількох аспектах: епідеміологічній асоціації, патофізіологічних механізмах та результатах ерадикаційної терапії [76, 77]. Зв'язок між HP-серопозитивністю та перебігом атеросклеротичного процесу доведений за наявності cagA [111, 246, 248]. Одним із найбільш імуногенних антигенів HP є його HSP, що належить до сімейства бактерійних Gro-EL протеїнів та має широку перехресну реактивність як з іншими бактерійними Gro-EL (зокрема мікобактеріальним), так і з людським HSP65 [59, 115, 167]. Цей факт має досить вагоме значення, зважаючи на те, що доведена можливість індукції АС шляхом імунізації HSP65 [167, 274], а рівень антитіл до HSP65 достовірно корелює зі ступенем ризику розвитку судинних подій [280]. Крім того, показано здатність анти-CagA- та анти- VacA антитіл перехресно реагувати з антигенами атеросклеротично-ураженої судинної стінки [152], що також може бути сполучною ланкою між інфекцією HP та ризиком розвитку серцево-судинної паології у пацієнтів з АС [178]. Ще одним напрямком досліджень в межах пошуку ймовірних механізмів втручання інфекції H. Pylori в перебіг

атеросклеротичного процесу є дослідження впливу на обмін біологічно-активних речовин, зокрема, на синтез ендотелієм монооксиду нітрогену (NO), що є важливим регулятором судинного тонусу та гемостазу [101, 182, 273].

Цікавим і до кінця не з'ясованим залишається питання про зв'язок інфекції HP з патологією підшлункової залози (ПЗ). Доведено безпосередній вплив даного мікроорганізму на розвиток панкреатиту та ЦД2. Результати досліджень щодо поширення гелікобактерної інфекції у хворих на ЦД неоднозначні. Так, N. Guicelik et al. виявили інфікованість H. pylori у 75,6 % хворих на ЦД2 [153], підвищену частоту якого пояснюють розвитком мікроангіопатії СОШ, яка створює сприятливі умови для виживання мікроорганізму [12, 90]. Проте Н.Б. Губергріц встановила, що частота інфікованості HP при поєднанні з ХП (86,5%) та без нього (76,7%) не відрізнялася [22].

Відомо, що вакуолізуючий цитотоксин здатний спричиняти панкреотоксичну дію, пригнічуючи зовнішньо-секреторну функцію ПЗ. Інфекція H. pylori інгібує синтез і вивільнення соматостатину (що в нормі пригнічує продукцію гастрину та панкреатичну секрецію) з D-клітин шлунка, і, як наслідок, призводить до збільшення синтезу та виділення гастрину [126, 198], що супроводжується зменшенням антральної щільності D-клітин, яка повертається до нормального стану після ерадикації [198].

Досліджено і патогенетичний зв'язок H. pylori із макроангіопатією, нейропатією та мікроальбумінурією, який пояснюється імуноопосередкованим ураженням ендотелію, вираженою системною запальною відповіддю та є початковим етапом розвитку ЦД [10, 123, 220, 224].

1.2. Патогенетичні особливості пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2

Відомо про безпосередній вплив Helicobacter pylori на ліпідний профіль крові. При цьому спостерігається підвищення рівнів загального холестерину (ЗХ), ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та індексу атерогенності (ІА) (ХС/ЛПНЩ), та стимулюється продукція прозапальних цитокінів (ІЛ-1β, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-12, ІЛ-18, ФНП-α тощо), що, ймовірно, є одним із чинників ризику розвитку АГ та атеросклерозу [38, 231, 239].

Вільні жирні кислоти відіграють невід'ємну роль у розвитку системної гіперінсулінемії та розвитку периферичної ІР. Підвищення секреції інсуліну ПЗ обумовлено зростанням синтезу ЛПНЩ, що регулюється ферментом ліпопротеїдліпазою (ЛПЛ. Атерогенна модифікація ЛПНЩ полягає в окисленні ліпідів і апопротеїну-В, гідролізі фосфоліпідів та агрегації змінених ліпопротеїнових часточок. Вони зв'язуються з утвореним у печінці чи в атеросклеротичній бляшці С-реактивним протеїном (СРП), що через активацію ядерного фактора транскрипції (NF-kB) сприяє персистенції запалення. Мінімально окислені ЛПНЩ посилюють експресію молекул адгезії (ICAM, VCAM), PAI-1, макрофагального колоніестимулюючого фактора (M-CSF), тканинного фактора та ін. Надлишок більш окислених ЛПНЩ поглинають макрофаги, що надалі трансформуються в «пінисті» клітини. Інші макрофаги під впливом M-CSF продукують прозапальні цитокіни (ФНП-α, ІЛ-1 та ІЛ-6 тощо), що сприяє активації та міграції гладеньком'язових клітин до інтими, їх проліферації, а також деградації позаклітинного матриксу під впливом металопротеаз [13, 29, 66, 69, 70].

Вагома роль у розвитку зазначеної поєднаної патології належить оксидативному стресові [119, 158, 229, 243], який виникає в умовах надмірної ліпопероксидації на тлі зниженого антиоксидантного захисту і, як наслідок,

зумовлює нагромадження продуктів окисної деструкції макромолекул у слизовій оболонці шлунка (СОШ) [113, 224].

Під впливом H. pylori знижується рівень антиоксидантного потенціалу, збільшується ризик пошкодження ДНК вільними радикалами, підвищується утворення нітритів з подальшою продукцією мутагенних і канцерогенних N-нітрозосполук [75, 169, 187, 188, 224].

Враховуючи широкий спектр патофізіологічних механізмів, які лежать в основі поєднання ПВШ та ДПК, АГ та ЦД2, не втратила своєї актуальності і проблема порушення функціонального стану судинного ендотелію, який, як відомо, бере участь у регуляції судинного тонусу, гемостазу, імунної відповіді, міграції клітин крові в судинну стінку, синтезі факторів запалення та їх інгібіторів [9, 55, 67, 232, 235].

Відомо, що основним гуморальним чинником ендотелію, який відіграє провідну роль у регуляції тонусу судин є монооксид нітрогену (NO) - вторинний посередник нейромедіаторів та гормонів, що спричиняє вазодилятуючу дію [34, 114, 140, 228] та відіграє ключову роль в регуляції артеріального тиску. NO утворюється з амінокислоти L-аргініну за допомогою ферменту NO-синтази (NOS). При розщепленні NH_2-група перетворюється на NOH-групу за допомогою O_2 та НАДФ•Н, з якої вивільняється NO з подальшим утворенням L-цитруліну [34, 35, 49, 114, 140, 220]. Існує декілька ізоформ NOS (нейрональна (nNOS, NOS I), ендотеліальна (eNOS, NOS III), макрофагальна (iNOS, NOS II)), перші дві з яких залишаються відносно стабільними впродовж життя, а інша (iNOS) - змінюється під впливом екзогенних та ендогенних чинників (прозапальних цитокінів, гіпоксії тощо). NO швидко взаємодіє із тирозином, внаслідок чого утворюється нітротирозин [228, 243]. При АГ та ЦД2 спостерігається підвищення продукції супероксидного аніону, що свідчить про постійну швидку інактивацію NO та, як наслідок, про підвищення тонусу артеріол [35, 74, 77, 229]. Основною властивістю монооксиду нітрогену є інгібування проліферативної відповіді

гладком'язових клітин судинної стінки, блокування агрегації тромбоцитів, окислення ЛПНЩ, експресія молекул адгезії [35, 74, 83].

Перекисне окислення ліпідів (ПОЛ), поява ліпідних вільних радикалів, малонового альдегіду (МА) в крові і шлунковому вмісті є результатом оксидативного стресу (ОС), ініційоване непрямими механізмами, які пригнічують антиоксидантну здатність в крові і в стінці шлунка. Первинним продуктом є гідропероксиди ліпідів, які здатні ініціювати ПОЛ та утворювати продукти вторинного окислення: альдегіди, вуглеводні, кислоти, кетони і полімери [8].

Роль NO у розвитку ендотеліальної дисфункції, яка є однією із ключових ланок у патогенезі АГ та цукрового ЦД2, на сьогоднішній день є доведеною та безсумнівною [74, 235, 243, 260]. Проте NO виконує також невід'ємну роль біорегулятора і у шлунково-кишковому тракті (ШКТ): регулює шлункову секрецію та моторику, відіграє значну роль у захисті слизової оболонки шлунка від факторів агресії [50, 81]. Джерелом NO у ШКТ є епітеліальні клітини, судинний ендотелій, гладкі м'язи, тощо. При запальному процесі СОШ та ДПК підсилюються шлункова секреція та моторика, спостерігається гіперемія, що підтверджує зростання активності NO у залозистих клітинах та судинах. Зменшення активності NO в усіх структурних елементах шлунка у разі загоєння виразкового дефекту підтверджує припущення щодо його участі в процесі ульцерогенезу [81, 99].

В свою чергу, ЕТ-1 є потужним вазоконстрикторним пептидом, який регулює ангіогенез судин і, утворючись під дією багатьох чинників (адреналіну, вазопресину), секретується всередину судинної стінки, де розташовані специфічні рецептори [41, 49]. Він, як і NO, виконує роль біорегулятора травної системи, концентрація якого у плазмі крові підвищується при ушкодженні судини, що пов'язане зі збільшенням його вивільнення [30, 140, 228, 230].

Водночас порушення вуглеводного обміну теж можуть спричиняти ендотеліальну дисфункцію з виникненням дисбалансу продукції

вазодилатуючих та вазоконстрикторних речовин [90]. За цих умов підвищується проникність інтими судин, що, у свою чергу, призводить до інфільтрації субендотеліального шару клітинами крові (лімфоцитами та макрофагами), білками плазми (С-реактивний протеїн, сироватковий амілоїд А тощо), що неминуче призводить до зміни його функціональних властивостей. Ендотелій починає виробляти медіатори ушкодження судинної стінки, які ініціюють підвищення проникності інтими та клітинну інфільтрацію судинної стінки із подальшим формуванням атеросклеротичної бляшки [41].

Отже, ендотеліальна дисфункція є проявом метаболічних порушень, зокрема змін вуглеводного обміну, інсулінорезистентності, що є важливими чинниками ризику виникнення серцево-судинної патології [67, 232].

Відомо, що клітини ендотелію експресують специфічні трансмембранні протеїни - ендотеліальні імуноглобуліноподібні білки: міжклітинну молекулу адгезії-1 (ICAM-1), міжклітинну молекулу адгезії-2 (ICAM-2) та молекулу адгезії клітин судин-1 (VCAM-1). Вважають, що sVCAM-1 є маркером раннього атеросклерозу, відображає його важкість і тісно корелює з товщиною комплексу інтима-медіа каротидних артерій. Результати багатьох досліджень засвідчують підвищення рівня sVCAM-1 за атеросклеротичного ураження судин при АГ, ішемічній хворобі серця, ЦД 2, атеросклерозі церебральних та периферійних судин [98]

Доведено, що поява молекул адгезії відбувається у відповідь на розвиток дисфункції ендотелію на поверхні ендотеліальних клітин і макрофагів, активованих прозапальними цитокінами ФНП-α та інтерлейкіном-1β. Водночас вони беруть участь у лейкоцитарному роллінгу, адгезії і міграції в субендотеліальний простір. На тлі дисфункції ендотелію спостерігається зниження вазопротективної функції NO, підвищення експресії VCAM-1 та вмісту атерогенних ліпопротеїдів [98]. Ендотеліальні клітини, продукуючи вільні радикали, похідні кисню у формі супероксидних аніонів, окислюють

ЛПНЩ [41, 43] та посилюють експресію молекул адгезії на своїй поверхні, призводячи до моноцитарної інфільтрації субендотелію [49].

Тромбоцитоактивуючий чинник вважається ключовим медіатором запальної відповіді слизової оболонки шлунка [246]. Стимулюючи специфічну локальну Т- і В- клітинну відповідь та системну імунну реакцію у вигляді продукції антитіл, HP індукує локальну прозапальну реакцію цитокінів та інших медіаторів. Інтерлейкін-8 (ІЛ-8), який продукується епітеліальними клітинами шлунка, відіграє роль важливого місцевого медіатора, що підсилює міграцію та активацію нейтрофілів. Секреція ІЛ-8 регулюється ФНПα, а також експресованим VacA та CagA HP [29]. T.Tanigawa et al. [250] розглядають ФНПα як важливий медіатор, що стимулює нейтрофільну інфільтрацію слизової оболонки шлунка, а G.Q.Li et al. [184] зазначають підвищення експресії ФНПα та ІЛ-10 у слизовій оболонці шлунка при HP-інфекції. E. Maciorcowska et al. [191] вказують також на зростання концентрацій ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-8, ІЛ-10 у біоптатах слизової оболонки H. pylori інфікованих пацієнтів.

Вивчені зміни поліморфізмів генів ІЛ-1β, ФНП-α, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-12, ІЛ-18 свідчать про розвиток атрофії шлунку, гіпохлоргідрії і некардіального раку шлунку [57, 138, 165, 226].

Відомо, що ІЛ-18 є продуктом макрофагів, а ІЛ-12 - індуктором продукції IFN-γ з Т-, В- і NK клітин. В свою чергу, ІЛ-12 і ІЛ-18 впливають на Т-, В- та IFN-γ продукуючі клітини без залучення рецепторів Ag, проте, чутливість Th1 і Th2 під впливом ІЛ-18 різна. Попередня обробка Т-клітини та ІЛ-12 робить їх регуляторами ІЛ-18, який індукує проліферацію клітин IFN-γ. Клітини, які стимулюють ІЛ-12, мають високу спорідненість та підвищену експресію ІЛ-18r, що змінюють мРНК ІЛ-18r. Проте, коли Т-клітини, змінюючись на Th1 клітини, стимулюють анти-CD 3 і ІЛ-12, які знижують ІЛ-12-індуковану ІЛ-18r експресію мРНК. В подальшому, клітини Th1 підвищують виробництво IFN-γ у відповідь на зміни ІЛ-18, цим впливаючи на активацію макрофагів, кератиноцитів, епітеліальних клітин кишечника, остеобластів і клітин кори надниркових [117, 160, 179, 226].

Не виключно, є важливим і ФНП-α, що підсилює експресію молекул адгезії на поверхні ендотелію, активує макрофаги, нейтрофіли та зумовлює синтез білків гострої фази запалення. Високі концентрації даного показника є проявом гострих станів.

ІЛ-6 – єдиний прозапальний цитокін, що пригнічує продукцію ФНП-α. У мережі взаємних впливів цитокінів всі ефекти є стимулюючими, і лише ІЛ-6 пригнічує синтез ФНП-α, оскільки є кінцевим чинником формування запального процесу та цінним діагностичним критерієм при дисліпідемії, АГ і, не виключно, при ЦД 2.

Високий рівень ІЛ-8 свідчить про активацію не лише імунокомпетентних клітин (лімфоцитів і моноцитів), але й ендотеліоцитів, що супроводжується підвищенням рівня ЕТ-1 у плазмі крові. Довготривала гіперсекреція прозапальних цитокінів (ІЛ-6 та ІЛ-8) сприяє посиленню експресії адгезивних молекул, які потенціюють взаємодію лейкоцитів з ендотелієм і зумовлюють міграцію у вогнище запалення клітин крові (нейтрофілів, моноцитів, лімфоцитів, тромбоцитів). Міграція останніх сприяє запуску каскаду коагуляції на поверхні ендотелію.

Дисфункція ендотелію при атерогенезі призводить до зсуву фібринолітичної рівноваги в бік інгібіторів фібринолізу [17]. При цьому підвищується активність тканинного АПФ, збільшується утворення АІІ і деградація брадикініну. Ангіотензин ІІ викликає вазоконстрикцію, стимулює міграцію гладеньких міозитів, підвищує утворення ендотеліну-1 та є індуктором оксидантного стресу, опосередкованого ферментом НАД- та НАДФ-залежною оксидазою [17]. Крім того, ангіотензин ІІ стимулює окислення ЛПНЩ макрофагами, активує ядерний фактор транскрипції NF-κB, що призводить до проникнення моноцитів в інтиму [17, 114].

При ПВШ та ДПК із ЦД 2 спостерігається схильність до гіперкоагуляції, що проявляється підвищенням рівня фібриногену, активності АТ ІІІ, зниженням ХЗФ, підвищенням сумарної фібринолітичної активності (СФА), неферментативної фібринолітичної активності (НФА), ферментативної

фібринолітичної активності (ФФА), зниженням рівня XIII фактора [93]. Водночас порушуються морфофункціональні властивості еритроцитів, що супроводжується розвитком синдрому гіперкоагуляції і характеризується вкороченням часових характеристик згортання крові на тлі зниження СФА (за рахунок ФФА) та підвищення НФА (за рахунок наявності фібринолітичних властивостей у недоокиснених продуктів, які у великій кількості продукуються за наявності цукрового діабету), зниження активності антитромбіну III, XIII фактора, виснаження внутрішнього механізму фібринолізу, зменшення потенційної активності плазміногену. Однією з причин виникнення гіперкоагуляційних змін при зазначеній поєднаній патології вважається погіршення морфофункціональних властивостей еритроцитів, а підсилення неферментативного фібринолізу — одним із механізмів компенсації виявлених порушень [93].

Збільшення концентрації атерогенних ліпопротеїдів з великою молекулярною масою під впливом НР призводить до підвищення в'язкості плазми крові, загального периферичного судинного опору (ЗПСО) і підтримує високий рівень артеріального тиску (АТ) [29]. Іншими авторами [231] такий зв'язок заперечується. Вони звертають увагу на те, що атеросклероз є мультифакторіальним процесом, а НР - один із чинників ризику його виникнення незалежно від наявності ЦД, ДЛП, АГ.

Важливу роль у патогенезі даного захворювання відіграє інсулін, як мітогенний фактор, що підсилює проліферацію фібробластів і гладком'язових клітин судин за рахунок стимуляції тканинних факторів росту [44]. Інсулініндукуюча вазодилатація є повністю NO-залежна [90, 101, 102]. NO-радикали регулюють тонус судин, пригнічують адгезію гранулоцитів, агрегацію тромбоцитів і проліферацію лімфоцитів, впливають на транспорт глюкози в міокарді, здійснюють протипухлинну і мутагенну дію [44, 46, 256].

1.3. Характеристика схем лікування пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки та їх ефективність

Основною метою лікування ПВ шлунка та ДПК є усунення симптомів загострення захворювання (болю і диспептичних проявів), досягнення швидкого і повноцінного, без рецидивів, відновлення СОШ і ДПК шляхом зниження надлишкової кислотно-пептичної продукції, відновлення моторно-евакуаторної функції шлунка та ДПК, ерадикації H.pylori, підсилення резистентності СОШ і ДПК [28, 42, 84, 197, 200, 203, 278].

Водночас спостерігається недостатня ефективність ерадикаційної терапії у зв'язку зі здатністю H.pylori до мутацій та набуття резистентності до антибактеріальних засобів [145, 199, 201, 210, 225, 251]. Ерадикація H.pylori сприяє повній або частковій регенерації слизової оболонки гастродуоденальної зони [125, 132, 254]. Дані про фенотипічну та/або генотипічну резистентність H.pylori є найважливішим інструментом прогнозування ефективності антигелікобактерної терапії та вибору схеми ерадикації [127, 201, 209, 210]. Популяційний рівень антибіотикорезистентності H. pylori є основоположним для вибору схеми ерадикаційної терапії, що чітко відображено в консенсусі Маастрихт IV [36, 78].

Згідно з Маастрихтськими угодами запропоновані ефективні схеми лікування HP-асоційованих захворювань з використанням інгібіторів протонової помпи (ІПП) [11, 97], антибіотиків (кларитроміцин, амоксицилін, тетрациклін) та антибактеріальних засобів (метронідазол або фуразолідон) [20, 42, 96]. Своєчасне призначення цих препаратів дає змогу поліпшити якість життя пацієнтів та запобігти розвитку рецидивів і ускладнень виразкової хвороби [2, 26, 76, 91, 283].

Найпоширенішими ІПП при лікуванні кислотозалежних захворювань є омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, езомепразол (оптичний S-ізомер омепразолу). Їхня висока терапевтична ефективність обумовлена

здатністю блокувати добове продукування соляної кислоти на 80-90% [11, 79, 80, 97], що у 2–10 рази вища у порівняні з дією H_2-блокаторів [42], шляхом пригнічення Н+-К+-АТФази парієтальних клітин [125]. Рубцювання виразкового дефекту ДПК досягнуто до 70% випадків, з тривалістю у 4 тижні - 90-100% випадків, а частота рубцювання пептичної виразки шлунка становить відповідно 73% і 91%. [107]. Клінічна ефективність ІПП характеризується зменшенням та/або усунення клінічних проявів — печії, регургітації, епігастрального болю [120, 195].

Доведено, що при високій резистентності НР до метронідазолу до схем ерадикаційної терапії додають групу нітрофуранів (фуразолідон) [124, 139, 234, 259], ефективність застосування яких полягає у досягненні 78–81% ерадикації [278, 282] за низької резистентності НР (1–3 %) [121]. Тому використання групи нітрофуранів в антигелікобактерній терапії підвищить ефективність лікування. Вплив фуразолідону призводить до порушення клітинного дихання бактерій, циклу шляхом пригнічення деяких бактеріальних ферментів, проте мутація в генах porD і oorD призводить до резистентності H. pylori [78, 139, 201].

Одним із найбільш важливих елементів у схемах ерадикаційної терапії на сьогодні залишається амоксицилін [78, 120, 225, 281, 283], висока активність якого забезпечується поєднанням з пеніцилінзв’язуючими білками та порушенням синтезу мікробної стінки. Механізмом стійкості НР до амоксициліну є модифікація мішені — пеніцилінзв’язуючого протеїну внаслідок мутації Ser-414-ARG, рідше трапляються штами, що продукують бета-лактамази сімейства TEM-1 [127, 149, 199].

В свою чергу, тетрациклін пригнічує синтез білка шляхом зв’язування із s30 субодиницею РНК та чинить бактеріостатичний вплив на НР, проте, основною причиною резистентності до тетрациклінів є мутації в генах, що кодують 16S рРНК [210]. Резистентність H. pylori до тетрацикліну у світі перебуває на низькому рівні. Так, у Європі цей показник становить 1–2% [199, 278], в країнах Африки — 43,9 % [96].

Останнім часом привертають увагу фторхінолони, які зв'язуються із ДНК-гіразою HP, що призводить до порушення процесу топологічних переходів у молекулі бактеріальної ДНК. За даними досліджень доведено, що резистентність H. pylori до фторхінолонового ряду в Європі становить 14–24,1 % [127, 199], які пов'язані із змінами нуклеотидних послідовностей у гені gyrA (у позиції 87/91) [204, 251].

За даними європейських досліджень, при використані стандартної потрійної терапії I лінії, що включала інгібітор протонної помпи, доведена ефективність амоксициліну щодо ерадикації штамів HP до 87,8 %, та кларитроміцину - до 18,3 % [199]. При оцінці чутливості HP до метронідазолу та кларитроміцину ерадикація сягала 97 %, при резистентності до кларитроміцину - 50 %, до метронідазолу - 72,6 % [143]. За останніми даними резистентність до метронідазолу у порівняні із кларитроміцином трапляється в 4 рази частіше (26 % і 6,7 % відповідно), що пояснюється резистентністю до метронідазолу у 70 % мікроорганізмів [78, 210].

Відомо, що максимальний ефект кларитроміцину за наявності чутливих штамів становить 87,8% та при резистентних штамах - 18,3% [36, 73]. Наявність штамів HP, резистентних до метронідазолу, в Європі та США коливається від 20 до 40%. Механізм формування резистентності штамів H. pylori до метронідазолу повністю не вивчений, але виявлені зміни гена rdxA, проте точні мутації не встановлено [121].

Згідно з Європейським багатоцентровим дослідженням рівень антибіотикорезистентності (АР) HP до амоксициліну і тетрацикліну є низьким (1%) у порівняні з метронідазолом (34,9%). Однак, стійкість HP до кларитроміцину становить 17,5 %, а до левофлоксацину — 14,1 % [199].

De Francesco et al. у загальносвітовий популяції відзначають такі показники антибіотикорезистентності HP до основних препаратів, що застосовуються в схемах ерадикаційної терапії: кларитроміцин — 17,2 %, метронідазол — 26,7 %, амоксицилін — 11,2 %, тетрациклін — 5,9 %, левофлоксацин — 16,2 %. Полірезистентність H. Pylori становить 9,6 % [127].

На сьогодні відомі різні схеми ерадикаційної терапії інфекції HP, які відповідають вимогам медицини, що грунтується на доказах, і визначені Маастрихтським консенсусом у 1996 р. і його переглядами в 2000 р. (Маастрихт II), 2005 р. (Маастрихт III), 2010 р. (Маастрихт IV), 2015 р. (Маастрихт V) [20, 73, 84, 125, 237].

Відомо, що рекомендації Маастрихтської угоди у 1996 р. (Маастрихт-1) стали першими уніфікованими рекомендаціями з діагностики та лікування HP–інфекції. В основу антигелікобактерної терапії ввійшли інгібітори протонної помпи та два антибіотики з урахуванням резистентності мікроорганізмів. Тривалість терапії складала 7 днів [42]. До терапії першої лінії включені: інгібітор протонної помпи (або ранітидин вісмут цитрат) в стандартній дозі 2 рази на день + кларитроміцин 500 мг 2 рази на день + амоксицилін 1000 мг 2 рази на день або метронідазол 500 мг 2 рази на день.

При відсутності ефективності терапевтичної дії перед призначенням препаратів другої лінії рекомендувалося проведення ендоскопії, виділення чистої культури мікроорганізмів і визначення її чутливості до антибіотиків з подальшим використанням терапії другої лінії: інгібітор протонної помпи у стандартній дозі 2 рази на день + вісмуту субсаліцилат/субцитрат 120 мг 4 рази на день + метронідазол 500 мг 3 рази на день + тетрациклін 500 мг 4 рази на день. Квадротерапія призначається мінімум на 7 днів [145, 186, 190].

За результатами рандомізованого контрольованого багатоцентрового дослідження ерадикація інфекції H. pylori в групі, що одержувала метронідазол 1000 мг, амоксицилін 2000 мг і омепразол 40 мг на добу протягом 7 днів була досягнута в 30% випадків (довірчий інтервал для ймовірності 95% склав 17%-43%) [120].

Використовують також схеми потрійної терапії на основі препарату вісмуту, що має цитопротективний вплив на епітелій слизової оболонки, бактерицидний ефект, запобігає адгезії HP до поверхні епітелію, утворює комплекси-депозити на бактеріальній стінці та у периплазматичному просторі, пригнічує активність ферментів HP, зменшує життєздатність мікроорганізму.

Комбінацію потрійної терапії (ІПП + кларитроміцин + амоксицилін або метронідазол) з препаратом вісмуту розглядають як найпотужнішу антигелікобактерну схему [11, 76, 125]. Мультицентрове дослідження з вивчення НР показало доступність і ефективність такого підходу в Україні, в тому числі на прикладі схеми колоїдного вісмуту субцитрат + амоксицилін + фуразолідон.

Згідно з Маастрихт-2 (2000) до першої лінії терапії рекомендовано комбінацію ІПП, кларитроміцину й амоксициліну. Таке поєднання є більш доцільним, ніж комбінація ІПП, кларитроміцину й нітроімідазолів [151]. Для першої лінії використовували наступні схеми терапії: ІПП, кларитроміцин 500 мг. два рази на день, метронідазол 400мг два рази на день, амоксициклін 1000 мг два рази на день або ІПП, кларитроміцин 500 (250) мг два рази на день, метронідазол 500 мг два рази на день. Друга лінія: Вісмут субнітрат 100мг 4 р/д або вісмуту субсаліцилат 600 мг чотири рази на день, ІПП (омепразол 20мг два рази на день, лансопразол 30мг два рази на день, пантопразол 40 мг два рази на день, рабепразол 20 мг два рази на день, езомепразол 20 мг два рази на день), тетрациклін 500 мг 4 р/д [26, 28, 172, 173, 265].

У 2005 році в м. Флоренція (Італія) був затверджений наступний Європейський консенсус. Згідно з Маастрихт III лікування включало першу лінію — ІПП (два рази в день), амоксицилін 1 г два рази на день та кларитроміцин 500 мг два рази в день впродовж 10 днів. Декілька метааналізів продемонстрували, що 10-денна та 14-денна потрійна терапія давали більшу частоту ерадикації, ніж 7-денний курс лікування [145, 151, 265]. Однак, Маастрихтом III (2005) рекомендовано також застосовувати чотирикомпонентну схему як альтернативну терапію першої лінії [195]. Для лікування за цією схемою використовуються такі препарати: ІПП в стандартній дозі 2 рази на день, Де-нол (вісмуту трикалія дицитрат) 120 мг 4 рази на день, амоксицилін 1000 мг 2 рази в день кларитроміцин 500 мг 2 рази на день протягом 10 днів. З урахуванням зростання резистентності до

кларитроміцину чотирьохкомпонентна терапія в даний час займає лідируючі позиції.

У 2008 р. Європейською групою з вивчення H. pylori послідовна терапія була рекомендована в якості терапії першої лінії: 5 днів — ІПП амоксицилін 1000 мг 2 рази в день. потім 5 днів — ІПП кларитроміцин 500 мг 2 рази на день тинідазол 500 мг 2 рази на день [26, 161, 194, 218, 236, 259, 283]. Дослідження показують, що послідовна терапія веде до ерадикації в 90%, тобто перевершує ефективність стандартної потрійної терапії [259, 283]. Частота побічних ефектів і відсутність комплаєнса при цьому такі ж, як при потрійній терапії.

За відсутності успіху лікування використовують терапію другої лінії: інгібітор протонної помпи у стандартній дозі 2 рази на день + вісмуту субсаліцилат/субцитрат 120 мг 4 рази на день + метронідазол 500 мг 3 рази на день + тетрациклін 500 мг 4 рази на день. Квадротерапія призначається мінімум на 7 днів [145, 155, 173, 190, 248].

XXII конференція Європейської групи з вивчення H. pylori (EHSG), що пройшла в Порту (Португалія) у вересні 2009 р., рекомендувала в якості терапії третьої лінії схему ІПП (два рази в день), амоксицилін 1 г два рази на день і рифабутин 150 мг два рази на день протягом 10 днів [261]. Резистентність до рифабутину також можлива, і, оскільки він входить в терапію першої лінії туберкульозу, його використання повинно бути обмежено. Нещодавно виконано німецьке дослідження більш ніж у 100 пацієнтів з принаймні однією попередньою невдалою ерадикацією і резистентністю H. pylori до метронідазолу і кларитроміцину. У цих хворих потрійна терапія з эзомепразолом (40 мг), моксифлоксацином (400 мг) і рифабутином (300 мг 1 раз на день) впродовж 7 днів дозволила досягнути частоти ерадикації 77,7% [2, 26, 204, 261].

Відомо, що у 2010 р. було прийнято четверту Маастрихтську угоду (Маастрихтський консенсус IV), згідно з якою Національними рекомендаціями передбачається обов’язкова антигелікобактерна терапія пептичної виразки шлунка і/або ДПК з ускладненнями.

Рекомендовані схеми ерадикаційної терапії за Маастрихтом-4 (2010 р.) [36]: 1. Потрійна стандартна терапія передбачає призначення: ІПП + кларитроміцин + амоксицилін 7-14 днів; 2. Послідовна терапія передбачає призначення: ІПП + амоксицилін 5 днів, далі ІПП + кларитроміцин + метронідазол 5 днів; 3. Квадротерапія без препаратів вісмуту передбачає призначення: ІПП + амоксицилін + кларитроміцин + метронідазол 10 днів; 4. Квадротерапія на основі препаратів вісмуту передбачає призначення: ІПП+вісмуту трикалія дицитрат + тетрациклін + метронідазол 10 днів; 5. Потрійна терапія на основі левофлоксацину передбачає ризначення: ІПП + левофлоксацин + амоксицилін (10 днів) [71, 135, 161, 173, 186, 190, 237].

Пропонуються також такі схеми ерадикаційної потрійної терапії: 1. лансопразол per os 30 мг 2 рази в день, або омепразол per os 20 мг 2 рази в день, або пантопразол per os 40 мг 2 рази в день (вранці до їди і на ніч після 21^{00}), або рабепразол per os 20 мг 2 рази в день, або езомепразол per os 20 мг 2 рази в день + амоксицилін (або флемоксин-солютаб) по 500 мг 4 рази на день + кларитроміцин 500 мг 2 рази на день до їди. Курс 7 днів. Ерадикація H. pylori сягає 95 %. 2. Лансопразол per os 30 мг 2 рази в день, або омепразол per os 20 мг 2 рази в день, або пантопразол per os 40 мг 2 рази в день (вранці до їди і на ніч після 21^{00}), або рабепразол per os 20 мг 2 рази в день, або езомепразол per os 20 мг 2 рази в день + кларитроміцин 500 мг 2 рази на день до їди + метронідазолу per os 500 мг 2 рази на день після їди, або тінідазол per os 500 мг 2 рази в день після їди. Курс 7 днів. Ерадикація H. pylori 95-97%.

При неефективності призначається квадротерапія: пантопразол (або лансопразол 30 мг, або рабепразол 20 мг, або езомепразол 20 мг, або омепразол 20 мг) 40 мг 2 рази на добу (ранком до сніданку і на ніч після 21^{00}) + тетрациклін 500 мг 4 рази на день після їди + де-нол (колоїдний субцитрат вісмуту) по 120 мг 3 рази за 30 хв до їди і 4-й раз через 2 години після вечері, перед сном + метронідазол 500 мг 3-4 рази на день після їди. Ефективність ерадикації H. pylori становить до 95 % [190, 193, 242, 248, 278].

Відомі альтернативні схеми лікування, які застосовуються за неефективності лікування I і II ліній: ІПП + амоксицилін у великих дозах (3 г/добу) протягом 10-14 днів; ІПП + амоксицилін + рифабутин (або левофлоксацин) протягом 7-10 днів; ІПП + вісмут + тетрациклін + фуразолідон протягом 7 днів [124, 209, 261, 278, 282].

У 2015 році у Флоренції був обговорений «Маастрихт-5», основним постулатом якого є правильний вибір схем ерадикаційної терапії з урахуванням резистентності HP до кларитроміцину, метронідазолу та фторхінолонів. Рекомендовано при високій резистентності HP (15% і більше) починати ерадикаційну терапію з квадротерапії без кларитроміцину, а при її неефективності використати у схемі лікування левофлоксацин; збільшити тривалість послідовної та стандартної терапії до 14 днів з використанням подвійної дози ІПП та призначати чотирьохкомпонентну схему лікування, що не містить препарат вісмуту, з одночасним використанням 14-денної терапії ІПП, амоксиціліном, кларитроміцином і нітроімідазолом (є терапією вибору в подоланні антибіотикорезистентності) [84].

Відомо, що вплив гіперпродукції хлоистоводневої кислоти, пепсину, дуоденогастрального рефлексу та інфекції H.pylori чинять безпосередню дію на секреторну й моторну функцію шлунка із порушенням мікрофлори кишечнику що створює сприятливі умови для розвитку патогенної мікрофлори [185, 215, 276]. Поєднання ЦД 2, АГ та H.pylori-асоційованої ПВШ та ДПК призводить до підсилення дисбіотичних порушень кишечника [39].

Додатковим компонентом при ерадикаційній терапії є пробіотики, роль яких полягає у стабілізації бар'єрної функції шлунка та зменшенні запалення слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки [116, 155, 159, 183, 189]. Рекомендують S. Boulardii включати до схем ерадикаційної терапії, однак, Lactobacilli і Bifidobacterium виділяють бактеріоцини, пригнічують ріст HP, зменшують адгезію до епітеліоцитів шлунка шляхом інактивації NFκB та нормалізації імунних змін, підвищуючи ерадикаційні властивості до 82,26%

[11, 96, 219, 266, 269, 279]. Деякі пробіотичні штами, такі як лактобацили та біфідобактерії, можуть ефективно продукувати SCFA, CLA, GABA та інгібіторні пептиди АПФ, які показали потенційні гіпотензивні ефекти. Саме вплив двох сенсорних рецепторів на SCFA (Olfr78 та GPR41) беруть участь у регуляції АТ. Відомо. що лактобактерії та їх метаболіти можуть знижувати АТ шляхом зміни вегетативної нейротрансмісії через центральні гістамінергічні нерви супрахізамічне ядро. Крім того, відмічалось зниження концентрації фібриногену, холестерину, ЛПНЩ, лептину, ІЛ-6, та F2-ізопростанів, які служать біохімічними маркерами для пероксидації ліпідів та окислювального стресу. Молочнокислі бактерії здатні метаболізувати складний білок молока та призводять до вивільнення коротких біологічно активних пептидів, які мають інгібіторну активність АПФ, тим самим сприяючи модуляції гіпертонії. Одночасно відбувається включення холестерину в клітинні мембрани. Виявлено, що холестерин поглинає *Lactobacillus acidophilus* ATCC 43121. Видалення холестерину також може бути пов'язане зі здатністю *L. Acidophilus* ATCC 43121 залучати холестерин у клітинні мембрани під час росту. Крім того, існують відмінності у схемах розподілу жирних кислот для клітин, вирощених з або без холестерину. Автори встановили, що нижча кількість загальної кількості насичених жирних кислот та більша кількість загальних ненасичених жирних кислот виділяється з клітин, вирощених у середовищі, що містить холестерин, порівняно з тими, які вирощувалися в середовищі без холестерину. Це було пов'язано із включенням холестерину в мембрану, а не із його синтезом у клітинах, оскільки молочнокислі бактерії, що живуть в умовах насичення жиром, можуть втратити здатність синтезувати ліпіди або жирні кислоти. Холестерин, який входить в бактеріальні клітини під час росту в тонкому кишечнику, менше залучається в ентерогепатичну циркуляцію, що може призвести до зниження рівня холестерину в сироватці крові людини [108, 276]. Великий метаналіз стандартної потрійної терапії з пробіотиками показав не лише збільшення частоти ерадикації, але і значне скорочення

побічних ефектів (частоти діареї, здуття живота, порушення смаку тощо) [208, 219, 277, 281].

Резюме. За даними літератури, деякі ланки патогенезу пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2 залишаються досі не з'ясованими.

Однак, поза увагою не залишається роль генів cagA та vacA Helicobacter pylori, які є однією із причин розвитку артеріальної гіпертензії та цукрового діабету типу 2. Зв'язок CagA та VacA H.pylori і рецепторів епітеліальних клітин призводить до розвитку імунної відповіді з активацією прозапальних та протизапальних цитокінів [51, 111, 117, 138, 165, 226]. Одночасно, внаслідок активації процесів пероксидного окиснення ліпідів [119, 169, 224, 229, 232], розвитку метаболічної інтоксикації [55, 101] та ендотеліальної дисфункції [158, 235, 243] виникає порушення системи гемостазу [93]. Безпосередній вплив H. pylori та його штамів на епітелій із здатністю модифікувати ліпідний профіль крові [177, 178], стимулює розвиток прозапальних цитокінів (ІЛ-1β, ІЛ-2, ІЛ-6, ФНП-α тощо) [38] з розвитком системного запального процесу [70], незалежно від наявності цукрового діабету типу 2, дисліпопротеїнемії, артеріальної гіпертензії [179]. В свою чергу, оксидативно модифіковані ліпопротеїни низької щільності посилюють експресію молекул адгезії (ICAM, VCAM), PAI-1, макрофагального колонієстимулюючого фактора (M-CSF), тканинного фактора та ін. Дисбаланс оксидантно-антиоксидантної системи [229, 232], який є проявом впливу H. pylori та його штамів на ендотелій та епітелій, призводить до розвитку змін мікроциркуляції слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки, системи гемостазу крові [93, 160, 233, 189, 238], дисбалансу продукції вазодилатуючих та вазоконстрикторних речовин [34, 87, 98, 115, 235], що підвищує тонус артеріол, збільшує проникність інтими судини та сприяє клітинній інфільтрації судинної стінки, яка є однією із патогенетичних ланок формування атеросклеротичної бляшки [41, 102, 147, 230, 231].

Водночас вплив гену vacA H.pylori на підшлункову залозу призводить до пригнічення її зовнішньо-секреторної функції (пригнічує синтез і вивільнення соматостатину з D-клітин шлунка), і, як наслідок, призводить до підсилення синтезу та виділення гастрину [21, 198, 211, 217] із зменшенням антральної щільності D-клітин, яка повертається до нормального стану після ерадикації [198].

З огляду на високу поширеність захворювання, ускладнений перебіг та можливість виникнення рецидивів пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні із артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 є важливою медико-соціальною проблемою [19].

Досягнення медицини за останні десятиліття дають можливість впровадження в практику нових класів лікарських засобів, що змінили стратегію лікування пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки з урахуванням наявності супутньої патології та токсигенності штамів H. pylori і сприяють покращенню якості життя хворого. Однак, розвиток резистентності до антигелікобактерних засобів та поява побічних реакцій ускладнює ефективність лікарської терапії. Враховуючи поєднання пептичної виразки шлунка і дванадцятипалої кишки, артеріальної гіпертензії, цукрового діабету типу 2 та антибіотикорезистентність Helicobacter pylori, дана проблема є поштовхом до вдосконаленого індивідуального лікування таких пацієнтів. Тому нашим завданням було вивчити клінічно-патогенетичні особливості перебігу НР-асоційованої пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2 з урахування наявності токсигенних (cagA, vacA) штамів Helicobacter pylori та на підставі отриманих нових наукових даних підвищити ефективність ерадикаційної терапії шляхом включення до різних схем протигелікобактерної терапії комбінованого пробіотика.

Матеріали розділу висвітлені в опублікованих працях:

1. Іващук ОІ, Федів ОІ, Сіцінська ІО, Вівсяник ВВ. Різноманітність

схем лікування пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2. Biodiversity after the Chernobyl Accident. The scientific proceedings ot the International network AgrobioNet. Slovak University of Agriculture in Nitra, Slovak Republic. 2016;II:99-103.

РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика обстежених хворих

У результаті скринінгу в дослідження були залучені 120 хворих на HP-асоційовану ПВШ та ДПК віком від 18 до 75 років (у середньому 48,81±1,42), у т.ч. 67 пацієнтів із супутніми артеріальною гіпертензією (АГ) та цукровим діабетом типу 2 (ЦД2). Серед хворих чоловіків було 70 (58,3%), жінок – 50 (41,7%). Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб (ПЗО) (чоловіків - 22, жінок - 8) в яких на момент обстеження гострих та хронічних захворювань не виявлено. Нами також було відібрано 24 пацієнти з хронічним неатрофічним гастритом (ХНАГ), асоційованим з HP, у т.ч. 11 хворих із супутніми АГ та ЦД2 (чоловіків – 12 (50%), жінок -12 (50%)).

Усі пацієнти знаходились на стаціонарному лікуванні в гастроентерологічному відділенні ОКУ «Чернівецька обласна клінічна лікарня» та Чернівецькому обласному ендокринологічному центрі у 2013-2016 р.р.

Наявність ПВШ та ДПК верифікували на підставі клінічної картини, даних анамнезу, об'єктивних методів огляду хворого, результатів ендоскопічного та морфологічного досліджень СОШ та ДПК.

Для оцінки скарг хворих і результатів об'єктивного обстеження ми застосовували показник середнього ступеня тяжкості (ССТ). Для обчислення цього показника спочатку оцінювали інтенсивність болю та інших проявів поєднаної патології згідно зі шкалою: 0 балів — скарги відсутні; 1 бал — скарги мінімальні; 2 бали — скарги помірні; 3 бали — скарги виражені або дуже виражені. Після цього за формулою 2.1 розраховували ССТ:

$$\text{ССТ} = \frac{a+2b+3c}{a+b+c+d} \quad (2.1)$$

де ССТ - середній ступінь тяжкості клінічних проявів; a - кількість хворих із вираженістю ознаки 1 бал; b - кількість хворих із вираженістю ознаки

2 бали; *c* - кількість хворих із вираженістю ознаки 3 бали; *d* - кількість хворих із відсутністю ознаки.

Визначення стадії та ступеня артеріальної гіпертензії (АГ) проведене згідно з критеріями, рекомендованими у 2013 році Європейським товариством гіпертензії (ESH) / Європейським товариством кардіологів (ESC). Діагноз ЦД 2 встановлювали за стандартами ВООЗ 2006/2011 (HbA1c> 6,5 %, глюкоза плазми натще ≥ 7,0 ммоль/л, постпрандіальна глікемія через 2 години ≥ 11,0 ммоль/л).

Діагностика проводилась у відповідності з Національними рекомендаціями Уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги пацієнтам з ПВШ та ДПК у дорослих, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України № 613 МОЗ України від 03.09.2014 р.; Уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги пацієнтам з АГ, затвердженого наказом МОЗ України № 384, від 24.05.2012 та рекомендацій Європейського товариства гіпертензії (European Society of Hypertension — ESH) та Європейського товариства кардіології (European Society of Cardiology — ESC) (2013 р.); Уніфікованого протоколу «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу» Наказ МОЗ України № 1118 від 21.12.2012.

Критерії включення в дослідження: пацієнти чоловічої та жіночої статі у віці більше 18 років з верифікованою пептичною виразкою шлунка та ДПК, асоційованою з токсигенними (cagA, vacA) штамами H.pylori, у тому числі поєднаною з артеріальною гіпертензією I-II ступеня, I-II стадії, ЦД 2 легкого та середнього ступеня тяжкості, субкомпенсованого та компенсованого.

У дослідження не залучали пацієнтів віком до 18 років і старших за 75 років з HP–негативною та ускладненою (перфорація, пенетрація, кровотеча та ін.) ПВ шлунка та ДПК, АГ III стадії, інсулінозалежним ЦД, ЦД 2 важкого ступеня в стадії декомпенсації, захворюваннями сполучної тканини, гострою

серцевою недостатністю, гострим коронарним синдромом, порушеннями мозкового кровообігу, а також з наявністю важкої супутньої патології: онкологічних захворювань будь-якої локалізації, психічних захворювань, хронічної серцевої недостатності II-IV класів за NYHA, дихальної недостатності II-III ступеня, хронічної печінкової та ниркової недостатності; жінок у стані вагітності та лактації, за відмови участі пацієнта у дослідженні, непереносимості препаратів, що застосовувались.

Розподіл хворих за віком і статтю наведений у табл. 2.1. Серед обстежених пацієнтів переважали особи віком 40-49 років (40/144) та 50-59 років (60/144), частка чоловіків склала 56,94% (82/144), а жінок – 43,06% (62/144). Встановлено, що частота виявлення ПВШ та ДПК становила 36,81% (53/144), а ПВШ та ДПК у поєднанні з АГ і ЦД2 – 46,52% (67/144) (табл. 2.2).

Слід зазначити, що у всіх хворих на ПВШ та ДПК на тлі АГ і ЦД2 спостерігалося підвищення АТ вище САТ >140 мм.рт.ст., ДАТ > 90 мм.рт.ст., глікемія < 8 ммоль/л., добова глюкозурія < 20г/л.

У хворих на ПВШ АГ I стадії виявлено у 11 хворих (52,38%), АГ II стадії– у 23 хворих (58,79%), ЦД 2 легкого ступеня тяжкості – у 6 хворих (46,15%), ЦД 2 середнього ступеня тяжкості – у 28 хворих (59,57%), ЦД 2 у стадії компенсації – у 11 хворих (50%), ЦД 2 у фазі субкомпенсації– у 23 хворих (60,53%).

Водночас у хворих на ПВ ДПК у поєднанні з АГ і ЦД 2 I стадію АГ виявлено у 10 хворих (47,62%), II стадію АГ – у 16 хворих (41,03%), ЦД2 легкого ступеня тяжкості– у 7 хворих (53,85%), ЦД 2 середнього ступеня тяжкості – у 19 хворих (40,43%), ЦД 2 компенсований – у 11 хворих (50%), ЦД2 субкомпенсований – у 15 хворих (39,47%).

Розподіл хворих на ПВШ залежно від локалізації виразки наведено на рис. 2.1. Найбільш частим було ураження антрального відділу шлунка - у 18 хворих (54,54%), менш частим – ураження нижньої третини тіла шлунка – у 6 хворих (18,18%), ураження кута шлунка – у 5 хворих (15,15%), ураження препілоричного відділу шлунка – у 4 хворих (12,12%).

При обстеженні хворих на ПВШ у поєднанні з АГ і ЦД 2 спостерігалася аналогічна ситуація (рис. 2.2). Найчастіше траплялися ураження антрального відділу шлунка – у 20 хворих (51,28%), рідше – ураження нижньої третини шлунка – у 8 пацієнтів (20,51%), препілоричного відділу шлунка – у 7 хворих (17,95%) кута шлунка – у 4 пацієнтів (10,26%).

Таблиця 2.1

Розподіл обстежених пацієнтів за віком та статтю (n;%)

Вік	Група обстежених хворих							
	ПВШ та ДПК (n=53)		ПВШ та ДПК у поєднанні з АГ і ЦД2 (n=67)		ХНАГ (n=13)		ХНАГ у поєднанні з АГ і ЦД2 (n=11)	
	Чоловіки n, %	Жінки n, %	Чоловіки n, %	Жінки n, %	Чоловіки n, %	Жінки n, %	Чоловіки n, %	Жінки n, %
18-29 (n=7)	3 (75%)	1 (25%)	1 (100%)	-	1 (50%)	1 (50%)	-	-
30-39 (n= 28)	7 (77,78%)	2 (22,22%)	9 (60%)	6 (40%)	1 (50%)	1 (50%)	2 (100%)	-
40-49 (n=40)	5 (41,47%)	7 (58,33%)	11 (47,83%)	12 (52,17%)	2 (66,67%)	1 (33,33%)	1 (50%)	1 (50%)
50-59 (n=60)	14 (56%)	11 (44%)	9 (39,13%)	14 (60,87%)	3 (60%0	2 (40%)	3 (42,86%)	4 (57,14%)
60-69 (n=9)	2 (66,67%)	1 (33,33%)	3 (60%)	2 (40%)	-	1 (100%)	-	-
Всього	31 (58,49%)	22 (41,51%)	33 (49,25%)	34 (50,75%)	7 (53,85%)	6 (46,15%)	6 (54,55%)	5 (45,45%)

Таблиця 2.2

Частота виявлення ПВШ та ДПК серед пацієнтів з АГ і ЦД2 (%)

Хворі	Група обстежених хворих					
	Пептична виразка шлунка		Пептична виразка дванадцятипалої кишки		Хронічний неатрофічний гастрит	
	n	%	n	%	n	%
З АГ та ЦД2	39	54,17	28	58,33	11	45,83
Без АГ і ЦД 2	33	45,83	20	41,67	13	54.17
Всього	72	100	48	100	24	100

Примітка: n – кількість хворих; % - відсоток пацієнтів від загальної кількості пацієнтів у даній групі.

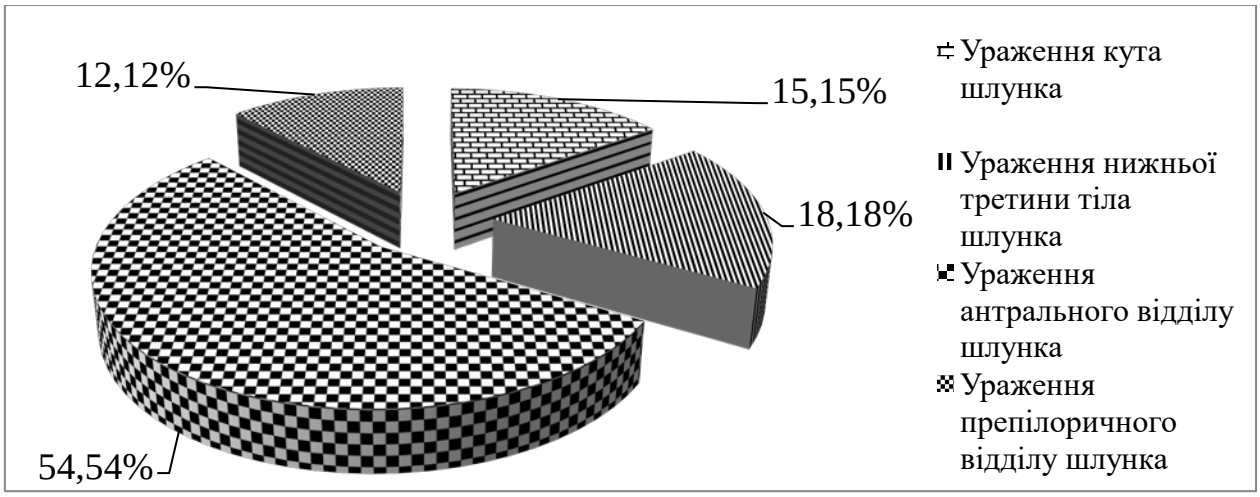

Рис. 2.1. Розподіл хворих на пептичну виразку шлунка залежно від локалізації виразкового дефекту, %

Розподіл хворих на ПВ залежно від розмірів виразкового дефекту наведено у табл. 2.3.

У хворих на ПВШ виразка малого розміру спостерігалася у 18 хворих (54,5%), середнього розміру – у 13 пацієнтів (39,4%), великого розміру – у 2 обстежених осіб (6,1%).

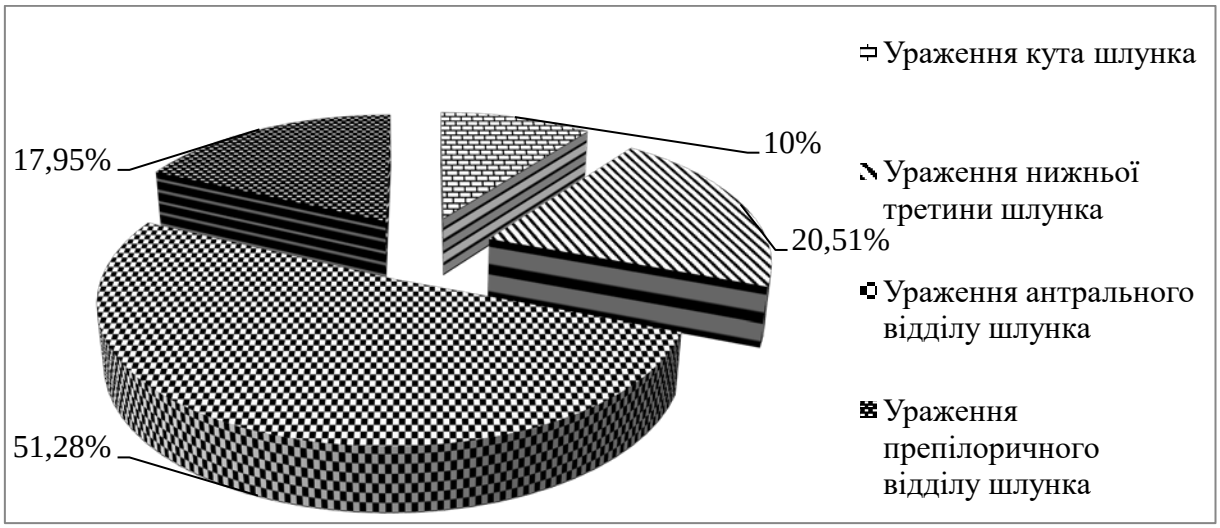

Рис. 2.2. Дані про розподіл хворих пептичної виразки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 залежно від локалізації виразкового дефекту, %.

Таблиця 2.3

Розподіл хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки залежно від розмірів виразки, наявності артеріальної гіпертензії і цукрового діабету типу 2 (кількість осіб)

Захворювання	Розміри виразки		
	Мала виразка	Середня виразка	Велика виразка
Пептична виразка шлунка	18 (54,5%)	13 (38,4%)	2 (6,1%)
Пептична виразка дванадцятипалої кишки	8 (40%)	10 (50%)	2 (10%)
Пептична виразка шлунка у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2	14 (35,9%)	20 (51,3%)	5 (12,8%)
Пептична виразка дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2	10 (35,7%)	15 (53,6%)	3 (10,7%)

У хворих на ПВ ДПК виразка малого розміру траплялася у 8 пацієнтів (40%), середнього розміру – у 10 хворих (50%), великого розміру – у 2 пацієнтів (10%).

При поєднанні ПВШ із АГ і ЦД 2 виразка малого розміру спостерігалась у 14 хворих (35,9%), середнього розміру – у 20 хворих (51,3%), великого розміру – у 5 хворих (12,8%).

У хворих на ПВ ДПК із АГ і ЦД 2 виразка малого розміру траплялась у 10 хворих (35,7%), середнього розміру – у 15 пацієнтів (53,6%), великого розміру – у 3 хворих (10,7%).

Серед всіх обстежених хворих за тривалістю захворювання (рис. 2.3) трапляється дана патологія з тривалістю до 5 років у 70 хворих (58,33%), вперше виявлена – у 32 хворих (26,67%), тривалістю 5-10 років – у 14 хворих (11,67%), тривалістю більше 10 років – у 4 хворих (3,33%).

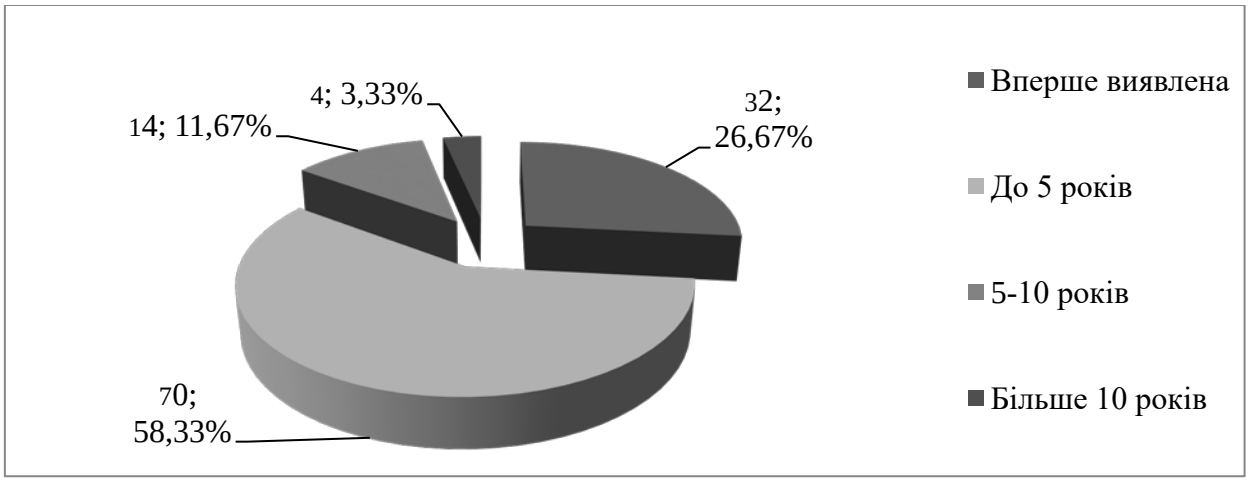

Рис. 2.3. Розподіл тривалості захворювання у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2, %.

У табл. 2.4 наведені дані про тривалість перебігу захворювання в різних групах хворих. Зокрема, у хворих на ПВШ спостерігається часте виявлення виразок з тривалістю до 5 років у 19 хворих (57,6%) та вперше виявлених - у 7 хворих (21,2%). ПВ ДПК у 8 хворих (40%) була виявлена вперше, у 10 хворих (50%) тривалість перебігу складала 5 років, у 1 (5%) пацієнта хвороба тривала 5-10 років та у 1 (5%) пацієнта - більше 10 років.

Таблиця 2.4

Розподіл хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 залежно від тривалості перебігу захворювання, %

Кількість хворих	Тривалість перебігу			
	Вперше виявлена	До 5 років	5 – 10 років	Більше 10 років
ПВШ (n= 33)	7 (21,2%)	19 (57,6%)	6 (18,2%)	1 (3%)
ПВ ДПК (n= 20)	8 (40%)	10 (50%)	1 (5%)	1 (5%)
ПВШ із АГ і ЦД2 (n= 39)	10 (25,7%)	24 (61,5%)	3 (7,7%)	2 (5,1%)
ПВ ДПК із АГ і ЦД2 (n= 28)	7 (25%)	17 (60,7%)	4 (14,3%)	-
Всього	32	70	14	4

У хворих на ПВШ та ДПК у поєднанні з АГ і ЦД 2 частіше траплялися виразки з тривалістю до 5 років – у 24 хворих (61,5%) та у 17 пацієнтів (60,7%) відповідно. Водночас найменше виявлено виразок з тривалістю більше 10 років на ПВШ із АГ і ЦД2 у 2 хворих (5,13%), а у хворих на ПВ ДПК із АГ і ЦД2 виразки тривалістю більше 10 років не траплялись.

Оцінюючи поширеність ПВШ та ДПК із АГ і ЦД2, слід відзначити, що найчастіше траплялась виразка вперше виявлена та тривалістю до 5 років. (рис. 2.4)

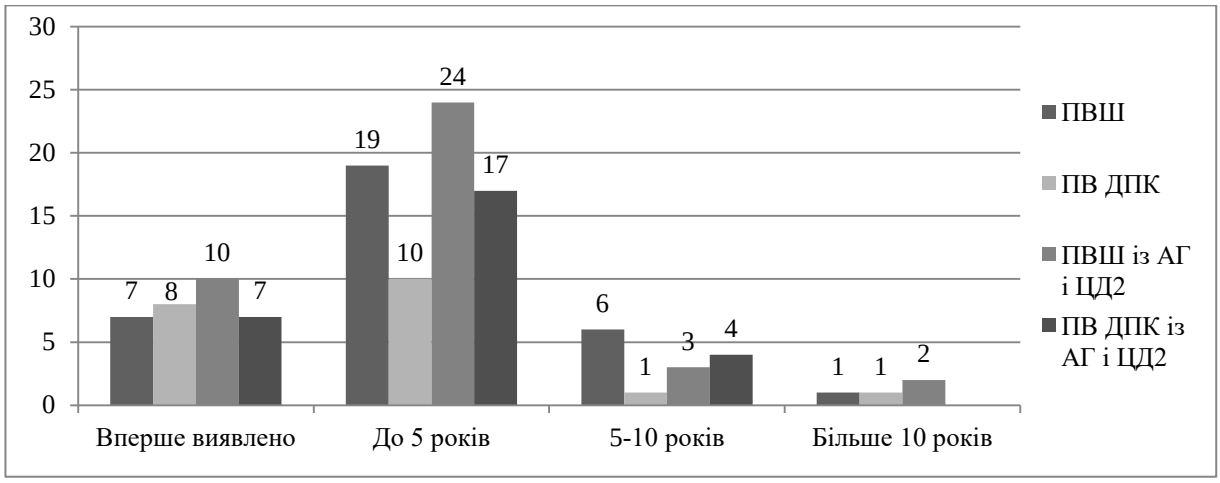

Рис. 2.4. Частота тривалості захворювання у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2, кількість осіб.

2.2 Дизайн дослідження та методи обстеження, що використовувалися в ньому

Обстеження хворих проводилося під час загострення захворювання та через 4 тижні після завершення протигелікобактерної терапії. Пацієнтам поряд із опитуванням та збором анамнезу захворювання, фізичними методами обстеження проводилися сучасні високоінформативні загальноприйняті клінічні, лабораторні та інструментальні методи дослідження. При цьому досліджувалися гістологічні та гістохімічні особливості СОШ та ДПК, наявність H.pylori та його токсигенних штамів, оксидантно-протиоксидантний гомеостаз, вміст деяких цитокінів у сироватці крові, функціональний стан ендотелію, стан системи гемостазу, протеолітична активність плазми крові, морфо-функціональні властивості еритроцитів. Дані дослідження проводилися у лабораторіях кафедр внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, медичної біології та генетики, патологічної анатомії ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», ОКУ «Чернівецька обласна клінічна лікарня та у німецько-українській лабораторії «Букінтермед».

Дизайн дослідження складався з 4 етапів. Завданням першого етапу було вивчення поширеності токсигенних (cagA+, vacA+) штамів HP, для чого, відповідно до критеріїв включення, відібрано 144 пацієнти, які надали згоду на участь у дослідженні і були розподілені на групи: група I – 13 хворих на хронічний неатрофічний гастрит (ХНАГ), асоційований з HP, без ознак АГ та ЦД2, група II – 11 хворих на ХНАГ, асоційований з HP, у поєднанні з АГ та ЦД2, група III – 53 хворих на ПВ шлунка (n=33) та ДПК (n=20) без ознак АГ та ЦД2, група IV – 67 хворих на ПВ шлунка (n=39) та ДПК (n=28) у поєднанні з АГ та ЦД2.

Для верифікації діагнозу ХНАГ, ПВ шлунка та ДПК проводили фіброгастродуоденоскопію за допомогою апарата «GIF Q-40» компанії «Olympus» (Японія) з прицільною біопсією згідно із загальноприйнятою

методикою. Характеристика ендоскопічних змін слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки здійснювалася із застосуванням мінімальної стандартної термінології. Запальні та атрофічні зміни СО оцінювали за ступенями: 0 – відсутність ознак, 1 – мінімальний ступінь, 2 – помірний і 3 – виражений.

Діагностика НР проводилася за допомогою швидкого уреазного тесту з біопсійним матеріалом, постановки полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з біоптатом та уреазного дихального тесту із використанням тест-системи «Хелік» з індикаторними трубками («АМА», Росія). ДНК Helicobacter pylori виділяли з біоптатів СО з антрального відділу шлунка із використанням спеціальних наборів для виділення ДНК (“Літех”.Ю Росія). Гени cagA і vacA Helicobacter pylori у біоптатах визначали за допомогою наборів реагентів «Хелікопол» (“Літех”, Росія). Інтенсивність сигналу у гелі визначали за допомогою таких критеріїв: слабкий сигнал (+), помірний сигнал (++), сильний сигнал (+++). В розробку брали результати із слабким, помірним та сильним сигналом. Оцінку виявлення генів H.pylori cagA та vacA і їх алелей проводили згідно з інструкцією, а саме наявність фрагмента ДНК гена cagA 404 п.н. світлового фільтра та vacA (алелі s1+s2, m1, m2) на 259 п.н. +286 п.н., 290 п.н. та 352 п.н. відповідно (рис. 2.3).

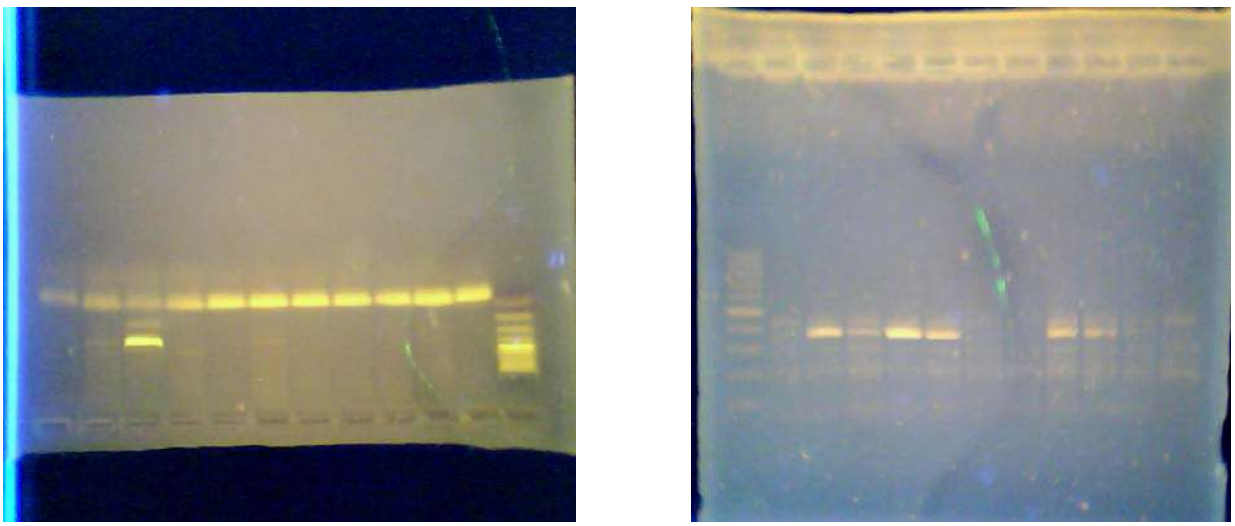

Рис. 2.5. ДНК – зображення генів cagA та vacA H.pylori у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2.

Рівень глікемії досліджували глюкозооксидазним методом із використанням стандартних наборів реактивів виробництва НПП "Филісит діагностика" (Україна). Глікозильований гемоглобін (HbA1c) визначали за допомогою фотоколориметричного методу з використанням набору реактивів фірми «СпайнЛаб» (Харків, Україна).

Для оцінки якості життя (ЯЖ) використали опитувач оцінки статусу здоров'я, схвалений ВООЗ, "Rand Corporation's Medical Outcomes Study (MOS), Short-Form (SF-36) Health Survey" [100]. Оцінювали шкали фізичної активності – Physical Functioning (PF); фізично-рольової активності – Role-Physical (RP); больову шкалу – Bodily Pain (BP); соціальну активність – Social Functioning (SF); психічне здоров'я – Mental Health (MH); емоційно-рольову активність – Role-Emotional (RE); життєздатність – Vitality (VT); загальний стан здоров'я – General Health (GH); стан здоров'я порівняно до минулого року – Compared Health in general to one year ago (CGH). Результати дослідження отримали у балах за двома категоріями: фізичне та психічне здоров'я по 8- ми шкалам. Кожна шкала коливається в межах від 1 до 100, де 100- показник повного здоров'я.

Другий етап полягав у дослідженні гістологічних та гістохімічних змін слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки під впливом токсигенних штамів (cagA+, vacA+) HP у пацієнтів груп III і IV. Для цього отримані біоптати досліджували за допомогою забарвлення гематоксиліном та еозином (для описової характеристики мікроскопічних змін), азур-II-еозином (для визначення HP – подібних мікроорганізмів та для діагностики апоптотичних тілець), PAS-реакції (для оцінки слизопродукуючих властивостей різних епітеліальних клітин СОШ) (F.ºVenerucci, 2016), проводили гістохімічну методику визначення ОМБ (І.С.ºДавиденко, 2013). Морфометрію СОШ та ДПК проводили за допомогою програми ImageJ (Т.ºFerreira, 2012). На цьому етапі з дослідження були вилучені 12 хворих на ПВ шлунка і ДПК, у т.ч. 7 пацієнтів із наявними АГ та ЦД 2, у яких був виявлений cagA-/vacA- генотип HP.

Третій етап дослідження полягав у з'ясуванні патогенетичних особливостей перебігу ПВ шлунка та ДПК, асоційованої з токсигенними штамами (cagA+, vacA+) Helicobacter pylori, у тому числі за її поєднання з АГ і ЦД 2. Для цього обстежено 28 хворих на ПВШ та ДПК за наявністю генів cagA+vacA+ (група IIIА), 20 хворих на ПВШ та ДПК за наявністю генів cagA+ або vacA+ (група IIIБ), 22 хворих на ПВШ та ДПК за наявністю генів cagA+vacA+ у поєднанні з АГ і ЦД2 (група IVА), 38 хворих на ПВШ та ДПК за наявністю генів cagA+ або vacA+ у поєднанні з АГ і ЦД2 (група IVБ) та 30 ПЗО (група V).

Для проведення біохімічних досліджень у хворих брали кров з ліктьової вени вранці натще, після 12-15 годинного голодування. В якості стабілізатора крові використовували 3,8% розчин цитрату натрію.

При цьому шляхом проведення імуноферментного аналізу на аналізаторі RT-2100 C («Ray to Electronics Inc., Китай) досліджували вміст у сироватці крові ІЛ-6 – з використанням наборів реактивів «Цитокін» (Санкт-Петербург, Росія), ІЛ-10, ІЛ-12 р70, ІЛ-18, ЕТ-1, sVCAM-1 - з використанням наборів реактивів фірми «Bender MedSystems GmbH» (Австрія). Вміст у плазмі крові стабільних метаболітів монооксиду нітрогену – NO (нітритів, нітратів) визначали за методикою L.S. Green et al. (1982). Оцінювали також кількість десквамованих ендотеліальних клітин в крові (Н.Н. Петрищева та ін. 2001).

Досліджували вміст малонового альдегіду в плазмі крові (МАпл) та еритроцитах (МАер) – за Ю.А. Владимировим, А.І. Арчаковим [14], рівень глутатіону відновленого у крові титраційним методом за О.В.Травіною [86] в модифікації І.Ф.Мещишена, І.В.Петрової [62]. Активність ферментів вивчали: глутатіонпероксидази (КФ 1.11.1.9) – за І.Ф. Мещишеним [63], глутатіон-S-трансферази (КФ 2.5.1.18) – за І.Ф. Мещишеним [64]. Активність ферментів розраховували на 1 г гемоглобіну (Нв).

За допомогою реактивів фірми «Danish Ltd.» (м. Львів) оцінювали час рекальцифікації плазми (ЧРП), протромбіновий час (ПЧ), тромбіновий час (ТЧ), активований парціальний тромбопластиновий час (АПТЧ), рівень

фібриногену в плазмі крові, активності антитромбіну III (АТІІІ). З використанням реактивів цієї ж фірми визначали фібринолітичну активність плазми крові (сумарну (СФА), ферментативну (ФФА) та неферментативну (НФА)) та протеолітичну активність плазми крові (за лізисом азоальбуміну, азоказеїну та азоколу).

Морфо-функціональні властивості еритроцитів визначали за допомогою фільтраційних методів: індекс деформабельності еритроцитів (ІДЕ) - за методом C.Tannert, V. Lux у модифікації М.Ю Коломойця, В.М. Ходоровського [252], відносну в`язкість еритроцитарної суспензії (ВВЕС) за методом О.Ф.Пирогової, В.Д.Джорджикія в модифікації З.Д.Федорової, М.О.Котовщикової [94].

Ліпідний спектр крові досліджували за вмістом в крові загального холестеролу (ХС), тригліцеролів (ТГ), ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), ХС ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) та ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) із використанням діагностичних стандартних наборів (PZ Cormay, Польша). Холестериновий коефіцієнт атерогенності (КА) обчислювали за формулою А.М. Клімова:

$$ІА=(ЗХ-ЛПВЩ)/ЛПВЩ \qquad (2.2)$$

На четвертому етапі дослідження залучено 60 хворих на ПВ шлунка та ДПК, асоційовану з токсигенними (cagA+, vacA+) штамами НР, у поєднанні з АГ і ЦД 2. При цьому 15 осіб із вперше виявленою ПВ шлунка та ДПК отримували традиційну антигелікобактерну терапію (езомепразол 20 мг 2 р/д + амоксицилін 1,0 г 2 р/д + кларитроміцин 500 мг 2 р/д впродовж 10 днів) - підгрупа IV-А. 45 пацієнтам призначали різні схеми антигелікобактерної терапії, враховуючи неефективність попередньої ерадикації: препарат вісмуту субцитрат 120 мг 4 р/д + езомепразол 20 мг 2 р/д + тетрациклін 500 мг 4 р/д + метронідазол 500 мг 3 р/д впродовж 10 днів (квадротерапія) - підгрупа IV- Б (n=15); езомепразол 20 мг 2 р/д + амоксицилін 1,0 г 2 р/д 5 днів + езомепразол 20 мг 2 р/д + кларитроміцин 500 2 р/д + тінідазол 500 мг 2 р/д впродовж наступних 5 днів (послідовна терапія) – підгрупа IV- В (n=15); езомепразол 20

мг 2 р/д + амоксицилін 1,0 г 2 р/д + фуразолідон 200 мг 4 р/д впродовж 10 днів (терапія «спасіння») – підгрупа IV-Г (n=15).

З метою підвищення ефективності ерадикаційної терапії частині пацієнтів до зазначених антигелікобактерних схем лікування додавали комбінований пробіотик «Лаціум» *(Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium lactis, Enterococcus faecium. Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus paracasei, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus salivarius)* у дозі по 1 саше 2 рази на день впродовж 1 місяця – основна група (підгрупа IV-АО – 8 осіб, підгрупа IV-БО – 8 осіб, підгрупа IV-ВО – 7 осіб, підгрупа IV-ГО – 8 осіб). Хворі, яким призначали протигелікобактерну терапію без пробіотика, склали контрольні групи IV-АК (7 осіб), IV-БК (7 осіб), IV-ВК (8 осіб), IV-ГК (7 осіб).

Контроль ефективності ерадикації проводили через 4 тижні після завершення лікування ІПП та антибактеріальними засобами за допомогою уреазного дихального тесту із використанням тест-системи «Хелік» з індикаторними трубками («АМА», Росія) та імунохроматографічних тест систем для виявлення антигену HP у фекаліях «CITO TEST H. pylory Ag» виробництва “Pharmasco” (Україна).

Лікування цукрового діабету типу 2 проводилося згідно з «Уніфікованим клінічним протоколом первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги пацієнтам з цукровим діабетом 2» (Наказ МОЗ України №1118 від 21.12.2012): цукрознижуючі препарати (монотерапія метформіном або метформін у поєднанні з глібенкламідом) та інсулінотерапія короткої і тривалої дії в адекватних дозах під контролем глюкози в крові.

Лікування АГ проводилось відповідно до «Уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної а вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги пацієнтам з АГ», затвердженого Наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012 та рекомендацій Європейського товариства гіпертензії (European Society of Hypertension — ESH) і Європейського товариства кардіології (European Society of Cardiology — ESC) (2013 р.). антигіпертензивними

препаратамии (еналаприл, амлодипін) в адекватних дозах під контролем артеріального тиску.

2.3. Методи статистичної обробки матеріалу

Статистична обробка результатів дослідження проводилася в наступному порядку. Первинні дані обстеження хворих на ПВШ та ДПК занесені у базу даних, яка була розроблена для уніфікації вводу, зберігання та обчислення даних з вивчення стану хворих на основі програмної оболонки Microsoft Excel 2003 (® Microsoft Corp., 1992-1999).

Статистичний аналіз проводили з використанням програми SPSS Statistics 17 Multilanguage. Результати у вигляді таблиць та діаграм переводили в базу даних. В процесі статистичної обробки результатів дослідження визначали тип розподілу даних, дескриптивні показники, вірогідність отриманих результатів та інші види аналізу.

Для даних, що відповідали нормальному розподілу, визначали середню арифметичну вибірки (M), стандартної похибки (m), максимальне та мінімальне значення.

Обчислення результатів проводили шляхом параметричних та непараметричних методів дослідження (коефіцієнта Стьюдента (p), Пірсона (χ^2), довірчого інтервалу (ДІ), коефіцієнт кореляції Пірсона (r)). Вірогідності різниці між отриманими даними оцінювали за коєфіцієнтом Стьюдента (t). За вірогідну приймали різницю при $p< 0,05$.

2.4. Забезпечення вимог біоетики

Дане дослідження проводилось із урахуванням основних положень GCP ICH та Хельсинської декларації щодо біомедичних досліджень (1974 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.) та рекомендацій Комітету з біоетики при Президії АМН України (2002 р.) за

позитивним висновком комісії з біоетики ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» (протокол №1, від 15.09.2016р.).

У роботі передбачено та дотримано принцип конфіденційності та поваги до особистості пацієнта.

Робота виконана на кафедрі внутрішньої медицини та інфекційних хвороб (завідувач кафедри – професор, д.мед.н. Федів О.І.) ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» (ректор – д.мед.н., професор, Бойчук Т.М.).

*Дисертант приносить щиру подяку головному лікарю ОКУ «Чернівецька обасна клінічна лікарня» В.І.Ушакову, лаборантам кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб Н.Ф. Руснак, О.Ф. Топоровській, завідувачу кафедри патологічної анатомії І.С. Давиденку, завідувачу відділення Чернівецького обласного ендокринологічного центру І.О Білоокій, завідувачу гастроентерологічного відділення Чернівецької ОКЛ М.В. Дяку, завідувачу відділення ендоскопічної діагностики ОКУ «Чернівецька обасна клінічна лікарня» А.В. Ушакову, директору німецько-української лабораторії Букінтермед П.М. Молдовану за сприяння у виконанні зазначених досліджень

РОЗДІЛ 3
ПОШИРЕНІСТЬ ГЕНІВ CAG A і VAC A HELICOBACTER PYLORI PYLORI, ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКИ ТА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ У ХВОРИХ НА ПЕПТИЧНУ ВИРАЗКУ ШЛУНКА ТА ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ У ПОЄДНАННІ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ І ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2

Роль H. pylori як безумовного патогену доведена давно і переконливо. Однак, останнім часом з'явилися повідомлення про вроджений та набутий імунний захист організму господаря, які сумісно із факторами середовища шлунка стимулюють високу швидкість геномної мінливості H. pylori [19, 51], що сприяє активній еволюції збудника та його пристосованості до свого хазяїна. Підвищена вірулентність HP, детермінована генами cagA та vacA, призводить до розвитку найбільш тяжких захворювань шлунка та ДПК: атрофічного гастриту, виразкової хвороби та раку шлунка [68].

Обстежено 120 хворих на ПВШ та ДПК, у т.ч. 67 – у поєднанні з АГ і ЦД2 та 24 хворих на хронічний неатрофічний гастрит (ХНАГ), у т.ч.11 - у поєднанні з АГ і ЦД2. Поширеність токсигенних (cagA, vacA) штамів HP наведена у табл. 3.1.

При оцінці розповсюдженості штамів H.pylori виявлено, що у хворих на ХНАГ і ХНАГ із АГ і ЦД 2 генотип cagA+vacA+ спостерігався в трьох осіб (23,08%) і в семи осіб (63,64%) відповідно, наявність генотипу cagA+vacA- – у чотирьох осіб (30,77%) і у однієї особи (9,09%) відповідно, наявність генотипу cagA-vacA+ – у шести осіб (46,15%) і у трьох осіб (27,27%) відповідно (рис.3.1). Отже, встановлено, що генотип cagA+vacA+ у хворих на ХНАГ із АГ і ЦД2 спостерігається у 2,8 рази частіше. Водночас генотипи cagA+vacA- та cagA-vacA+ виявлялися частіше у хворих на ХНАГ без супровідної патології - відповідно в 3,4 рази та в 1,7 раза. Комбінацію генів cagA-/vacA- у обох групах на ХНАГ не було виявлено .

Таблиця 3.1

Поширеність токсигенних (cagA, vacA) штамів HP в обстежених хворих, %

Захворювання	Поширеність генів інфекції H.pylori			
	cagA+vacA+	cagA+ vacA-	cagA- vacA+	cagA- vacA-
Хронічний неатрофічний гастрит (n=13)	3 (23,08%) χ^2 =3,391 p>0,05	4 (30,77%)* χ^2 =4,727 p<0,05	6 (46,15%)* χ^2 =7,800 p<0,05	-
Хронічний неатрофічний гастрит у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 (n=11)	7 (63,64%)* χ^2 =10,267 p>0,05	1 (9,09%) χ^2 =1,048 p>0,05	3 (27,27%) χ^2 =3,474 p>0,05	-
Пептична виразка шлунка (n=33)	17 (51,51%)* χ^2 =14,061 p<0,05	4 (12,12%) χ^2 , p=0,160 p>0,05	9 (27,28%) χ^2 =3,667 p>0,05	3 (9,09%)
Пептична виразка дванадцятипалої кишки (n=20)	11 (55%)* χ^2 =9,231 p<0,05	1 (5 %) χ^2 =0,360 p>0,05	6 (30%) χ^2 =2,500 p>0,05	2 (10%)
Пептична виразка шлунка та пептична виразка дванадцятипалої кишки (n=53)	28 (52,83%) χ^2 =4,300 p<0,05	5 (9,43%) χ^2 =0,581 p>0,05	15 (28,31%) χ^2 =2,607 p>0,05	5 (9,43%) χ^2 =9,231 p<0,05
Пептична виразка шлунка у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 (n=39)	13 (33,33%)* χ^2 =4,622 p<0,05	6 (15,39%)* χ^2 =0,760 p<0,05	15 (38,46%)* χ^2=6,724 p<0,05	5 (12,82%)
Пептична виразка дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 (n=28)	9 (32,14%)* χ^2 =5,543 p<0,05	3 (10,72%) χ^2 =0,220 p>0,05	14 (50%)* χ^2=12,600 p<0,05	2 (7,14%)
Пептична виразка шлунка та пептична виразка дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 (n=67)	22 (32,84%) χ^2 =4,020 p<0,05	9 (13,43%) χ^2 =0,028 p>0,05	29 (42,28%) χ^2 =2,261 p>0,05	7 (10,45%) χ^2 =0,307 p>0,05

Примітка. % - від загальної кількості хворих з урахуванням генотипів HP; χ^2 – достовірний критерій Пірсона p<0,05.

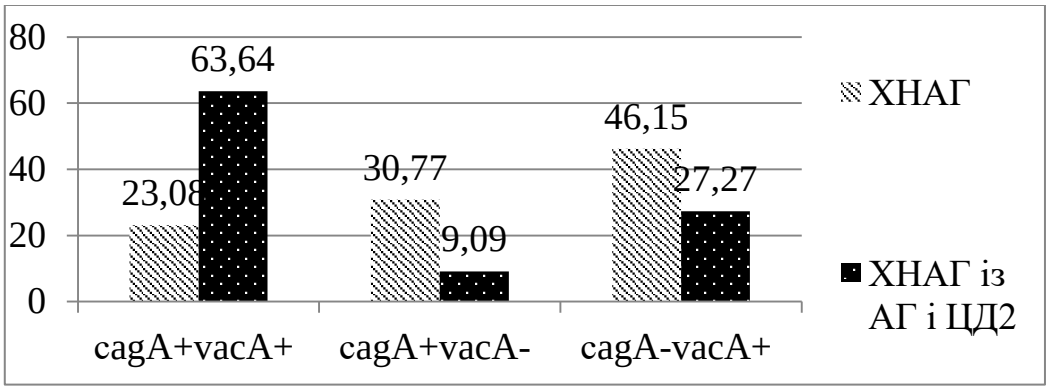

Рис. 3.1. Поширеність генів cagA та vacA Helicobacter pylori серед хворих на ХНАГ у поєднанні з АГ і ЦД 2, %.

У хворих на ПВШ та ДПК наявність генотипу cagA+vacA+ траплялася у 17 осіб (51,51%) і в 11 осіб (55%), генотипу cagA+vacA- - у 4 осіб (12,12%) і у 1 особи (5%), генотипу cagA-vacA+ - у 9 осіб (27,28%) і у 6 осіб (30%) відповідно (рис 3.2). Комбінація генів cagA-/vacA- спостерігалася у 3 осіб (9,09%) і у 2 осіб (10%) відповідно. Отже, суттєвою була тільки різниця у поширеності генотипу cagA+vacA-, яка за ПВШ переважала таку у хворих на ПВДПК в 2,4 раза.

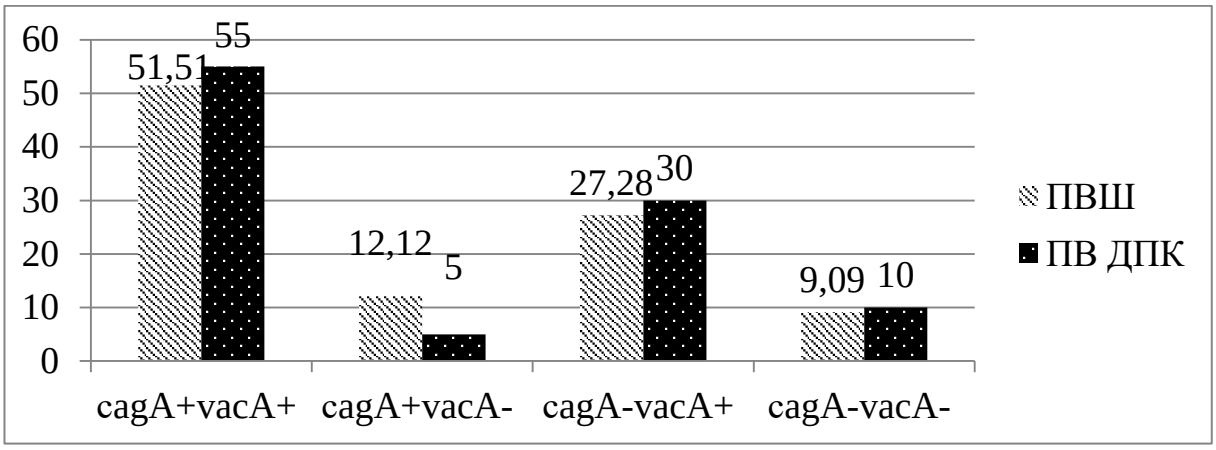

Рис. 3.2. Поширеність генів cagA та vacA Helicobacter pylori серед хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки, n.

За поєднання ПВШ із АГ та ЦД 2 та ПВДПК із АГ та ЦД 2 генотип cagA+/vacA+ виявлено у 13 осіб (33,33%) та 9 осіб (32,14%), генотип

cagA+/vacA- - у 6 осіб (15,39%) та 3 осіб (10,72%), cagA-/vacA+ - у 15 осіб (38,46%) та 14 осіб (50%) відповідно (рис.3.3).

Отже, у групі хворих на ПВШ у поєднанні з АГ і ЦД 2 наявність cagA-vacA+ у 2,5 рази та на 13,33% частіше виявлено у порівнянні з комбінацією штамів cagA+vacA+ та cagA+vacA-. У групі хворих на ПВДПК у поєднанні із АГ і ЦД 2 спостерігається аналогічна ситуація. Наявність генів cagA-vacA+ зустрічається частіше у 1,5 рази та на 4,67 рази у порівнянні з комбінацією штамів cagA+vacA+ та cagA+vacA-.

Серед обстежених хворих на ПВШ у поєднанні з АГ і ЦД2 та ПВДПК у поєднанні з АГ і ЦД2 трапляється комбінація генів cagA–vacA- у 5 осіб (12,82%) та 2 осіб (7,14%), які в подальшому були вилучені з дослідження.

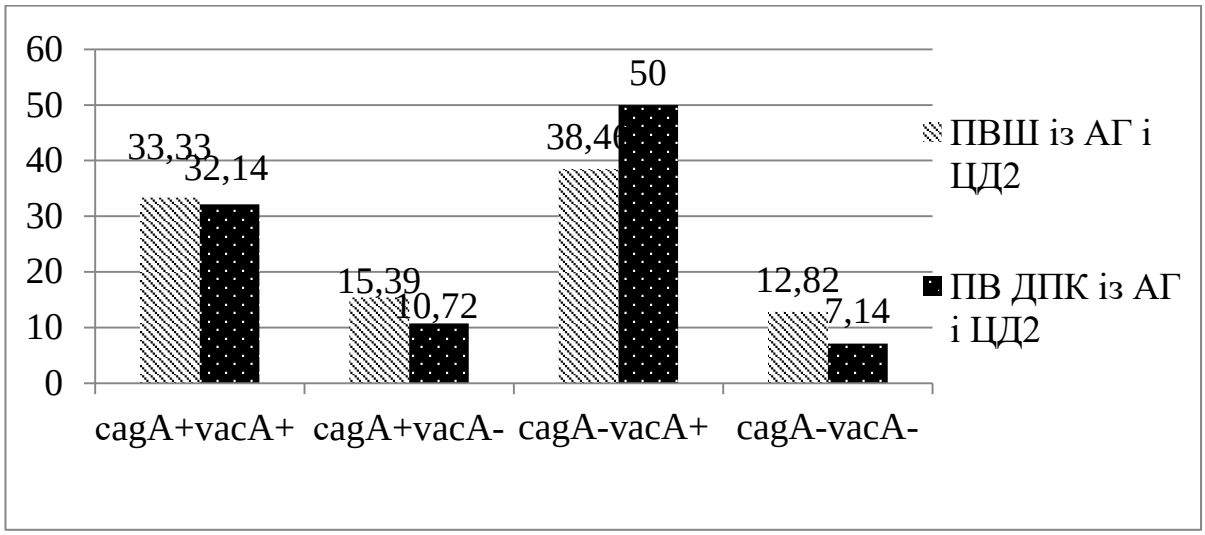

Рис. 3.3. Поширеність генів cagA та vacA Helicobacter pylori серед хворих на ПВШ та ПВДПК у поєднанні з АГ і ЦД 2, n

Серед 53 хворих на ПВ шлунка та на ПВ ДПК без супровідної патології частота різних генотипів HP була такою: cagA+vacA+ - 52,83%, cagA+vacA- - 9,43%, cagA-vacA+ - 28, 31%, cagA-vacA- - 9,43%. Серед 67 хворих на ПВ шлунка та на ПВ ДПК у поєднанні з АГ і ЦД 2 частота різних генотипів HP була такою: cagA+vacA+ - 32,84%, cagA+vacA- - 13,43%, cagA-vacA+ - 42,28%, cagA-vacA- - 10,45%.

Відомо, що розвиток ерозивних змін у СОШ та СОДПК, що

відбуваються напередодні формування ХНГ, ПВШ і ДПК, пов'язаний із впливом штамів HP, що мають комбінований вірулентний генотип cagA та vacA. Подальше прогресування захворювання та розвиток виразкових дефектів СО супроводжується зміною генотипу HP, що може відбуватися внаслідок персистенції кількох штамів HP в одного й того ж хворого, які мають у структурі генотипу високовірулентну алель гену, а комбінація генотипів HP cagA та vacA призводить до ще більшої активації запалення та розвитку виразкових дефектів [59, 68].

Залежність наявності АГ I і II стадії, а також ступеня тяжкості і компенсації ЦД 2 від генотипів Helicobacter pylori наведено в табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Поширеність АГ і ЦД2 залежно від генотипу (cagA, vacA) токсигенних штамів HP в обстежених хворих, %

Захворювання		ПВШ (n=34)		ПВДПК (n=26)	
		CagA+ VacA+ (n=13)	CagA+VacA-/CagA-VacA+ (n=21)	CagA+ VacA+ (n=9)	CagA+VacA-/CagA-VacA+ (n=17)
АГ (n=60)	I стадія (n=21)	4 (36,36%	7 (63,64%)	3 (30%)	7 (70%)
	II стадія (n=39)	9 (39,13%)	14 (60,87%)	6 (37,5%)	10 (62,5%)
ЦД2 (n=60)	Легка ступінь тяжкості (n=13)	2 (33,33%)	4 (66,67%)	2 (28,57%)	5 (71,43%)
	Середня ступінь тяжкості (n=47)	11 (39,29%)	17 (60,71%)	7 (36,84%)	12 (63,16%)
	Стадія компенсації (n=22)	3 (27,27%)	8 (72,73%)	4 (36,36%)	7 (63,64%)
	Стадія субкомпенсації (n=38)	10 (43,48%)	13 (56,52%)	5 (33,33%)	10 (66,67%)

При обстежені хворих виявлено, що АГ I та II стадії частіше трапляється у хворих з наявністю токсигенного штаму (cagA+vacA-/cagA-vacA+) у групи хворих на ПВШ (63,64%) та ДПК (70%). Аналогічна ситуація відзначається при виявлені АГ II стадії (60,87%, 62,5%). Оцінюючи поширеність ЦД2, виявлено, що легкий ступінь тяжкості у групі хворих на ПВШ за наявністю токсигенних штамів cagA+vacA+ трапляється у 2 осіб (33,33%), при ПВ ДПК - у 2 осіб (28,57%), а при наявності cagA+vacA-/cagA-vacA+ дане захворювання трапляється частіше (у хворих на ПВШ (66,67%), ПВ ДПК (71,43%). Середній ступінь тяжкості ЦД2 виявлений в 11 осіб з cagA+vacA+ ПВШ (39,29%), у 17 осіб cagA+vacA-/cagA-vacA+ ПВШ (60,71%), у 7 осіб cagA+vacA+ ПВ ДПК (36,84%), у 12 осіб cagA+vacA-/ cagA-vacA+ ПВ ДПК (63,64%). Встановлено, що стадія субкомпенсації частіше виявляється у 63,33% хворих на ПВШ та ДПК, серед них з cagA+vacA+ ПВШ 10 осіб (43,48%), з cagA+vacA-/cagA-vacA+ ПВШ 13 осіб (56,52%), з cagA+vacA+ ПВ ДПК 5 осіб (33,33%), з cagA+vacA-/ cagA-vacA+ 10 осіб (66,67%).

Серед хворих на ПВШ з генотипом cagA+vacA+ HP спостерігалися супутні захворювання у вигляді ішемічної хвороби серця (у 7 хворих (23,33%)), хронічний некаменевий холецистит (у 4 хворих (13,33%)), хронічний панкреатит (у 4 хворих (13,33%)), хронічний пієлонефрит (у 2 хворих (6,67%)). У хворих на на ПВШ cagA+ або vacA+ спостерігалися супутні захворювання у вигляді ішемічної хвороби серця (у 7 хворих (23,33%)), хронічний некаменевий холецистит (у 1 хворого (3,33%)), хронічний панкреатит (у 4 хворих (13,33%)), хронічний пієлонефрит (у 1 хворого (3,33%)).

Серед хворих на ПВ ДПК cagA+vacA+ спостерігалися супутні захворювання у вигляді ішемічної хвороби серця (у 3 хворих (16,67%)), хронічний некаменевий холецистит (у 1 хворий (5,56%)), хронічний панкреатит (у 2 хворих (11,11%)). У хворих на ПВ ДПК cagA+ або vacA+ спостерігалися супутні захворювання у вигляді ішемічної хвороби серця (у 2

хворих (11,11%)), хронічний панкреатит (у 3 хворих (16,67%)), хронічний пієлонефрит (у 1 хворого (5,55%)).

За поєднання ПВШ та АГ і ЦД2 і наявності генотипу cagA+vacA+HP спостерігалися супутні захворювання у вигляді ішемічної хвороби серця (у 4 хворих (11,76 %)), хронічний некаменевий холецистит (у 1 хворого (2,94%)), хронічний панкреатит (у 2 хворих (5,88%)), хронічний пієлонефрит (у 4 хворих (11,76%)). У хворих на ПВШ cagA+ або vacA+ у поєднанні з АГ і ЦД2 спостерігалися супутні захворювання у вигляді ішемічної хвороби серця (у 9 хворих (26,47%)), хронічний некаменевий холецистит (у 2 хворих (5,88%)), хронічний панкреатит (у 6 хворих (17,65%)), хронічний пієлонефрит (у 4 хворих (11,76%)).

Серед хворих на ПВ ДПК cagA+vacA+із АГ і ЦД2 спостерігалися супутні захворювання у вигляді ішемічної хвороби серця (у 3 хворих (11,54%)), хронічний некаменевий холецистит (у 1 хворого (3,85%)), хронічний панкреатит (у 2 хворих (7,69%)) хронічний пієлонефрит (у 3 хворих (11,54%)). У хворих на ПВ ДПК cagA+ або vacA+ із АГ і ЦД2 спостерігалися супутні захворювання у вигляді ішемічної хвороби серця (у 8 хворих (30,77%)), хронічний панкреатит (у 2 хворих (7,69%)), хронічний пієлонефрит (у 3 хворих (11,54%)), хронічний некаменевий холецистит (у 2 хворих (7,69%)). Всі супутні захворювання знаходилися в стадії ремісії та були контрольованими відповідними медикаментозними препаратами.

Аналіз особливостей клінічного перебігу захворювання (табл. 3.2) показав, що у всіх хворих, інфікованих HP з генотипом cagA+vacA+, спостерігався больовий синдром, за виключенням пацієнтів з ПВШ у поєднанні з АГ і ЦД 2, у яких він відзначався у 92,3% випадків. За наявності генотипів cagA+vacA-, cagA-vacA+ Helicobacter pylori наявність болю відзначали 92,3% пацієнтів з ПВШ, 85,7% пацієнтів з ПВДПК, 76,2% хворих на ПВШ у поєднанні з АГ і ЦД 2, 76,5% хворих на ПВДПК у поєднанні з АГ і ЦД 2.

Таблиця 3.3

Особливості клінічного перебігу пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки в залежності від cagA і vacA статусу H.pylori у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2, %.

Основні симптоми та синдроми	Пептична виразка шлунка n= 30		Пептична виразка ДПК n= 18		Пептична виразка шлунка із АГ і ЦД 2 n= 34		Пептична виразка ДПК із АГ і ЦД 2 n= 26	
	cagA+ vacA+ (n= 17)	cagA+vacA- cagA-vacA+ (n= 13)	cagA+vacA+ (n= 11)	cagA+vacA- cagA-vacA+ (n= 7)	cagA+vacA+ (n= 13)	cagA+vacA- cagA-vacA+ (n= 21)	cagA+vacA+ (n= 9)	cagA+vacA- cagA-vacA+ (n= 17)
Больовий синдром	17 (100%)	12 (92,3%)	11 (100%)	6 (85,7%)	12 (92,3%)	16 (76,2%)	9 (100%)	13 (76,5%)
Локалізація:								
епігастрій	11 (64,7%)	8 (66,7%)	3 (27,3%)	2 (33,3%)	9 (75%)	13 (76,5%)	3 (33,33%)	6 (46,2%)
навколопупкова зона	6 (35,3%)	4 (33,3%)	3 (27,3%)	-	3 (25%)	4 (23,5%)	3 (33,33%)	-
праве підребір’я	-	-	5 (45,4%)	4 (66,7%)	-		3 (33,33%)	7 (53,8%)
Характер:								
ниючий, тупий	10 (58,8%)	9 (75%)	7 (63,6%)	5 (83,3%)	7 (58,3%)	13 (81,3%)	6 (66,7%)	11 (84,6%)
колючий	4 (23,5%)	3 (25%)-	2 (18,2%)	1 (16,7%)	3 (25%)	3 (18,7%)	1 (11,1%)	2 (15,4%)
ріжучий	3 (17,7%)	-	2 (18,2%)	-	2 (16,7%)	-	2 (22,2%)	
зменшення болю після їжі	12 (70,6%)	9 (75%)	9 (81,8%)	6 (100%)	7 (58,3%)	10 (62,5%)	7 (77,8%)	11 (84,6%)

Продовження таблиці 3.3

Основні симптоми та синдроми	Пептична виразка шлунка n= 30		Пептична виразка ДПК n= 18		Пептична виразка шлунка із АГ і ЦД 2 n= 34		Пептична виразка ДПК із АГ і ЦД 2 n= 26	
	cagA+vacA+ (n= 17)	cagA+vacA- cagA-vacA+ (n= 13)	cagA+vacA+ (n= 11)	cagA+vacA- cagA-vacA+ (n= 7)	cagA+vacA+ (n= 13)	cagA+vacA- cagA-vacA+ (n= 21)	cagA+vacA+ (n= 9)	cagA+vacA- cagA-vacA+ (n= 17)
Диспепсичний синдром:	12 (70,6%)	11 (84,6%)	9 (81,8%)	7 (100%)	10 (76,9%)	18 (85,7%)	7 (77,8%)	15 (88,2%)
порушення апетиту	12 (70,6%)	11 (84,6%)	9 (81,8%)	7 (100%)	10 (76,9%)	16 (76,2%)	6 (66,7%)	15 (88,2%)
нудота	12 (70,6%)	11 (84,6%)	7 (63,6%)	6 (85,7%)	9 (69,2%)	18 (85,7%)	4 (44,4%)	13 (76,5%)
печія	9 (52,9%)	6 (46,2%)	9 (81,8%)	6 (85,7%)	7 (53,8%)	9 (42,9%)	7 (77,8%)	7 (41,2%)
відрижка	4 (23,5%)	8 (61,5%)	4 (36,4%)	5 (71,4%)	5 (38,5%)	7 (33,3%)	3 (33,3%)	1 (5,9%)
блювання	2 (11,8%)	1 (7,7%)	1 (9,1%)	-	-	2 (9,5%)	-	1 (5,9)
Астено-вегетативний синдром:	12 (70,6%)	12 (92,3%)	7 (63,6%)	7 (100%)	12 (92,3%)	16 (76,2%)	7 (77,8%)	11 (64,7%)
емоційна лабільність	12 (70,6%)	12 (92,3%)	7 (63,6%)	7 (100%)	12 (92,3%)	11 (52,4%)	7 (77,8%)	11 (64,7%)
пітливість	4 (23,5%)	5 (38,5%)	4 (36,4%)	2 (28,6%)	10 (76,9%)	16 (76,2%)	4 (44,4%)	9 (52,9%)

Слід також відзначити частіше виявлення клінічних ознак диспепсичного синдрому за наявності cagA або vacA гена HP (ПВШ – у 84,6% випадків, ПВДПК – в 100% випадків, ПВШ із АГ і ЦД 2 – в 85,7% випадків, ПВДПК із АГ і ЦД 2 – в 88,2% випадків) на відміну від інфікованих HP з генотипом cagA+vacA+ (ПВШ – 70,6%, ПВДПК – 81,8%, ПВШ із АГ і ЦД 2 – 76,9%, ПВДПК із АГ і ЦД 2 – 77,8%). Це переважно зумовлювалося відносно більшою кількістю випадків порушення апетиту, нудоти та відрижки. Водночас печія була більш частою у хворих, інфікованих HP з генотипом cagA+vacA+ ($p<0,05$).

Щодо проявів астеновегетативного синдрому (емоційна лабільність і пітливість), то спостереження за хворими показало протилежні результати у пацієнтів з ПВШ та ДПК без супровідної патології та у хворих на ПВШ та ДПК із АГ і ЦД 2 залежно від генотипів токсигенних (cagA, vacA) штамів HP. За генотипу cagA+vacA+ HP його ознаки виявлялися частіше у пацієнтів із ізольованими ПВШ та ПВДПК, а за генотипів cagA+vacA-, cagA-vacA+ - у хворих із поєднаню патологією ($p<0,05$).

Встановлено, що середній ступінь тяжкості (ССТ) больового синдрому (рис. 3.4) при ПВШ за наявністю генів cagA та vacA становив 1,59 бала у хворих без супровідної патології та 1,46 бала – у пацієнтів із АГ та ЦД 2, а за наявності генів cagA або vacA ─ 1,23 бала і 0,91 бала відповідно. При ПВ ДПК зазначені показники складали 1,55 бала і 1,56 бала та 1,00 бал і 0,88 бала відповідноВід токсигенності штамів HP у хворих на ПВ залежав також ССТ диспепсичного синдрому (рис. 3.5). Найбільші показники ССТ даного синдрому відзначалися у всіх групах хворих, інфікованих HP з генотипами cagA+vacA- і cagA-vacA+ (1,23 бала – при ПВШ, 1,43 бала – при ПВДПК, 1,48 бала – при ПВШ із АГ та ЦД 2, 1,76 бала – при ПВДПК із АГ і ЦД 2). Водночас вони достовірно відрізнялися від таких у групах хворих на ПВ, асоційовану HP з генотипом cagA+/vacA+ ($p<0,05$).

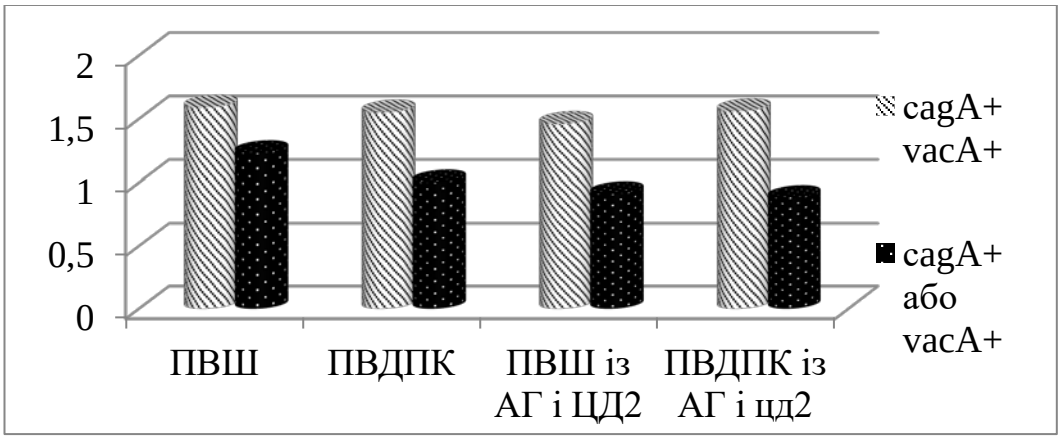

Рис. 3.4. Інтенсивність больового синдрому у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 з урахуванням генів H.pylori, бали.

Найвищі показники ССТ астено-вегетативного синдрому (рис. 3.6) сягали у хворих на ПВШ та ДПК без супровідної патології, асоційовану з HP з генотипами cagA+vacA- і cagA-vacA+ (1,62 бала та 1,57 бала відповідно), а також у пацієнтів з ПВШ та ДПК із АГ та ЦД 2, асоційованою з генотипом cagA+vacA+ (1,83 бала та 1,44 бала відповідно).

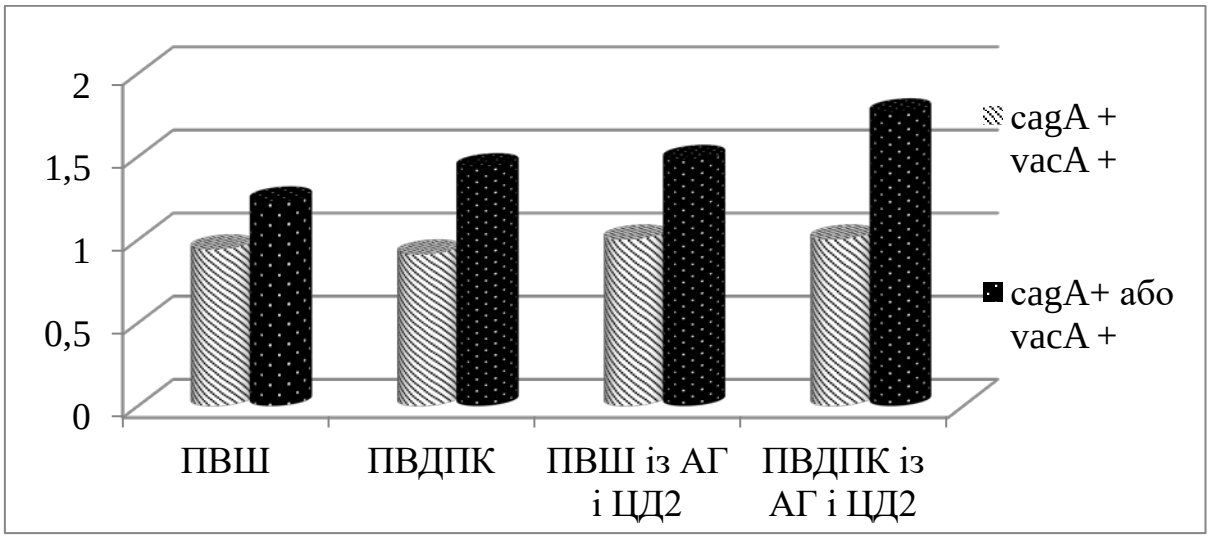

Рис. 3.5. Інтенсивність диспепсичного синдрому у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 з урахуванням генів H.pylori, бали

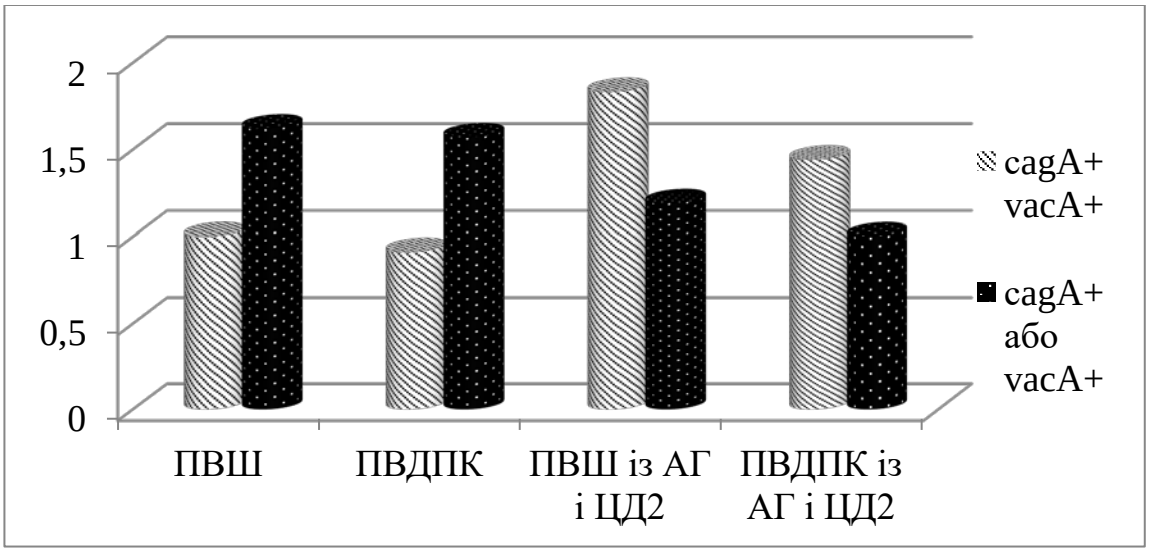

Рис. 3.6. Інтенсивність астено-вегетативного синдрому у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 із наявністю генів H.pylori, бали

Характерна сезонність (весна – осінь) виявлялася у 11 (64,7%) хворих на ПВШ cagA+vacA+, у 9 (69,2%) обстежених осіб з ПВШ cagA+ або vacA+, у 9 (81,8%) пацієнтів з ПВ ДПК cagA+vacA+, у 5 (71,4%) хворих на ПВ ДПК cagA+ або vacA+, у 12 (92,3%) обстежених осіб з ПВШ cagA+vacA+ із АГ і ЦД2, у 17 (81%) пацієнтів на ПВШ cagA+ або vacA+ із АГ і ЦД2, у 5 хворих (55,6%) на ПВ ДПК cagA+vacA+ із АГ і ЦД2, у 12 (70,6%) пацієнтів з ПВ ДПК cagA+ або vacA+ із АГ і ЦД2.

Отже, за наявності генів cagA+ або vacA+ H.pylori у хворих на ПВШ спостерігається виражена типова клінічна картина. При поєднанні із АГ та ЦД2 спостерігається згладження інтенсивності диспепсичного синдрому, посилення астено-вегетативного синдрому на фоні АГ та ЦД2 з типовою клінічною картиною середнього ступеня тяжкості. Зміна комбінації генів cagA+ або vacA+ H.pylori сприяє підвищенню інтенсивності диспепсичних проявів

При ПВ ДПК за наявністю генів cagA+vacA+H.pylori спостерігалася виражена клінічна симптоматика. Однак, при поєднанні з АГ і ЦД2 спостерігається підвищення інтенсивності больового та астено-вегетативного

синдромів, що супроводжується середнім ступенем тяжкості. Наявність генів cagA+ або vacA+ H.pylori підвищує інтенсивність диспепсичного синдрому.

Інтегральною характеристикою стану хворих, що складається з фізичного, психологічного та соціального компонентів, є якість життя людини. Кожен із зазначених компонентів включає містить цілий ряд складових (симптоми захворювання, можливість виконання фізичної роботи, здатність до самообслуговування, тривогу, депресію, тощо), що дозволяє визначити рівень якості життя як окремої особи, так і цілих груп, та його покращити, скоригувавши лікування, тощо.

Обстежено 28 хворих на ПВШ та ДПК із наявністю генів cagA+vacA+ HP (1-а група), 20 хворих на ПВШ та ДПК за наявністю генів cagA+ та vacA+ (2-а група), 22 хворих на ПВШ та ДПК за наявністю генів cagA+vacA+ у поєднанні з АГ і ЦД2 (3-я група), 38 хворих на ПВШ та ДПК за наявністю штамів cagA+ або vacA+ у поєднанні з АГ і ЦД2 (4-а група) та 30 ПЗО (5-а група).

За допомогою опитувальника SF-36 нами проведено оцінку психічного та фізичного здоров’я обстежених. При оцінці фізичного здоров’я виявлено відмінності загального здоров'я (GH) у хворих на ПВШ та ДПК з урахуванням токсигенності штамів H.pylori та супутньої патології. При наявності генів cagA+vacA+ (табл. 3.4) у хворих на ПВШ та ДПК відмічається зниження фізичної активності на 38,91%, фізичної – рольової активності на 27,85%, соціальної активності на 43,53%, емоційно-рольової активності на 11,32%. При наявності генів cagA+vacA+ у хворих на ПВШ та ДПК у поєднанні з АГ і ЦД2 відмічаються більш суттєві відмінності (зниження фізичної активності на 48,87%, фізичної – рольової активності на 39,55%, соціальної активності на 48,75%, емоційно-рольової активності на 23,57%). У групі хворих з наявністю генів cagA+vacA-/cagA-vacA+ дані показники здоров’я змінилися незначно. Загалом стан соматичного здоров'я вказував на недостатню спроможність виконувати повсякденні фізичні навантаження.

Таблиця 3.4

Показники якості життя у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2, M±m

Показник	Групи обстежених				
	Хворі на ПВШ та ДПК		Хворі на ПВШ та ДПК у поєднанні з АГ і ЦД2		Практично здорові особи, (група V) n =30
	cagA+vacA+ (група IIIA) n =28	cagA+ або vacA+ (група IIIБ) n =20	cagA+vacA+ (група IVA) n =22	cagA+ або vacA+ (група IVБ) n =38	
Фізична активність (PF), %	60,06±3,60 p<0,05	70,44±3,59 p<0,05 p_1<0,05	50,27±5,18 p<0,05 p_1<0,05 p_2<0,05	64,31±2,32 p<0,05 p_2<0,05 p_3<0,05	98,32±3,91
Фізично-рольова активність (RP), %	70,53±4,41	82,11±4,39 p<0,05	59,09±6,1 p<0,05	71,53±6,39 p_2<0,05	97,75±5,91
Фізичний біль (BP) , %	55,78±3,41 p<0,05	62,40±2,49 p<0,05 p_1<0,05	53,75±5,45 p<0,05 p_2<0,05	61,45±5,70 p<0,05 P_3<0,05	98,78±5,45
Соціальна активність (SF), %	47,20±2,29	68,75±5,22 p<0,001	46,0±2,83	66,13±4,52 p_1<0,001	89,75±5,22
Психічне здоров'я (MH), %	70,40±2,14 p<0,05	88,00±5,45 p<0,05	59,80±5,02 p<0,05 p_2<0,05 p_3<0,05	75,24±3,08 p<0,05 p_2<0,05 p_3<0,05	90,00±5,45
Емоційно-рольова активність (RE), %	78,32±5,28 p<0,05	86,30±3,72 p<0,05 p_1<0,05	67,50±4,09 p<0,05 p_1<0,05 p_2<0,05	70,29±2,90 p<0,05 p_2<0,05	88,32±5,28
Життєздатність (VT), %	85,00±4,08 p<0,05	94,80±3,39 p<0,05 P_1<0,05	81,04±4,82 p<0,05 p_2<0,05	89,72±3,28 p<0,05 p_2<0,05	95,00±4,08
Загальне здоров'я (GH), %	68,75±3,15 p<0,05	77,00±2,76 p<0,05	60,20±4,56 p<0,05 p_1<0,05 p_2<0,05	71,12±2,93 p<0,05 p_2<0,05 p_3<0,05	98,75±3,15

Примітки. p – достовірність різниць показників відносно групи V; p_1 - достовірність різниць показників відносно групи IIIA; p_2 - достовірність різниць показників відносно групи IIIБ; p_3 - достовірність різниць показників відносно IVA групи.

Оцінюючи психічний статус виявлено, відмічається більше зниження у хворих на ПВШ та ДПК у поєднанні з АГ і ЦД2, а саме при наявності генів cagA+vacA-/cagA-vacA+ на 16,4% та при наявності cagA+vacA+ - на 33,56%. На фоні порушення психічного здоров'я, соціальної та фізичної активності знижується загальне здоров'я (у групі хворих на ПВШ та ДПК cagA+vacA+ на 30,37%, cagA+vacA-/cagA-vacA+ - на 22,03%,у групі хворих на ПВШ та ДПК у поєднанні з АГ і ЦД2 cagA+vacA+ на 39,04%, cagA+vacA-/cagA-vacA+ - на 27,98%).

Таким чином, у хворих на ПВШ та ДПК при наявності обох генів спостерігається внутрішня напруженість, стійке занепокоєння, прояв захворювання свідчить про погіршення ЯЖ і психологічних показників тривожності. А наявність двох токсигенних штамів гелікобактерної інфекції у поєднанні з АГ і ЦД2 обтяжує стан у хворих на ПВШ та ДПК і погіршує ЯЖ.

Резюме до розділу 3. При дослідженні виявлено, що гени cagA+vacA+ інфекції H.pylori траплялися у 23,08% хворих на хронічний неатрофічний гастрит, у 63,64% хворих на хронічний неатрофічний гастрит у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2, у 51,51% хворих на пептичну виразку шлунка, у 55% хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки, у 33,33% хворих на пептичну виразку шлунка у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2, у 32,14% хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2. Серед хворих на наявність гена cagA+ або vacA+ інфекції H.pylori частіше виявлено ген cagA+vacA- у хворих на хронічний гастрит (30,77%) та наявність гена cagA-vacA+ -у хворих на пептичну виразку шлунка у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу (38,46%), у хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 (50%).

Аналіз особливостей клінічного перебігу захворювання показав більшу частоту больового синдрому у всіх хворих, інфікованих HP з генотипом cagA+vacA+ (92,3%-100%) у порівнянні з пацієнтами, у яких виявлявся тільки

один з генів HP (76,2%-92,3%). Водночас за наявності генотипів cagA+vacA-/ cagA-vacA+ HP частіше траплявся диспепсичний синдром (84,6%-100%) на відміну від хворих з генотипом cagA+vacA+ HP (70,6%-81,8%).

Щодо проявів астеновегетативного синдрому (емоційна лабільність і пітливість), то спостереження за хворими показало протилежні результати у пацієнтів з ПВШ та ДПК без супровідної патології та у хворих на ПВШ та ДПК із АГ і ЦД 2 залежно від генотипів токсигенних (cagA, vacA) штамів HP. За генотипу cagA+vacA+ HP його ознаки виявлялися частіше у пацієнтів із ізольованими ПВШ та ПВДПК, а за генотипів cagA+vacA-, cagA-vacA+ - у хворих із поєднаною патологією ($p<0,05$).

Аналогічними були показники середнього ступеня тяжкості зазначених синдромів.

Водночас у хворих на ПВШ та ДПК при наявності обох генів HP спостерігається внутрішня напруженість, стійке занепокоєння, що свідчить про погіршення ЯЖ і психологічних показників тривожності. А наявність генотипу cagA+vacA+ гелікобактерної інфекції за поєднання ПВШ та ДПК з АГ і ЦД2 обтяжує стан хворих і призводить до ще більшого зниження ЯЖ.

Матеріали розділу висвітлені в опублікованих працях:

1. Федів ОІ, Сіцінська ІО, Давиденко ІС. Поширеність токсигенних штамів H.pylori серед хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2. Буковинський медичний вісник. 2016;2(78):172-4.
2. Федів ОІ, Волошина ЛО, Сіцінська ІО. та ін. Патогенність та поширеність токсигенних штамів H.pylori серед хворих на хронічний гастрит та пептичну виразку шлунка і дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2. ІІ Міжнародна науково-практична конференція: «Терапевтичні читання: сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів» (присвячена

пам’яті академіка НАМН України Є.М.Нейка); 2016 Жов 6-7; Івано-Франківськ. Івано-Франківськ; 2016. с. 162-4.

3. Федів ОІ, Сіцінська ІО. Оцінка якості життя у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2. ІІ Міжнародна науково-практична конференція: «Терапевтичні читання: сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів» (присвячена пам’яті академіка НАМН України Є.М.Нейка); 2016 Жов 6-7; Івано-Франківськ. Івано-Франківськ; 2016. с. 244-6.
4. Федів ОІ, Сіцінська ІО. Розповсюдженість штамів CagA, VacA H. pylori.у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2. Матеріали науково-практичної конференції з участю міжнародних спеціалістів присвяченої дню науки в Україні «Медична наука та клінічна практика - 2016»; 2016 Трав 20; Харків. Харків; 2016. с. 78.

РОЗДІЛ 4
ГІСТОЛОГІЧНІ ТА ГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПРИ ПЕПТИЧНІЙ ВИРАЗЦІ ШЛУНКА ТА ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ У ПОЄДНАННІ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2

В аспекті наукової новизни перспективним при дослідженні структур слизової оболонки шлунка та ДПК при АГ і ЦД2 у поєднанні з гелікобактерною інфекцією є особливості білків, які пов'язані із процесами окиснювальної модифікації білків та глюкозуванням. Для вивчення таких особливостей білків підходить гістохімічна методика на «кислі» та «основні» білки з бромфеноловим синім за Mikel Calvo [23]. При цій методиці білки, в яких переважають карбоксильні групи над аміногрупами, фарбуються у червоний колір, а білки, в яких переважають аміногрупи над карбоксильними групами – у синій колір. Як окиснювальна модифікація білків, так і глюкозування білків призводить до перетворення аміногруп білків, що призводить до відносного переважання карбоксильних груп над аміногрупами. Кількісно і точно з високим ступенем відтворюваності це можна оцінити методом комп'ютерної мікроспектрофотометрії на підставі коефіцієнта R/B. Переважання червоного кольору у забарвленні, свідчить підвищення данного показника вище за одиницю, а синього кольору у забарвленні – зниження коефіцієнту R/B нижче за одиниці і нижче [24].

У табл. 4.1-4.4 представлені результати вимірювання коефіцієнту R/B у різних структурах слизової оболонки шлунка та ДПК до лікування.

З наведених даних видно, що у групі хворих на ПВШ та ДПК при наявності генів cagA+vacA+ як без поєднання з АГ і ЦД2 так і при поєднанні із АГ і ЦД2 в пацієнтів у порівнянні з групою хворих при наявності генів cagA+ або vacA+ коефіцієнт R/B у підвищений у всіх вивчених структурах. Такі результати дослідження вказують на те, що у обстежених пацієнтів

значну роль у патології відіграють процеси окиснювальної модифікації білків, які активуються, як відомо, при запаленні у відповідь на інфекцію.

Таблиця 4.1

Коефіцієнт R/B в різних структурах слизової оболонки у хворих на пептичну виразку шлунка, M±m

Показники	cagA+vacA+ n=17	cagA+ або vacA+ n=13
Коефіцієнт R/B у цитоплазмі ендотеліоцитів	1,22±0,024	1,14±0,016 p<0,05
Коефіцієнт R/B у цитоплазмі покривного епітелію	1,16±0,021	1,07±0,031 p<0,05
Коефіцієнт R/B у цитоплазмі слизистих клітин	1,24±0,031	1,14±0,029 p<0,05

Примітка. p<0,05 - достовірність відмінностей показників між даними групами.

Таблиця 4.2

Коефіцієнт R/B в різних структурах слизової оболонки у хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки, M±m

Показники	cagA+vacA+ n=11	cagA+ або vacA+ n=7
Коефіцієнт R/B у цитоплазмі ендотеліоцитів	1,21±0,034	1,12±0,022 p<0,05
Коефіцієнт R/B у цитоплазмі ентероцитів	1,14±0,024	1,06±0,020 p<0,05
Коефіцієнт R/B у цитоплазмі епітелію брунеровських залоз	1,24±0,033	1,16±0,021 p<0,05

Примітка. p<0,05 - достовірність відмінностей показників між даними групами.

Водночас слід відзначити, що згідно з даними табл. 4.3 та 4.4 у хворих на ПВШ в поєднанні із АГ та ЦД2 при наявності генів cagA+vacA+ коефіцієнт R/B в ендотеліоцитах кровоносних судин СОШ підвищується, тоді, коли цей коефіцієнт мало змінюється в інших структурах, у т.ч. у хворих на ПВШ з наявністю генів cagA+ або vacA+. У СОДПК спостерігається дещо інша картина, зокрема, при ПВДПК у поєднанні з АГ і ЦД 2 відмічається зростання

коефіцієнту R/B у всіх вивчених структурах СОДПК, а не тільки в ендотеліоцитах, причому як у групі хворих із нявністю генів cagA+vacA+ та генів cagA+ або vacA+ HP у пацієнтів.

Таблиця 4.3

Коефіцієнт R/B в різних структурах слизової оболонки у хворих на пептичну виразку шлунка у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2, M±m

Показники	cagA+vacA+ n=13	cagA+ або vacA+ n=21
Коефіцієнт R/B у цитоплазмі ендотеліоцитів	1,34±0,028	1,14±0,017 p<0,05
Коефіцієнт R/B у цитоплазмі покривного епітелію	1,19±0,018	1,09±0,021 p<0,05
Коефіцієнт R/B у цитоплазмі слизистих клітин	1,25±0,023	1,16±0,028 p<0,05

Примітка. p<0,05 - достовірність відмінностей показників між даними групами.

Таблиця 4.4

Коефіцієнт R/B в різних структурах слизової оболонки у хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2, M±m

Показники	cagA+vacA+ n=9	cagA+ або vacA+ n=17
Коефіцієнт R/B у цитоплазмі ендотеліоцитів	1,29±0,018	1,16±0,025 p<0,05
Коефіцієнт R/B у цитоплазмі ентероцитів	1,18±0,020	1,09±0,021 p<0,05
Коефіцієнт R/B у цитоплазмі епітелію брунеровських залоз	1,29±0,024	1,24±0,023^{нв}

Примітка. p<0,05 - достовірність відмінностей показників між даними групами. НВ – достовірність між показниками не виявлена.

Вищезазначені особливості змін коефіцієнту R/B при забарвленні гістологічних зрізів бромфеноловим синім за Mikel Calvo проілюстровані за допомогою рис. 4.1-4.4.

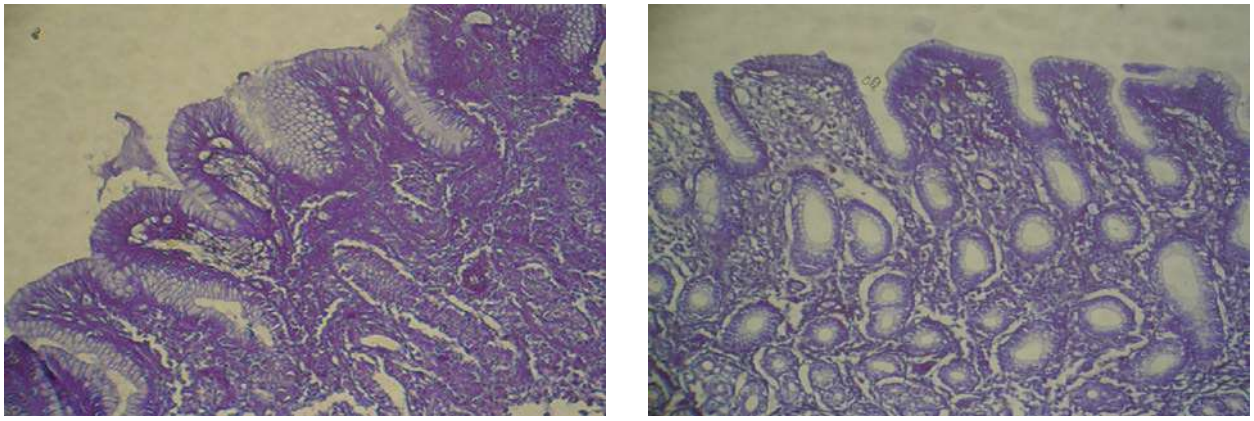

Рис.4.1. Спостереження пептичної виразки шлунка.
Слизова оболонка шлунка. А) при cagA+vacA+ Helicobacter pylori; Б) при cagA+ або vacA+ Helicobacter pylori. Забарвлення бромфеноловим синім за Mikel Calvo. Об.20х. Ок.10х.

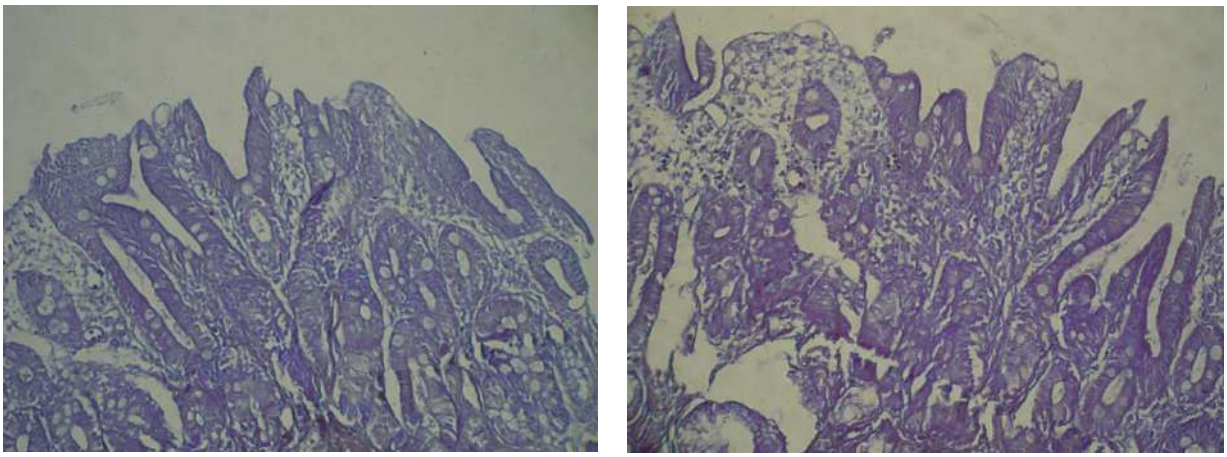

Рис.4.2. Спостереження пептичної виразки дванадцятипалої кишки без поєднання артеріальної гіпертензії та цукрового діабету типу2
А) при cagA+vacA+ Helicobacter pylori; Б) при cagA+ або vacA+ Helicobacter pylori. Слизова оболонка дванадцятипалої кишки. Забарвлення бромфеноловим синім за Mikel Calvo Об.20х. Ок.10х.

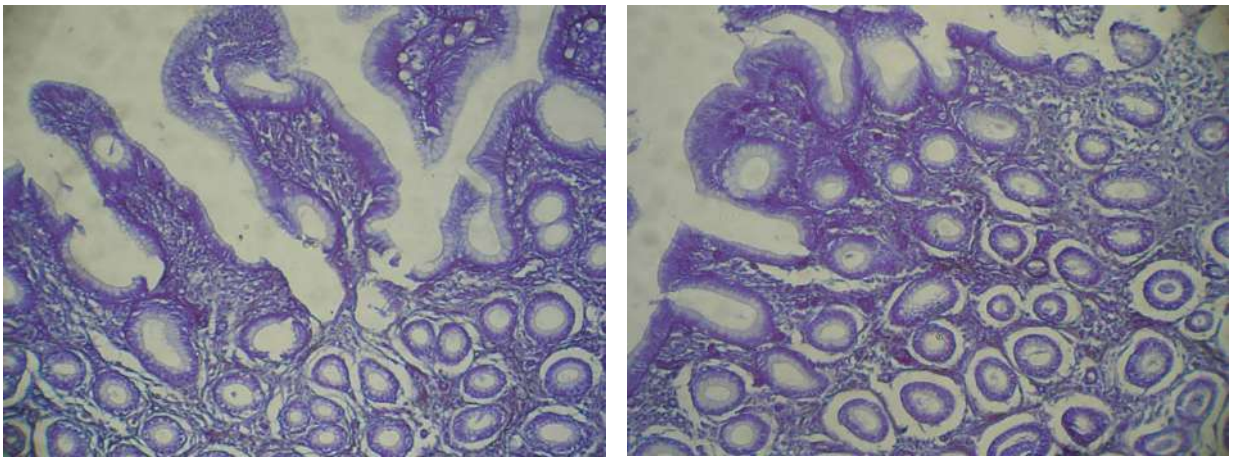

Рис.4.3 Спостереження пептичної виразки шлунка у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2
А) при cagA+vacA+ Helicobacter pylori; Б) при cagA+ або vacA+ Helicobacter pylori. Слизова оболонка шлунка. Забарвлення бромфеноловим синім за Mikel Calvo. Об.20х. Ок.10х.

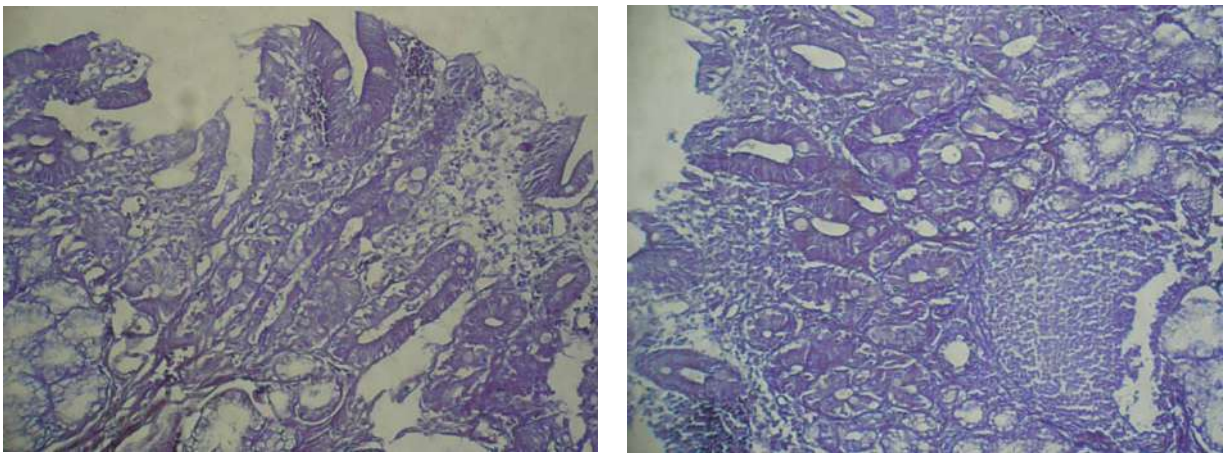

Рис.4.4. Спостереження пептичної виразки дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2
А) при cagA+vacA+ Helicobacter pylori; Б) при cagA+ або vacA+ Helicobacter pylori. Слизова оболонка дванадцятипалої кишки. Забарвлення бромфеноловим синім за Mikel Calvo Об.20х. Ок.10х.

У зв'язку із тим, що коефіцієнт R/B показав найбільш постійні зміни з боку ендотеліоцитів як стосовно різних органів так і стосовно різної патології, то був зміст вивчити деякі особливості ендотеліальної дисфункції морфологічними методами, для чого були обрані три найбільш інформативні показники (1 - Коефіцієнт варіації розподілу ядерного хроматину (%) в ядрах ендотеліоцитів, 2- Об’єм ядер ендотеліоцитів, 3 - Відсоток судин з явищами десквамації ендотелію) дані про які наведені у табл. 4.5-4.8.

Таблиця 4.5

Морфологічні показники ендотеліальної дисфункції в різних структурах слизової оболонки у хворих на пептичну виразку шлунка, M±m

Показники	cagA+vacA+ n=17	cagA+ або vacA+ n=13
Коефіцієнт варіації розподілу ядерного хроматину (%) в ядрах ендотеліоцитів	17,0±0,9	12,0±0,8 p<0,05
Об’єм ядер ендотеліоцитів (мкм^3)	18,2±0,8	28,6±1,4 p<0,05
Відсоток судин з явищами десквамації ендотелію (%)	24,0±1,2	15,0±1,1 p<0,05

Примітка. p<0,05 - достовірність відмінностей показників між даними групами.

Таблиця 4.6

Морфологічні показники ендотеліальної дисфункції в різних структурах слизової оболонки у хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки, M±m

Показники	cagA+vacA+ n=11	cagA+ або vacA+ n=7
Коефіцієнт варіації розподілу ядерного хроматину (%) в ядрах ендотеліоцитів	19,0±1,3	13,0±1,1 p<0,05
Об’єм ядер ендотеліоцитів (мкмЗ)	19,0±1,2	29,7±1,3 p<0,05
Відсоток судин з явищами десквамації ендотелію (%)	27,0±1,5	19,0±1,4 p<0,05

Примітка. p<0,05 - достовірність відмінностей показників між даними групами.

З наведених у таблицях даних видно, що згідно з морфологічними даними, в СОШ та СОДПК спостерігаються більш виражені ознаки ендотеліальної дисфункції за наявності генів cagA+vacA+ HP, ніж за наявності

cagA+ або vacA+ HP, зокрема порівняно більшим був відсоток судин з явищами десквамації ендотелію, зменшеним був об'єм ядер ендотелію, і водночас виявлений збільшений коефіцієнт варіації розподілу ядерного хроматину в ядрах ендотеліоцитів. При поєднанні ПВ із АГ і ЦД 2 ендотеліальна дисфункція підсилюється як в cagA+vacA+ так і в cagA+ або vacA+ осіб, але у cagA+vacA+ осіб більш суттєво (табл.4.7-4.8).

Таблиця 4.7

Морфологічні показники ендотеліальної дисфункції в різних структурах слизової оболонки у хворих на пептичну виразку шлунка у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2, M±m

Показники	cagA+vacA+ n=13	cagA+ або vacA+ n=21
Коефіцієнт варіації розподілу ядерного хроматину (%) в ядрах ендотеліоцитів	18,0±0,8	14,0±0,4 p<0,05
Об'єм ядер ендотеліоцитів (мкм^3)	16,2±0,7	24,1±1,2 p<0,05
Відсоток судин з явищами десквамації ендотелію (%)	34,0±1,9	24,0±1,8 p<0,05

Примітка. p<0,05 - достовірність відмінностей показників між даними групами.

Таблиця 4.8

Морфологічні показники ендотеліальної дисфункції в різних структурах слизової оболонки у хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2, M±m

Показники	cagA+vacA+ n=9	cagA+ або vacA+ n=17
Коефіцієнт варіації розподілу ядерного хроматину (%) в ядрах ендотеліоцитів	20,0±1,6	17,0±1,4^{нв}
Об'єм ядер ендотеліоцитів (мкм^3)	18,0±1,3	24,1±1,2 p<0,05
Відсоток судин з явищами десквамації ендотелію (%)	37,0±1,8	31,0±1,3 p<0,05

Примітка. p<0,05 - достовірність відмінностей показників між даними групами. НВ – достовірність показників не виявлена.

На основі забарвлення препаратів гематоксиліном і еозином були отримані інші морфометричні показники стану СОШ та СОДПК, дані про які наведені у таблицях 4.9-4.12.

Таблиця 4.9

Морфометричні показники стану слизової оболонки у хворих на пептичну виразку шлунка без супутньої патології, M±m

Показники	cagA+vacA+ n=17	cagA+ або vacA+ n=13
Десквамація покривного епітелію (бали: від 0 до 5)	3,1±0,04	2,1±0,04 p<0,05
Відсоток судин з явищами стазу та (або) сладжу еритроцитів (%)	34,0±1,8	12,0±0,7 p<0,05
Набряк строми (бали: від 0 до 5)	2,4±0,07	1,2±0,03 p<0,05
Крововиливи в строму (бали: від 0 до 5)	1,8±0,04	1,3±0,03 p<0,05
Ступінь інфільтрації ПМЯЛ (бали: від 0 до 5)	3,1±0,08	1,1±0,02 p<0,05

Примітка. p<0,05 - достовірність відмінностей показників між даними групами.

Таблиця 4.10

Морфометричні показники стану слизової оболонки у хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки без супутньої патології, M±m

Показники	cagA+vacA+ n=11	cagA+ або vacA+ n=7
Десквамація ентероцитів (бали: від 0 до 5)	2,4±0,05	1,8±0,04 p<0,05
Відсоток судин з явищами стазу та (або) сладжу еритроцитів (%)	32,0±1,6	7,0±0,4 p<0,05
Набряк строми (бали: від 0 до 5)	3,7±0,07	1,2±0,02 p<0,05
Крововиливи в строму (бали: від 0 до 5)	2,4±0,05	1,1±0,02 p<0,05
Ступінь інфільтрації ПМЯЛ (бали: від 0 до 5)	2,8±0,07	1,1±0,04 p<0,05
Відсоток келихоподібних клітин (%)	14,0±0,9	24,0±1,2 p<0,05

Примітка. p<0,05 - достовірність відмінностей показників між даними групами.

Таблиця 4.11

Морфометричні показники стану слизової оболонки у хворих на пептичну виразку шлунка у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2, M±m

Показники	cagA+vacA+ n=13	cagA+ або vacA+ n=21
Десквамація покривного епітелію (бали: від 0 до 5)	3,8±0,05	2,6±0,02 p<0,05
Відсоток судин з явищами стазу та (або) сладжу еритроцитів (%)	39,0±1,8	12,0±0,4 p<0,05
Набряк строми (бали: від 0 до 5)	3,5±0,07	1,6±0,04 p<0,05
Крововиливи в строму (бали: від 0 до 5)	2,5±0,04	1,9±0,03 p<0,05
Ступінь інфільтрації ПМЯЛ (бали: від 0 до 5)	4,1±0,08	3,5±0,02 p<0,05

Примітка. p<0,05 - достовірність відмінностей показників між даними групами.

Таблиця 4.12

Морфометричні показники стану слизової оболонки у хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2, M±m

Показники	cagA+vacA+ n=9	cagA+ або vacA+ n=17
Десквамація ентероцитів (бали: від 0 до 5)	3,2±0,05	2,0±0,04 p<0,05
Відсоток судин з явищами стазу та (або) сладжу еритроцитів (%)	39,0±1,6	19,0±0,4 p<0,05
Набряк строми (бали: від 0 до 5)	3,9±0,07	2,8±0,02 p<0,05
Крововиливи в строму (бали: від 0 до 5)	2,9±0,05	1,8±0,02 p<0,05
Ступінь інфільтрації ПМЯЛ (бали: від 0 до 5)	3,9±0,08	2,1±0,05 p<0,05
Відсоток келихоподібних клітин (%)	12,0±0,8	21,0±1,1 p<0,05

Примітка. p<0,05 - достовірність відмінностей показників між даними групами.

У цілому, аналіз даних таблиць дозволяє дійти висновку, що у cagA+vacA+ пацієнтів стан СОШ та СОДПК є гіршим, ніж у cagA+ або vacA+

хворих. Особливо це добре видно за проявами запальних реакцій, які оцінені не тільки за рівнем запальної інфільтрації поліморфноядерними лейкоцитами (ПМЯЛ), але також і з урахуванням таких явищ ексудації як набряк строми, стаз крові і сладж еритроцитів, крововиливи. Рівень десквамації покривного епітелію вказував на рівень альтерації (ушкодження) цих клітин. У хворих на пептичну виразку з АГ і ЦД2 пошкодження СОШ і СОДПК за окремим показниками було більш вираженим.

Виконані також окремі дослідження щодо вивчення процесів слизоутворення в СОШ та СОДПК, які ґрунтувалися на гістохімічній методиці (PAS-реакції), що дозволяє виявляти і кількісно оцінювати глікопротеїни та полісахариди слизу. Результати цих досліджень висвітлені в таблицях 4.13-4.16.

Таблиця 4.13

Морфологічні показники слизоутворення слизової оболонки у хворих на пептичну виразку шлунка без артеріальної гіпертензії і цукрового діабету типу 2, M±m

Показники	cagA+vacA+ n=17	cagA+ або vacA+ n=13
Оптична густина PAS-реакції в слизистих шийкових клітинах (відн.од. опт.густини)	0,324±0,0020	0,347±0,0025 p<0,05
Оптична густина PAS-реакції в покривному епітелії (відн.од. опт.густини)	0,263±0,0018	0,284±0,0020 p<0,05
Оптична густина PAS-реакції в поверхневому слизу (відн.од. опт.густини)	0,186±0,0015	0,230±0,0017 p<0,05

Примітка. p<0,05 - достовірність відмінностей показників між даними групами.

Таблиця 4.14

Морфологічні показники слизоутворення слизової оболонки у хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки без артеріальної гіпертензії і цукрового діабету типу 2, M±m

Показники	cagA+vacA+ n=11	cagA+ або vacA+ n=7
Оптична густина PAS-реакції в келихоподібних клітинах (відн.од. опт.густини)	0,290±0,0019	0,291±0,0022^{нв}
Оптична густина PAS-реакції в клітинах брунеровських залоз (відн.од. опт.густини)	0,381±0,0028	0,394±0,0028 p<0,05

Примітка. p<0,05 - достовірність відмінностей показників між даними групами; НВ – достовірність між показниками не виявлено.

Згідно з наведеними даними, оптична густина PAS-реакції знижена у хворих на ПВШ при наявності генів cagA+vacA+ у порівнянні з cagA+ або vacA+ пацієнтами, що вказує на більш сильно порушене слизоутворення. Причому, при пептичній виразці у поєднанні з АГ і ЦД2 відмічається подальше поглиблення порушень процесів слизоутворення (табл. 4.15-4.16).

Таблиця 4.15

Морфологічні показники слизоутворення слизової оболонки у хворих на пептичну виразку шлунка у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2, M±m

Показники	cagA+vacA+ n=13	cagA+ або vacA+ n=21
Оптична густина PAS-реакції в слизистих шийкових клітинах (відн.од. опт.густини)	0,311±0,0021	0,328±0,0024 p<0,05
Оптична густина PAS-реакції в покривному епітелії (відн.од. опт.густини)	0,250±0,0018	0,267±0,0021 p<0,05
Оптична густина PAS-реакції в поверхневому слизу (відн.од. опт.густини)	0,148±0,0015	0,184±0,0014 p<0,05

Примітка. p<0,05 - достовірність відмінностей показників між даними групами.

Таблиця 4.16

Морфологічні показники слизоутворення слизової оболонки у хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2, M±m

Показники	cagA+vacA+ n=9	cagA+ або vacA+ n=17
Оптична густина PAS-реакції в келихоподібних клітинах (відн.од. опт.густини)	0,264±0,0014	0,278±0,0024 p<0,05
Оптична густина PAS-реакції в клітинах брунеровських залоз (відн.од. опт.густини)	0,342±0,0024	0,364±0,0021 p<0,05

Примітка. p<0,05 - достовірність відмінностей показників між даними групами.

Наведені дані проілюстровані за допомогою рис. 4.5-4.10.

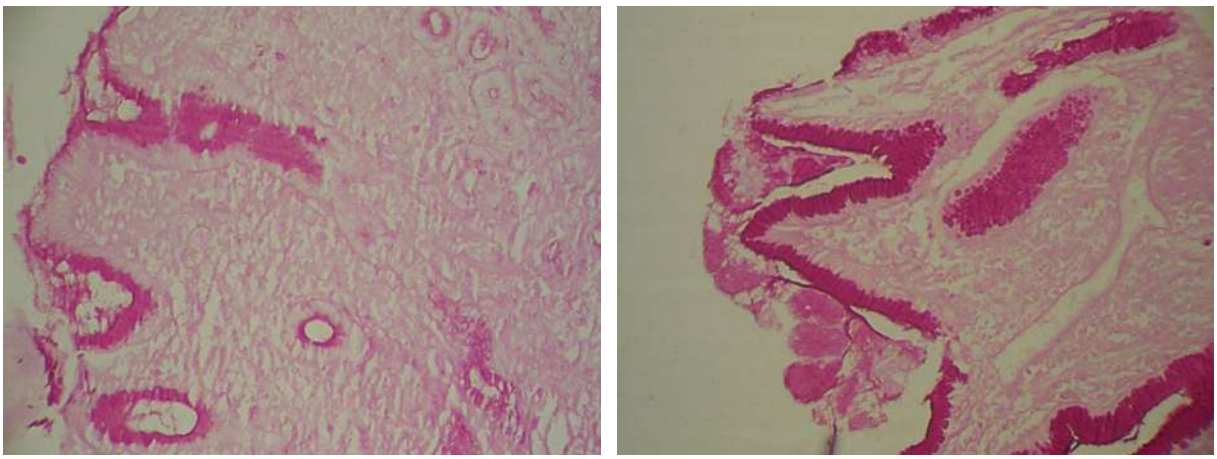

Рис.4.5. Спостереження пептичної виразки шлунка без поєднання із артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2.

Слизова оболонка шлунка. А) при cagA+vacA+ Helicobacter pylori; Б) при cagA+ або vacA+ Helicobacter pylori. PAS-реакція. Об.20х. Ок.10х.

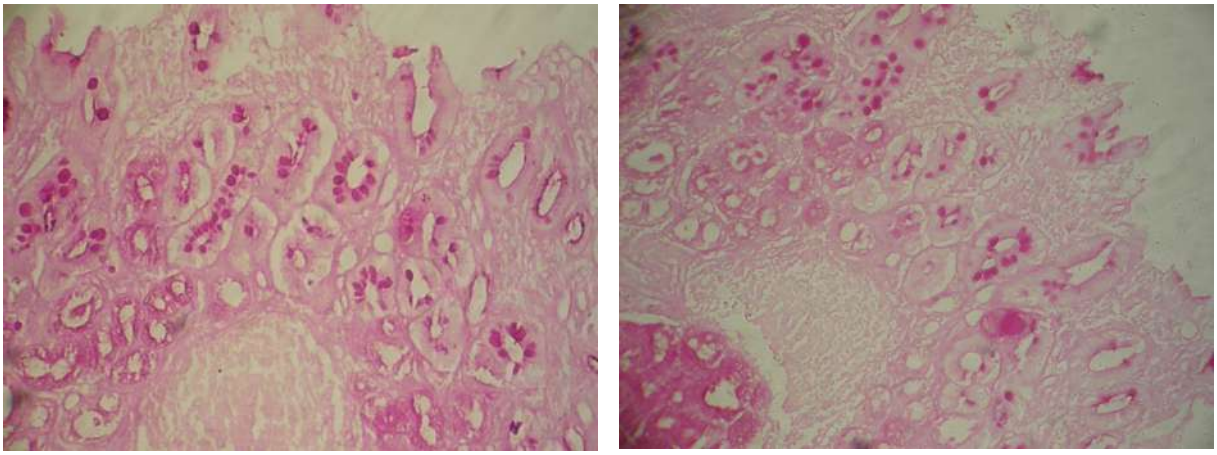

Рис.4.6. Спостереження пептичної виразки дванадцятипалої кишки. Слизова оболонка дванадцятипалої кишки. А) при cagA+vacA+ Helicobacter pylori; Б) при cagA+ або vacA+ Helicobacter pylori. PAS-реакція. Об.20х. Ок.10х.

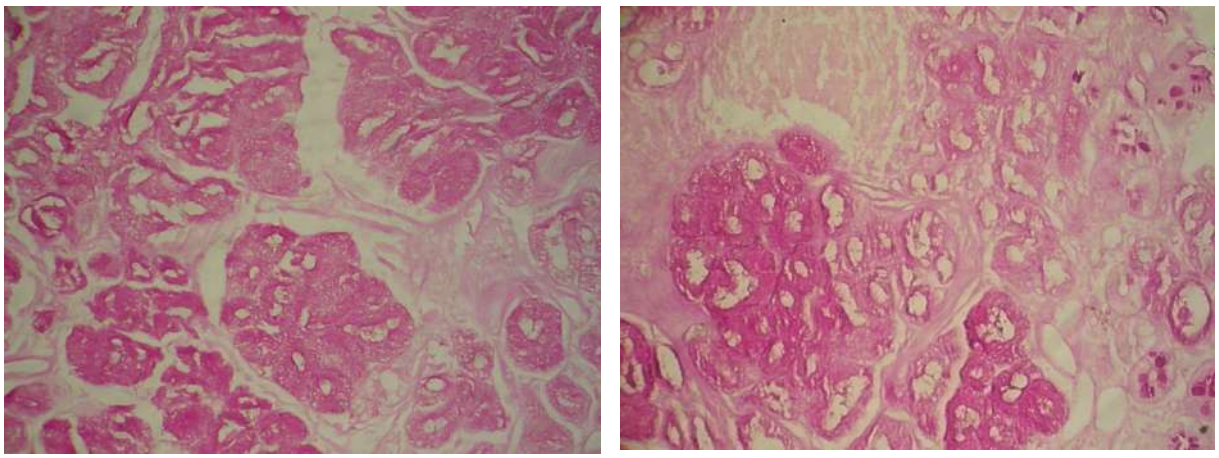

Рис.4.7. Спостереження пептичної виразки дванадцятипалої кишки. Місце залягання брунеровських залоз дванадцятипалої кишки. А) при cagA+vacA+ Helicobacter pylori; Б) при cagA+ або vacA+ Helicobacter pylori. PAS-реакція. Об.20х. Ок.10х.

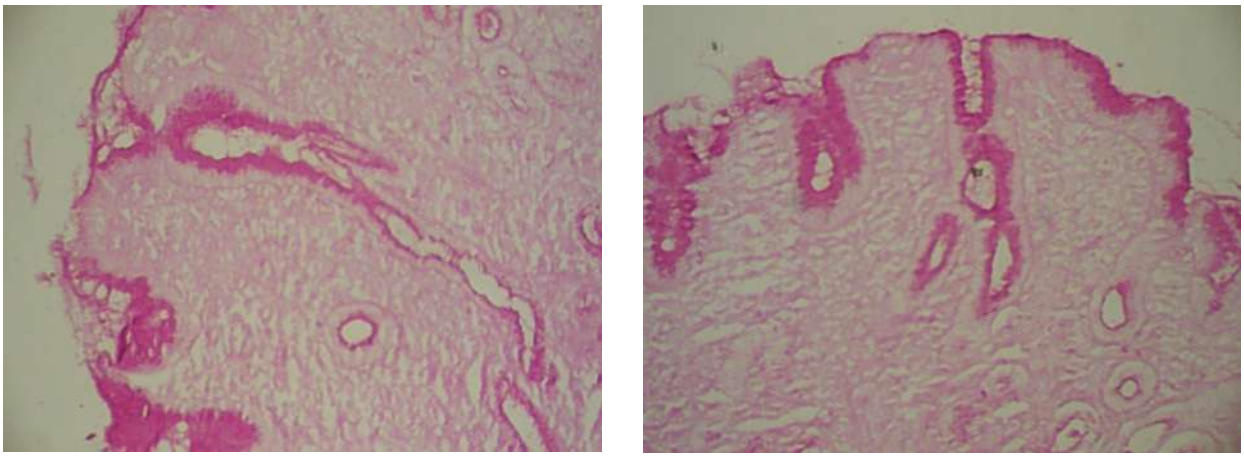

Рис.4.8. Спостереження пептичної виразки шлунка у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2.
Слизова оболонка шлунка. А) при cagA+vacA+ Helicobacter pylori; Б) при cagA+ або vacA+ Helicobacter pylori. PAS-реакція. Об.20х. Ок.10х.

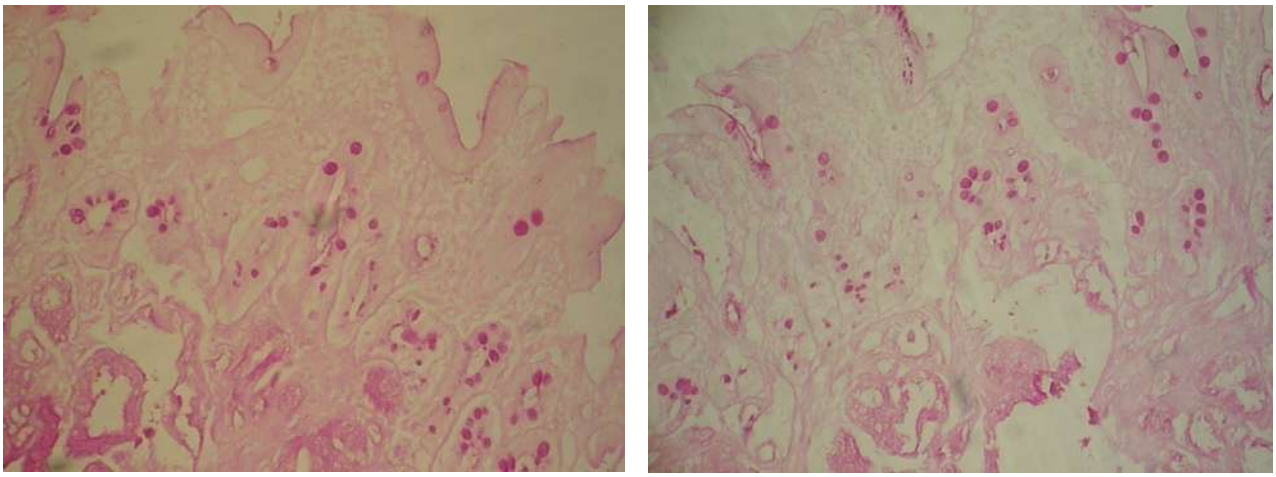

Рис.4.9 Спостереження пептичної виразки дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2.
Слизова дванадцятипалої кишки. А) при cagA+vacA+ Helicobacter pylori; Б) при cagA+ та vacA+ Helicobacter pylori. PAS-реакція. Об.20х. Ок.10х.СОДПК

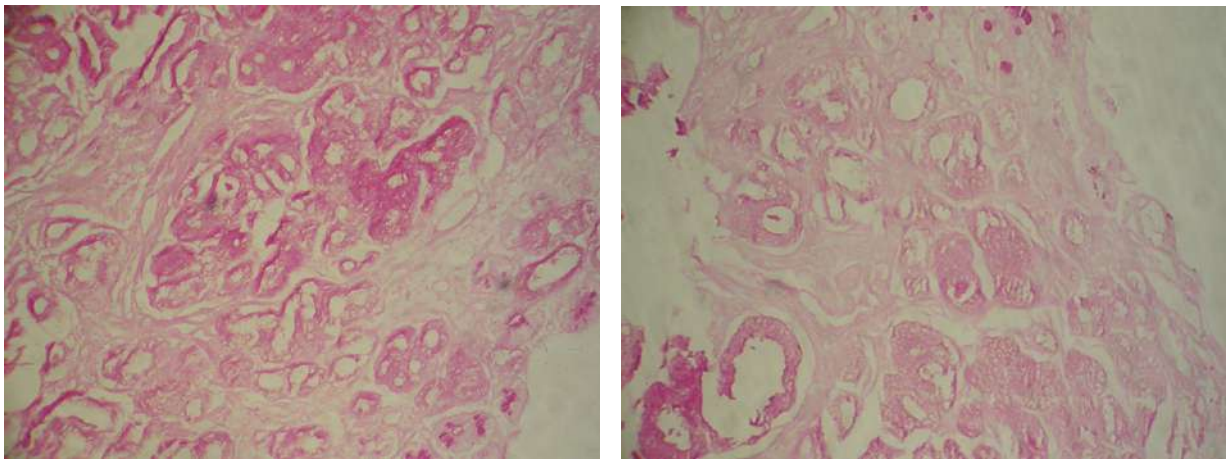

Рис.4.10. Спостереження пептичної виразки дванадцятипалої кишки з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2.
Місце залягання брунеровських залоз дванадцятипалої кишки. А) при cagA+vacA+ Helicobacter pylori; Б) при cagA+ або vacA+ Helicobacter pylori. PAS-реакція. Об.20х. Ок.10х.

Аналіз отриманих даних гістологічного та гістохімічного досліджень показав, що за асоціації ПВ з генотипом cagA+vacA+ Helicobacter pylori спостерігаються більш виражені морфологічні зміни порівняно з наявністю генотипів cagA+vacA- або cagA-vacA+, які характеризуються вищим відсотком судин з явищами десквамації ендотелію (на 60% - за ПВШ, на 42,1% – за ПВДПК, на 41,7% - за ПВШ із АГ та ЦД2; на 19,35% – за ПВДПК із АГ та ЦД2, $p<0,05$); меншим об’ємом ядер ендотеліоцитів (на 36,3% - за ПВШ, на 36% – за ПВДПК, на 32,7% - за ПВШ із АГ та ЦД2; на 25,3% – за ПВДПК із АГ та ЦД2, $p<0,05$), що свідчить про поглиблення альтерації клітин; вищим коефіцієнтом варіації розподілу ядерного хроматину в ядрах ендотеліоцитів (на 41,7%, на 26,1%, на 28,6%, на 17,6% відповідно), із зниженням оптичної густини поверхневого слизу шлунка (на 19% - за ПВШ, на 19,6% - за ПВШ із АГ та ЦД2, $p<0,05$) та оптичної густини в клітинах брунеровських залоз дванадцятипалої кишки.

Резюме до розділу 4.

Оцінюючи стан ендотелію встановлено, що за наявності генів cagA+vacA+ у хворих на ПВШ та ДПК виявлені вираженні порушення ендотеліальної функції, зокрема - підвищений відсоток судин з явищами десквамації ендотелію, зменшений об'єм ядер ендотелію на фоні підвищеного коефіцієнту варіації розподілу ядерного хроматину в ядрах ендотеліоцитів у порівнянні з групою хворих на ПВШ та ДПК при наявності генів cagA+ або vacA+. При поєднанні ПВШ та ДПК із АГ і ЦД2 з урахуванням генів cagA+vacA+ показники ендотеліальної дисфункції суттєво посилюються у порівняні з групою хворих на ПВШ та ДПК у поєднанні з АГ і ЦД2 з урахуванням генів cagA+ або vacA+.

За даними результатів встановлено, що прояви запальних реакцій, які оцінені не тільки по рівню запальної інфільтрації поліморфноядерними лейкоцитами (ПМЯЛ), але також і з урахуванням таких явищ ексудації як набряк строми, стаз крові і садж еритроцитів, крововиливи. Рівень десквамації покривного епітелію вказував на рівень альтерації (ушкодження) цих клітин. У хворих на ПВШ та ДПК у поєднанні АГ і ЦД2 стан СОШ і СОДПК супроводжується вираженими змінами данних показників.

Досліджено, що оптична густина PAS-реакції за наявності генів cagA+vacA+ у хворих на ПВШ та ДПК в порівнянні з хворими на ПВШ та ДПК за наявністю генів cagA+ або vacA+ у всіх вивчених структурах вказує на більш вираженне порушене слизоутворення. Причому, при наявності АГ і ЦД 2 у поєднанні з ПВШ та ДПК відмічається подальше поглиблення порушень процесів слизоутворення.

Матеріали розділу висвітлені в опублікованих працях:

1. Сіцінська ІО, Федів ОІ. Гістологічні особливості пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднаної з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2. Матеріали 96-ї підсумкової наукової конференції

професорсько-викладацького персоналу БДМУ; 2015 Лют ; Чернівці. Чернівці; 2015. с. 110.

2. Сицинская ИА. Гистологическая характеристика больных с пептической язвой желудка и двенадцятиперстной кишки в сочетании с артериальной гипертензией и сахарным диабетом типа 2 у лиц пожылого возраста. Материалы научно-практической конференции с международным участием “Актуальные проблемы геронтологии и гериартрии” Научный журнал по теоретическим и практическим проблемам биологии и медицины; 2016. Нояб 3-4; Самарканд. Самарканд; 2016. с. 109-10.

РОЗДІЛ 5
ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕПТИЧНОЇ ВИРАЗКИ ШЛУНКА ТА ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ У ПОЄДНАННІ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ І ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2 ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ ГЕНІВ CAG A І VAC A HELICOBACTER PYLORI

5.1 Показники вмісту деяких цитокінів у сироватці крові у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 залежно від наявності генів cagA і vacA Helicobacter pylori

Завданням даного підрозділу роботи було виявити вплив генів (cagA, vacA) H.pylori та їх комбінацій на цитокінову ланку у хворих на ПВШ та ДПК у поєднанні з АГ і ЦД 2.

Обстежено 28 хворих на ПВШ та ДПК за наявності генів cagA+vacA+ (група IIIA), 20 хворих на ПВШ та ДПК за наявності генів cagA+ або vacA+ (група IIIБ), 22 хворих на ПВШ та ДПК за наявністю генів cagA+vacA+ у поєднанні з АГ і ЦД 2 (група IVA), 38 хворих на ПВШ та ДПК за наявністю генів cagA+ або vacA+ у поєднанні з АГ і ЦД 2 (група IVБ) та 30 ПЗО (V група). Суттєвих розбіжностей у результатах досліджень при локалізації виразкового дефекту в шлунку або ДПК у обстежених хворих не було.

Досліджуючи рівень інтерлейкінів в крові (рис. 5.1), встановлено, що вміст ІЛ-6 був найвищим у хворих на ПВШ та ДПК із АГ і ЦД2, асоційовану з НР з генотипом cagA+vacA+. У хворих на ПВ без супутньої патології його рівень за наявності генотипу cagA+vacA+ НР у 6,89 рази ($p<0,05$), а за наявності генотипів cagA+vac-/cagA-vacA+ у 4,87 раза ($p<0,05$) перевищував такий у групі практично здорових осіб. Водночас вміст ІЛ-6 у хворих на ПВШ та ДПК cagA+vacA+ був в 1,41 раза ($p<0,05$) вищим у порівняні з групою хворих на ПВШ та ДПК cagA+ або vacA+.

За наявності супутньої патології у хворих на ПВШ та ДПК вміст ІЛ-6 cagA+vacA+ становив (63,36±2,44) пг/мл, що у 12,2 рази (p<0,05) перевищувало ідентичний показник у групі ПЗО, а за наявності cagA+ або vacA+ складав (48,83±1,61) пг/мл і був у 9,39 рази (p<0,05) більшим, ніж у ПЗО.

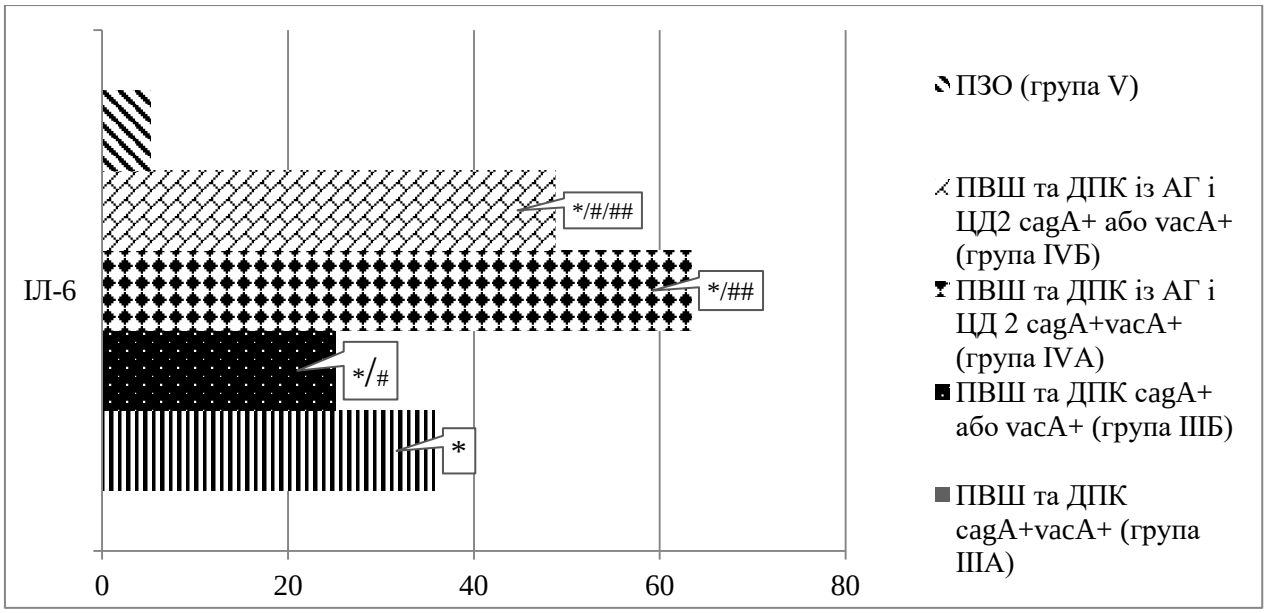

Рис. 5.1 Вміст ІЛ-6 (пг/мл) у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 залежно від генотипу (cagA, vacA) Helicobacter pylori

Примітки.* - достовірність відмінностей (p<0,05) між показниками в групах IIIA, IIIБ, IVA, IVБ у порівнянні з групою V;
- достовірність відмінностей (p<0,05) між показниками в групах IIIA та IIIБ, IVA та IVБ;
- достовірність відмінностей (p<0,05) між показниками в групах IIIA та IVA, IIIБ та IVБ.

При аналізі вмісту ІЛ-6 у сироватці крові за ПВШ та ДПК, поєднаної з АГ і ЦД 2 залежно від наявності генів cagA і vacA HP встановлено, що даний показник за генотипу cagA+vacA+ у 1,3 рази (p<0,05) перевищував відповідну величину за генотипів cagA+vacA-/cagA-vacA+.

Водночас рівень ІЛ-6 у групах IVA і IVБ вірогідно перевищував такий у групах IIIA і IIIБ в 1,77 та 1,95 раза відповідно (p<0,05).

У групі хворих на ПВШ та ДПК cagA+vacA+ вміст ІЛ-10 становить (1,46±0,05) пг/мл, а у групі хворих на ПВШ та ДПК cagA+ або vacA+ - (1,59±0,04) пг/мл, що на 23,6% (p<0,05) та на 16,8% (p<0,05) нижче у порівняні з групою практично здорових осіб - (1,91±0,06) пг/мл (p<0,05) (рис. 5.2).

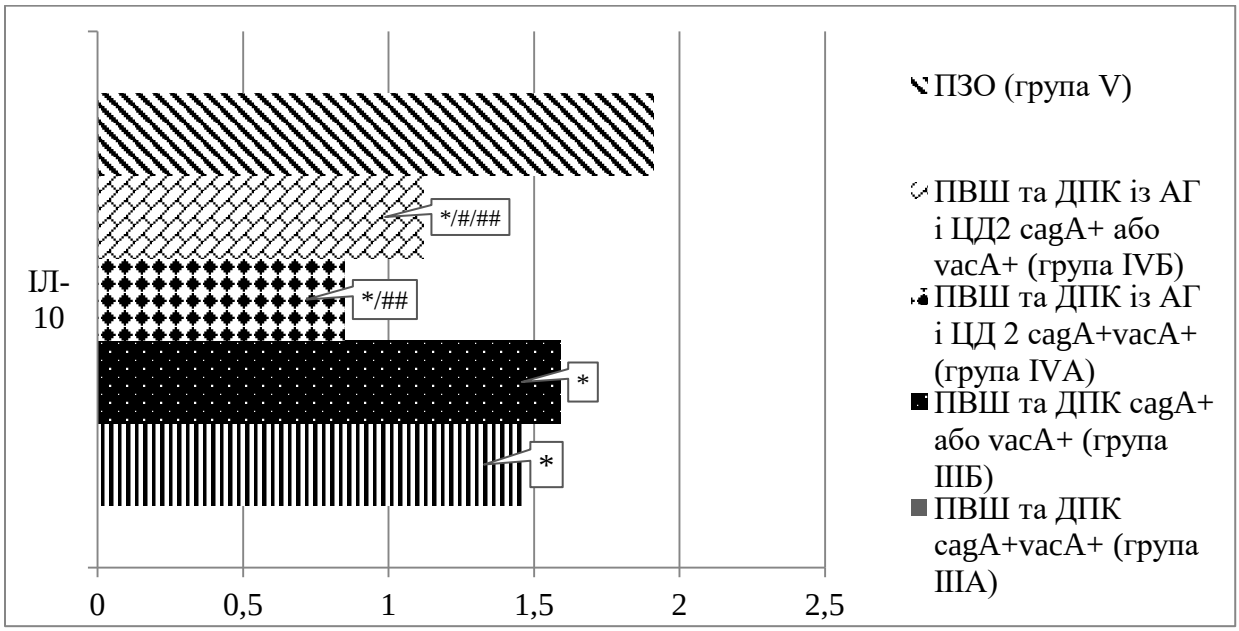

Рис. 5.2 Вміст ІЛ-10 (пг/мл) у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 залежно від генотипу (cagA, vacA) Helicobacter pylori

Примітки.* - достовірність відмінностей (p<0,05) між показниками в групах IIIA, IIIБ, IVA, IVБ у порівнянні з групою V;
- достовірність відмінностей (p<0,05) між показниками в групах IIIA та IIIБ, IVA та IVБ;
- достовірність відмінностей (p<0,05) між показниками в групах IIIA та IVA, IIIБ та IVБ.

За наявності супутньої патології вміст ІЛ-10 у хворих на ПВШ та ДПК cagA+vacA+ становить (0,85±0,03) пг/мл, cagA+ або vacA+ - (1,12±0,02) пг/мл що на 55,5% (p<0,05) і 41,4% (p<0,05) відповідно нижче ніж у групі ПЗО - (1,91±0,06) пг/мл. Встановлено також, що даний показник був меншим у групах хворих з cagA+vacA+ у порівнянні з групами хворих з cagA+ або vacA+ в 1,1 раза (p>0,05) (за відсутності супутньої патології) і в 1,3 раза (p<0,05) (за поєднання ПВШ та ДПК з АГ і ЦД2).

Оцінюючи вміст ІЛ-12 (рис.5.3) у хворих на ПВШ та ДПК без супутньої патології встановлено, що у хворих груп ІІІА ((6,23±0,08) пг/мл) та ІІІ Б ((4,04±0,13) пг/мл) він був більшим у 1,75 рази ($p<0,05$) та у 1,13 рази ($p>0,05$) відповідно у порівнянні з групою ПЗО ((3,56±0,23) пг/мл). Водночас вміст ІЛ-12 у хворих групи ІІІА у 1,54 рази вищий у порівнянні групою ІІІБ ($p<0,05$).

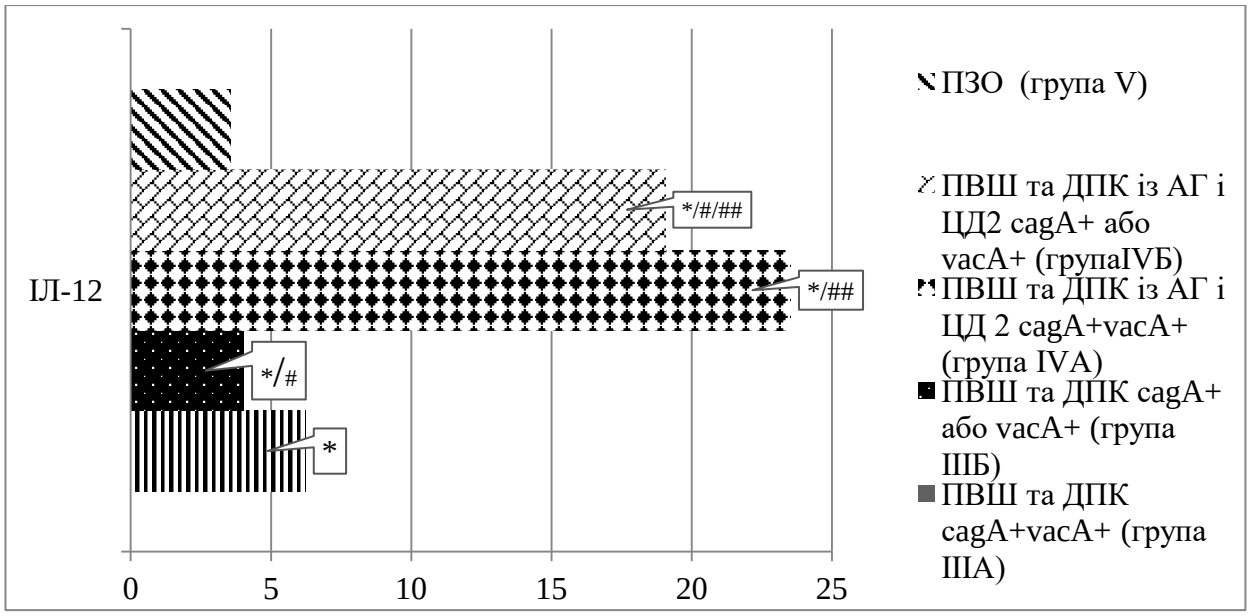

Рис. 5.3 Вміст ІЛ-12 (пг/мл) у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 залежно від генотипу (cagA, vacA) Helicobacter pylori

Примітки.* - достовірність відмінностей ($p<0,05$) між показниками в групах ІІІА, ІІІБ, IVA, IVБ у порівнянні з групою V;
- достовірність відмінностей ($p<0,05$) між показниками в групах ІІІА та ІІІБ, IVA та IVБ;
- достовірність відмінностей ($p<0,05$) між показниками в групах ІІІА та IVA, ІІІБ та IVБ.

У хворих IVA та IVБ груп рівень ІЛ-12 у сироватці крові був збільшеним порівняно з групою ПЗО у 6,61 та 5,35 рази відповідно ($p<0,05$). Водночас за наявності генотипу cagA+vacA+ НР зазначений показник у групі IVA вірогідно ($p<0,05$) перевищував такий у групі IVБ в 1,24 раза.

Після обстеження даних показників хворих на ПВШ та ДПК із АГ і ЦД2 виявлено негативний кореляційний зв'язок середньої сили між ІЛ-12 та ІЛ-10 (r=-0,487, p<0,001).

Підвищеним у порівнянні з групою ПЗО ((69,63±4,72) пг/мл) був і вміст ІЛ-18 (рис. 5.4) у всіх обстежених хворих: у групі ІІІА ((161,97±4,09) пг/мл – в 2,32 рази (p<0,05), у групі ІІІБ ((154,22±7,61) пг/мл) – в 2,21 рази (p<0,05), у групі ІVА ((487,87±19,22) пг/мл) – в 7 раз (p<0,001), у групі ІVБ ((240,17±9,56) пг/мл) – в 3,45 раза (p<0,001).

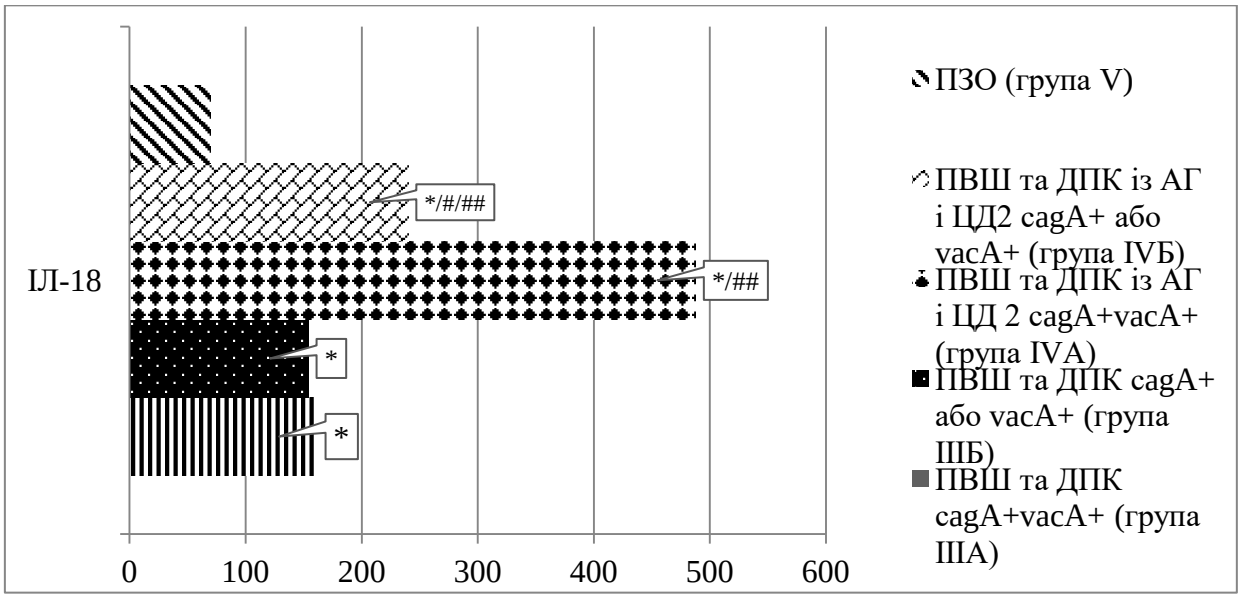

Рис. 5.4 Вміст ІЛ-18 (пг/мл) у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 залежно від генотипу (cagA, vacA) Helicobacter pylori

Примітки.* - достовірність відмінностей (p<0,05) між показниками в групах ІІІА, ІІІБ, ІVА, ІVБ у порівнянні з групою V;
- достовірність відмінностей (p<0,05) між показниками в групах ІІІА та ІІІБ, ІVА та ІVБ;
- достовірність відмінностей (p<0,05) між показниками в групах ІІІА та ІVА, ІІІБ та ІVБ.

Водночас за наявності обох генів НР показники рівня ІЛ-18 були істотнішими, ніж за наявності одного з них - у хворих на ПВШ та ДПК без супровідної патології вміст ІЛ-18 - в 1,1 раза (p>0,05); у хворих на ПВШ та ДПК із АГ і ЦД 2 - у 2 рази (p<0,05).

Виявлено позитивний слабкий кореляційний зв’язок між рівнем ІЛ-6 та ІЛ-18 ($r=0,334$, $p<0,009$).

Слід також відзначити наявність вірогідних відмінностей ($p<0,05$) між досліджуваними показниками цитокінового профілю у хворих на ПВ шлунка та ДПК без супровідної патології та пацієнтів з ПВШ та ДПК із АГ та ЦД 2.

Отже, перебіг ПВШ та ДПК, особливо за її поєднання з АГ і ЦД 2, супроводжується істотним цитокіновим дисбалансом (зростанням концентрації прозапальних (ІЛ-6, ІЛ-12, ІЛ-18) на тлі зниження вмісту протизапальних цитокінів (ІЛ-10) у сироватці кров, так і в СОДПК.

5.2. Показники оксидантно-протиоксидантного гомеостазу та протеолітичної активності плазми крові у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 залежно від наявності генів cagA і vacA Helicobacter pylori

Наступним етапом дослідження стало з'ясування змін оксидантно-антиоксидантної системи (рівня МА в плазмі крові та еритроцитах, вмісту ГВ та активностей глутатіонпероксидази і глутатіон-S-трансферази у крові), у хворих на ПВШ та ДПК, у т.ч. за її поєднання з АГ і ЦД 2 залежно від генотипу НР.

Обстежено 28 хворих на ПВШ та ДПК за наявністю генів cagA+vacA+ (IIIA група), 20 хворих на ПВШ та ДПК при cagA+ або vacA+ (IIIБ група), 22 хворих на ПВШ та ДПК за наявністю cagA+vacA+ у поєднані з АГ і ЦД2 (IVA група), 33 хворих на ПВШ та ДПК при cagA+ або vacA+ у поєднанні з АГ і ЦД2 (IVБ група) та 30 ПЗО (V група). Суттєвих розбіжностей в результатах дослідження залежно від локалізації виразки у обстежених хворих не було, тому вони розглядалися комплексно.

При дослідженні оксидантно-протиоксидантної системи (табл. 5.1) виявлено, що у хворих на ПВШ та ДПК cagA+vacA+ H.pylori вміст МА в плазмі крові був у 1,38 раза ($p<0,05$) вищий у порівнянні з групою ПЗО, однак суттєво не відрізнявся від такого за наявності генотипів cagA+vacA-/cagA-vacA+ ($p>0,05$).

У групі хворих на ПВШ та ДПК у поєднанні з АГ і ЦД2 за наявності cagA+vacA+ рівень МА в плазмі крові у 2 рази підвищений у порівняно з групою ПЗО ($p<0,05$) та у 1,32 рази ($p<0,05$) у порівняні з групою хворих на ПВШ та ДПК cagA+ або vacA+ у поєднанні з АГ і ЦД2.

Аналогічна ситуація спостерігається при оцінці вмісту малонового альдегіду в еритроцитах крові. Виявлено суттєві зміни у групі хворих на ПВШ та ДПК cagA+vacA+ H.pylori з АГ і ЦД2, що проявляється підвищенням

показника у 1,83 рази (p<0,05) та у 1,22 рази (p<0,05) у порівняні з групою хворих на ПВШ та ДПК cagA+ або vacA+ у поєднанні з АГ і ЦД2.

Таблиця 5.1

Стан оксидантно-протиоксидантного гомеостазу у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом 2 типу залежно від наявності генів cagA і vacA Helicobacter pylori, M±m.

Показник	Групи обстежених				
	Хворі на ПВШ та ДПК		Хворі на ПВШ та ДПК у поєднані з АГ і ЦД2		Практично здорові особи, (група V) n =30
	cagA+ vacA+ (група IIIA) n =28	cagA+ або vacA+ (група IIIБ) n =20	cagA+ vacA+ (група IVA) n =22	cagA+ або vacA+ (група IVБ) n =38	
Малоновий альдегід в еритроцитах крові, мкмоль/л	10,32±0,34 *	7,78±0,52 */#	12,75±0,37 */##	10,49±0,3 */#/##	6,97±0,22
Малоновий альдегід в плазмі крові, мкмоль/л	3,47±0,14 *	3,37±0,23 *	5,04±0,05 */##	3,83±0,09 */#//##	2,52±0,09
Глутатіон відновлений, ммоль/л	0,52±0,01 *	0,69±0,01 */#	0,35±0,01 */##	0,37±0,01 */##	1,06±0,06
Глутатіонпероксидаза, нмоль ГВ / 1 г Hb за хв.	225,46± 12,22 *	158,6± 3,17 */#	303,46± 7,95 */##	271,19± 2,91 */#/##	121,08± 8,04
Глутатіон-S-трансфераза, нмоль ГВ / 1 г Hb за хв.	122,69± 2,34 *	108,85± 0,99 */#	145,00± 0,92 */##	125,66± 3,33 */#/##	94,09± 3,29

Примітки.* - достовірність відмінностей (p<0,05) між показниками в групах IIIA, IIIБ, IVA, IVБ у порівнянні з групою V;
- достовірність відмінностей (p<0,05) між показниками в групах IIIA та IIIБ, IVA та IVБ;
- достовірність відмінностей (p<0,05) між показниками в групах IIIA та IVA, IIIБ та IVБ.

При дослідженні глутатіонової системи (табл. 5.1) виявлено, що у хворих на ПВШ та ДПК при наявності генів cagA+vacA+ H.pylori спостерігається зниження глутатіону відновного (ГВ) (у 2,04 рази) ($p<0,05$) на фоні підвищення активностей глутатіонпероксидази (ГП) (у 1,86 рази) ($p<0,05$) та глутатіон– S–трансферази (ГТ) (у 1,3 рази) ($p<0,05$) у порівняні з групою ПЗО, а у хворих на ПВШ та ДПК cagA+ або vacA+ НР - нижчий ГВ (у 1,53 рази) ($p<0,05$) на фоні підвищення активностей ГП (у 1,31 рази) ($p<0,05$) та ГТ (у 1,16 рази) ($p<0,05$) у порівняні з групою ПЗО відповідно.

Поєднання ПВШ та ДПК і з АГ і ЦД2 за наявності cagA+vacA+ спричинює суттєве зниження ГВ (у 3,03 рази) ($p<0,05$) на фоні підвищення активностей глутатіонпероксидази (ГП) (у 2,5 рази) ($p<0,05$) та глутатіон–S–трансферази (ГТ) (у 1,54 рази) ($p<0,05$) у порівнянні з групою ПЗО.

Після обстеження даних показників хворих на ПВШ та ДПК із АГ і ЦД2 виявлено кореляційні зв’язки між показниками ІЛ-6 та ГТ ($r=0,326$, $p<0,011$), ІЛ-10 та ГВ ($r=0,470$, $p<0,001$), ІЛ-10 та ГТ ($r=-0,331$, $p<0,010$), ІЛ-12 та ГВ ($r=-0,292$, $p<0,024$), ІЛ-12 та ГТ ($r=0,396$, $p<0,002$).

При дослідженні протеолітичної активності (табл. 5.2) виявлено, що у хворих на ПВШ та ДПК cagA+vacA+ НР спостерігається підвищення лізису альбуміну (у 1,09 рази) ($p<0,05$), лізису азоказеїну (у 1,16 рази ($p<0,05$)), лізису азоколу (у 1,1 рази) ($p<0,05$) у порівнянні з групою хворих на ПВШ та ДПК cagA+ або vacA+ НР та у порівняні з групою ПЗО (у 1,14 рази ($p<0,001$), у 1,39 рази($p<0,001$), у 1,43 рази ($p<0,05$)) відповідно.

Проте, у групі хворих на ПВШ та ДПК у поєднанні з АГ і ЦД 2 за наявності cagA+vacA+ спостерігається зниження лізису альбуміну (у 1,2 рази) ($p<0,05$), лізису азоказеїну (у 1,08 рази) ($p<0,05$), лізису азоколу (у 1,2 рази) ($p<0,05$) у порівняні з групою хворих на ПВШ та ДПК cagA+ або vacA+ НР у поєднанні з АГ і ЦД 2 та підвищення показників у порівнянні з групою ПЗО (у 1,27 рази ($p<0,05$), у 1,49 рази ($p<0,05$), у 1,5 рази ($p<0,05$)) відповідно.

Таблиця 5.2

Протеолітична активність плазми крові у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 залежно від наявності генів cagA та vacA+ HP, M±m

Показник	Групи обстежених				
	Хворі на ПВШ та ДПК		Хворі на ПВШ та ДПК у поєднані з АГ і ЦД2		Практично здорові особи, (група V) n =30
	cagA+ vacA+ (група IIIA) n =28	cagA+ або vacA+ (група IIIБ) n =20	cagA+ vacA+ (група IVA) n =22	cagA+ або vacA+ (група IVБ) n =38	
Лізис азоальбуміну, E_{440}/мл/год	2,46±0,01 *	2,27±0,03 */#	2,52±0,04 *	2,70±0,03 */#/##	2,12±0,02
Лізис азоказеїну E_{440}/мл/год	1,89±0,02 *	1,64±0,01 */#	2,02±0,01 */##	1,87±0,02 */#/##	1,36±0,08
Лізис азоколу, E_{440}/мл/год	0,80±0,02 *	0,73±0,02 */#	0,84±0,02 *	1,01±0,02 */#/##	0,56±0,02

Примітки. * - достовірність відмінностей (p<0,05) між показниками в групах IIIA, IIIБ, IVA, IVБ у порівнянні з групою V;

- достовірність відмінностей (p<0,05) між показниками в групах IIIA та IIIБ, IVA та IVБ;

- достовірність відмінностей (p<0,05) між показниками в групах IIIA та IVA, IIIБ та IVБ.

Спостерігаються кореляційні зв’язки між показниками ІЛ-6 та лізисом альбуміном (r=0,377, p<0,003), ІЛ-10 та лізисом азоказеїну (r=-0,285, p<0,027), ІЛ-10 та лізисом азоальбуміну (r=-0,515, p<0,001), ІЛ-12 та лізосом азоколу (r=0,307, p<0,017), ІЛ-12 та лізосом альбуміну (r=0,405, p<0,001), ІЛ-18 та лізис азоколом (r=0,268, p<0,038), ІЛ-18 та лізис альбуміном (r=0,314, p<0,014), ВВЕС та лізис альбуміном (r=0,274, p<0,034), ГВ та лізис азоколом (r=-0,335, p<0,009), ГВ та лізис азоальбуміном (r=-0,345, p<0,007), ГТ та лізис альбуміном (r=0,486, p<0,001).

5.3 Показники функціонального стану ендотелію, гемокоагуляції, фібринолізу та морфо-функціональних властивостей еритроцитів у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 залежно від наявності генів cagA і vacA Helicobacter pylori

Наступним завданням дисертаційної роботи стала оцінка функціонального стану ендотелію шляхом дослідження змін кількості десквамованих ендотеліальних клітин (ДЕК), вмісту ендотеліну-1 (ЕТ-1), молекули адгезії ендотелію судин sVCAM-1 та стабільних метаболітів монооксиду нітрогену (нітратів/нітритів) у крові.

Обстежено 28 хворих на ПВШ та ДПК за наявності генів cagA+vacA+ (група ІІІА), 20 хворих на ПВШ та ДПК за наявності генів cagA+ або vacA+ (група ІІІБ), 22 хворих на ПВШ та ДПК за наявністю генів cagA+vacA+ у поєднанні з АГ і ЦД2 (група ІVА), 38 хворих на ПВШ та ДПК за наявністю генів cagA+ або vacA+ у поєднанні з АГ і ЦД2 (група ІVБ) та 30 ПЗО (V група). Суттєвих розбіжностей у результатах досліджень при локалізації виразкового дефекту в шлунку або ДПК у обстежених хворих не було, тому хворі з ПВ шлунка та ДПК були об’єднані в одну групу.

Аналіз отриманих даних показав, що кількість ДЕК збільшувалася у всіх групах хворих (рис. 5.5). Зокрема, у хворих на ПВШ та ДПК, асоційовану з cagA+vacA+ НР, кількість ДЕК у крові становила (8,44±0,22) 10^4/л, що у 3,52 рази ($p<0,05$) перевищувало відповідний показник у групі ПЗО ((2,4±0,23) 10^4/л), а у хворих на ПВШ та ДПК, асоційовану з НР cagA+ або vacA+ їх величина складала ((5,11±0,28) 10^4/л) і була у 2,12 раза більшою у порівняні з групою ПЗО ($p<0,05$). Водночас у групі хворих на ПВШ та ДПК з cagA+vacA+ НР кількість ДЕК була у 1,65 рази вищою у порівняні з групою хворих на ПВШ та ДПК cagA+ або vacA+.

Підтвердженням того, що АГ і ЦД 2 обтяжує перебіг ПВШ та ДПК, стали вірогідно вищі ($p<0,05$) значення даного показника у групах ІVА і ІVБ, в яких

кількість ДЕК підвищувалася відповідно у 6,6 та 4,56 разів ($p<0,05$) порівняно з групою ПЗО. Встановлено також, що його величина була у 1,45 рази ($p<0,05$), вищою у групі хворих на ПВШ та ДПК у поєднанні з АГ і ЦД 2, асоційовану з cagA+vacA+ HP у порівняні з групою хворих на ПВШ та ДПК у поєднанні з АГ і ЦД 2 з cagA+ або vacA+ HP.

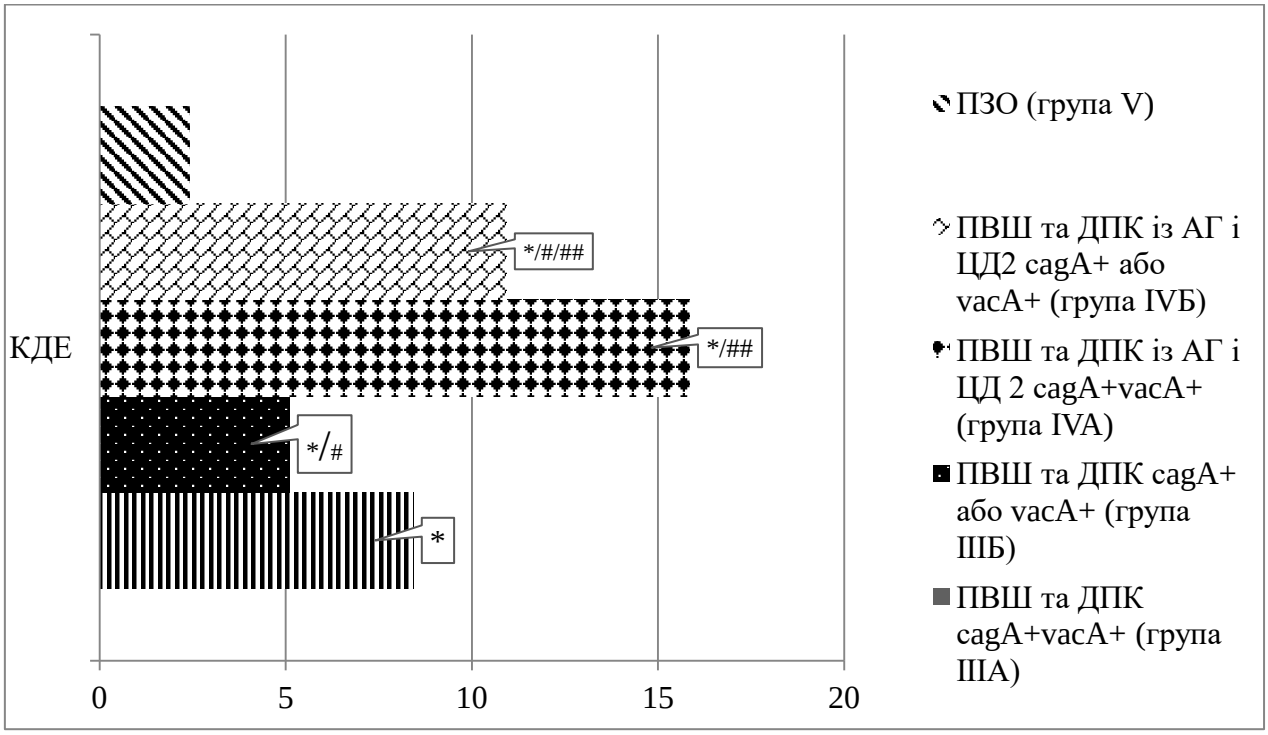

Рис. 5.5. Кількість десквамованих ендотеліальних клітин в крові при пептичній виразці шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 залежно від генотипу (cagA, vacA) Helicobacter pylori

Примітки.* - достовірність відмінностей ($p<0,05$) між показниками в групах IIIA, IIIБ, IVA, IVБ у порівнянні з групою V;
- достовірність відмінностей ($p<0,05$) між показниками в групах IIIA та IIIБ, IVA та IVБ;
- достовірність відмінностей ($p<0,05$) між показниками в групах IIIA та IVA, IIIБ та IVБ.

При дослідженні рівня стабільних метаболітів монооксиду нітрогену (нітратів/нітритів) у плазмі крові, встановлено, що у групі хворих на ПВШ та ДПК з cagA+vacA+ HP рівень нітратів/ нітритів становив (23,35±0,36)

мкмоль/л, , що у 1,23 рази перевищувало відповідну величину у ПЗО (18,92±0,83) мкмоль/л ($p<0,05$), а у групі хворих на ПВШ та ДПК з cagA+ або vacA+ HP вміст нітратів/нітритів складав (19,74±0,61) мкмоль/л і суттєво не відрізнявся від такого у ПЗО ($p>0,05$) (рис. 5.6). Водночас, за наявності у хворих на ПВШ та ДПК обох генів, вміст даного показникабув більшим у 1,2 раза ($p<0,05$) у порівняні з групою хворих на ПВШ та ДПК з наявністю тільки одного із зазначених генів HP.

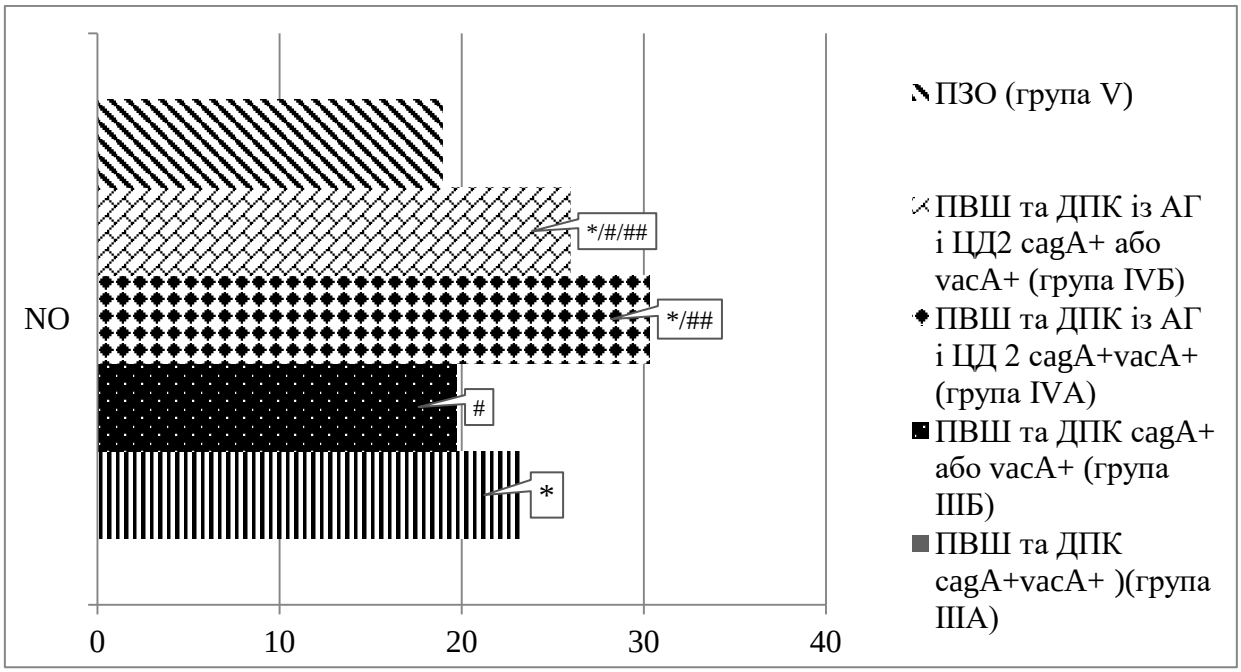

Рис. 5.6. Рівень нітратів / нітритів в крові (мкмоль/л) при пептичній виразці шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 залежно від генотипу (cagA, vacA) Helicobacter pylori

Примітки.* - достовірність відмінностей ($p<0,05$) між показниками в групах IIIA, IIIБ, IVA, IVБ у порівнянні з групою V;
- достовірність відмінностей ($p<0,05$) між показниками в групах IIIA та IIIБ, IVA та IVБ;
- достовірність відмінностей ($p<0,05$) між показниками в групах IIIA та IVA, IIIБ та IVБ.

За наявності супутньої патології рівень нітратів/нітритів у хворих на ПВШ та ДПК з cagA+vacA+ HP складав (30,33±5,07) мкмоль/л і був у 1,6 раза

більшим (p<0,05) порівняно з групою ПЗО, а у хворих на ПВШ та ДПК з cagA+ або vacA+ НР становив (25,96±0,97) мкмоль/л і був більшим від такого у ПЗО у 1,4 рази (p<0,05). Водночас даний показник у групі хворих на ПВШ та ДПК у поєднанні з АГ і ЦД 2 з cagA+vacA+ НР у 1,2 раза (p<0,05) перевищував такий у за наявності cagA+ або vacA+ НР.

Вміст ЕТ-1 у хворих групи ІІІА перевищував рівень даного показника у групі ПЗО у 3,25 рази (p<0,05), а у хворих групи ІІІБ його рівень вірогідно не відрізнявся від такого в групі V (рис. 5.7).

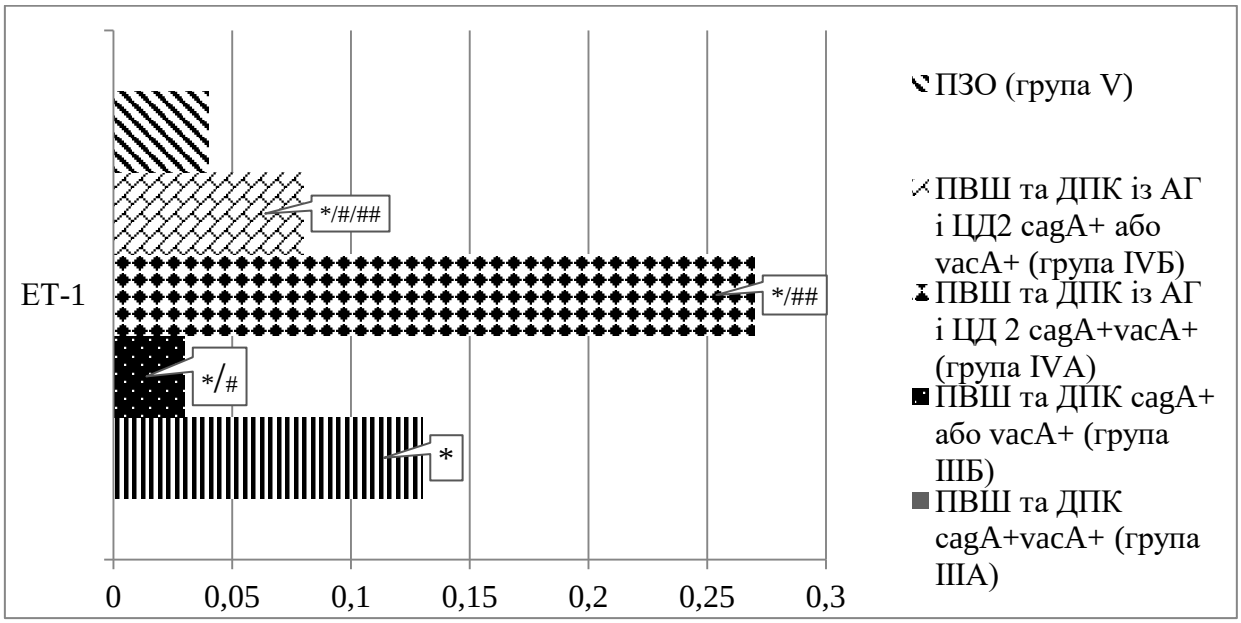

Рис. 5.7. Вміст ЕТ-1 (пмоль/л) в крові при пептичній виразці шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 залежно від генотипу (cagA, vacA) Helicobacter pylori

Примітки.* - достовірність відмінностей (p<0,05) між показниками в групах ІІІА, ІІІБ, IVA, IVБ у порівнянні з групою V;
- достовірність відмінностей (p<0,05) між показниками в групах ІІІА та ІІІБ, IVA та IVБ;
- достовірність відмінностей (p<0,05) між показниками в групах ІІІА та IVA, ІІІБ та IVБ.

За наявності АГ та ЦД 2 вміст ЕТ-1 у хворих групи IVA та IVБ був у 6,75 разів (p<0,05) і у 2 рази відповідно (p<0,05) вищий від такого у ПЗО. Водночас

за наявності генотипу cagA+vacA+ HP його рівень у 3,4 рази (p<0,05) перевищував такий у хворих з генотипами cagA+vacA-, cagA-vacA+ HP.

При дослідженні виявлено кореляційний зв'язок між вмістом ЕТ-1 та ДЕК (r=0,274, p<0,034), між рівнями ЕТ-1 та нітратів/нітритів (r=0,276, p<0,032).

Оцінюючи вміст молекули адгезії ендотелію судин (sVCAM-1) (рис. 5.8) у хворих без супутньої патології встановлено, що за наявності генотипу cagA+vacA+ HP цей показник зростав у 3,8 рази (p<0,05), а за наявності одного з генів cagA+ або vacA+ HP - у 3,1 рази (p<0,05) порівняно з ПЗО. Водночас вміст даного показника у хворих на ПВШ та ДПК з cagA+vacA+ HP був у 1,27 раза (p<0,05) вищий у порівняні з групою хворих на ПВШ та ДПК з cagA+ або vacA+ HP.

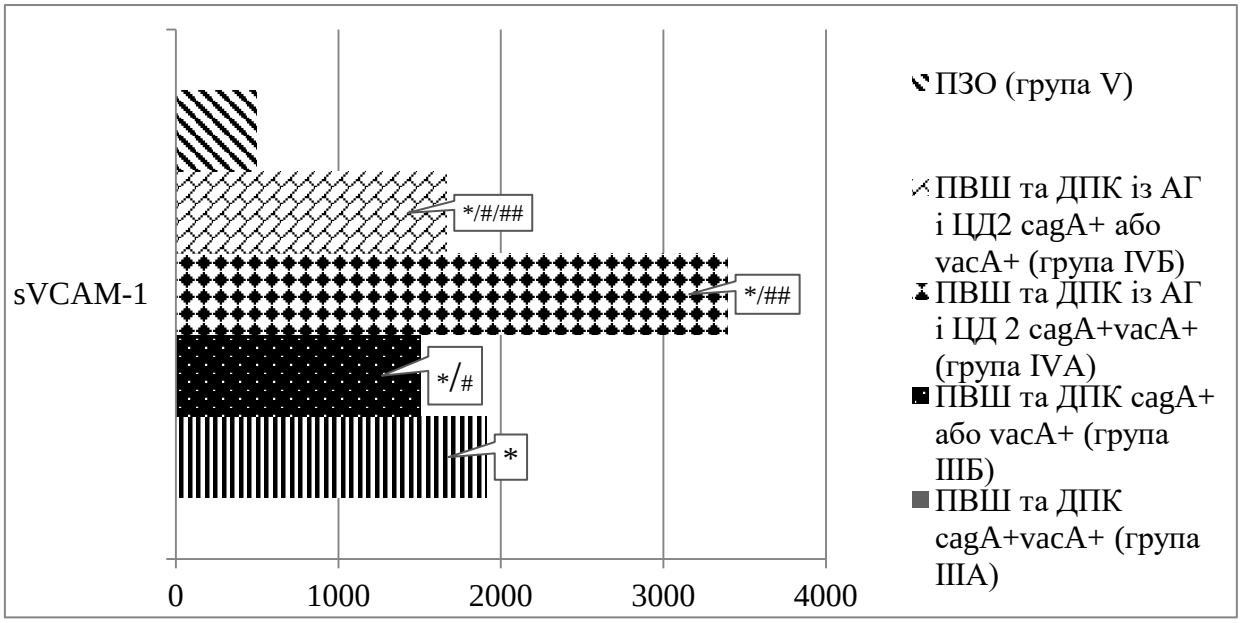

Рис. 5.8. Вміст sVCAM-1 (нг/мл) в крові при пептичній виразці шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 залежно від генотипу (cagA, vacA) Helicobacter pylori

Примітки.* - достовірність відмінностей (p<0,05) між показниками в групах IIIA, IIIБ, IVA, IVБ у порівнянні з групою V;
- достовірність відмінностей (p<0,05) між показниками в групах IIIA та IIIБ, IVA та IVБ;
- достовірність відмінностей (p<0,05) між показниками в групах IIIA та IVA, IIIБ та IVБ.

При наявності супутньої патології вміст sVCAM-1 у хворих на ПВШ та ДПК з cagA+vacA+ HP був у 6,9 раза ($p<0,05$) а у хворих на ПВШ та ДПК з cagA+ або vacA+ HP - у 3,37 рази ($p<0,05$) більшим у порівнянні з групою ПЗО, Вірогідними були також відмінності зазначеного показника між IVA та IVБ, IIIA та IVA, IIIБ та IVБ групами ($p<0,05$).

Виявлено кореляційний зв'язок між вмістом sVCAM-1 та ДЕК ($r=0,292$, $p<0,024$); між вмістом sVCAM-1 із ЕТ-1 ($r=-0,280$, $p<0,030$).

Аналізуючи показники стану системи гемостазу (табл. 5.3) у хворих на ПВШ та ДПК з урахуванням наявності генів cagA+vacA+ HP, встановлено, що час рекальцифікації плазми крові (ЧРПК) у хворих групи IIIA був у 1,5 рази ($p<0,05$), а у хворих на ПВШ та ДПК за наявності генів cagA+ або vacA+ - у 1,23 рази ($p<0,05$) нижчий у порівняні з групою ПЗО. За наявності генотипу cagA+vacA+ у хворих на ПВШ та ДПК даний показник у 1,2 рази ($p<0,05$) перевищува такий у групі IIIБ. Істотніші зміни ЧРПК виявлені у хворих на ПВШ та ДПК із АГ і ЦД 2 (знижений у 2,26 рази ($p<0,05$) у порівнянні із групою ПЗО, у 1,24 рази ($p<0,05$) - із групою IVБ).

Аналогічна ситуація спостерігається при дослідженні протромбінового часу (ПТЧ) (табл. 5.3). У хворих на ПВШ та ДПК при наявності комбінації генів cagA+vacA+ HP даний показник у 1,3 рази ($p<0,05$) нижчий у порівнянні з групою ПЗО, а у хворих на ПВШ та ДПК за наявності генів cagA+ або vacA+ вірогідно не відрізнявся від норми ($p>0,05$).

У пацієнтів з ПВШ та ДПК із АГ і ЦД2 у плазмі крові за наявності генів cagA+vacA+ ПТЧ знижувався у 2 рази ($p<0,05$) порівняно з нормою, за наявності генів cagA+ або vacA+ HP - у 1,6 раза ($p<0,05$). Водночас достовірними ($p<0,05$) були відмінності зазначеного показника між групами IIIA і IIIБ, IVA і IVБ, IIIA і IVA, IIIБ і IVБ.

При дослідженні тромбінового часу (ТЧ) (табл. 5.3) встановлено найістотніше його зниження за наявності генотипу cagA+vacA+ HP у хворих на ПВШ та ДПК із супутніми АГ та ЦД 2. За відсутності супровідної патології зміни ТЧ були незначними.

Таблиця 5.3

Стан системи гемостазу у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 за наявності генів інфекції Helcobacter pylori, M±m

Показники	Групи обстежених				
	ПВШ та ДПК		ПВШ та ДПК із АГ і ЦД 2		ПЗО, (5-а група) n =30
	cagA+ vacA+ (група IIIA) n =28	cagA+ або vacA+ (група IIIБ) n =20	cagA+ vacA+ (група IVA) n =22	cagA+ або vacA+ (група IVБ) n =38	
Час рекальцифікації плазми крові, сек	63,57±0,33 *	74,99±0,89 */#	52,62±1,39 */##	42,34±0,8 */#/##	95,87±0,35
Протромбіновий час, сек	14,78±0,35 *	18,70±0,4 #	9,63±0,48 */##	11,95±0,35 */#/##	19,20±0,25
Тромбіновий час, сек	19,14±0,19 *	20,05±0,25 #	13,59±0,46 */##	15,22±0,07 */#/##	21,7±0,24
Активований парціальний тромбопластиновий час, сек	30,69±0,49 *	33,03±0,44 */#	28,48±0,23 *	32,01±0,14 */#	37,68±0,39
Антитромбін III, %	91,49±0,67 *	103,89±0,44 #	63,52±0,84 */##	73,71±0,96 */#/##	106,57±2,3
Сумарна фібринолітична активність плазми крові, E_{440}/мл/год	1,98±0,08 *	2,31±0,03 */#	1,39±0,012 */##	1,55±0,01 */#/##	2,88±0,06
Неферментативна фібринолітична активність плазми крові, E_{440}/мл/год	0,59±0,02 *	0,55±0,01 *	0,28±0,01 */##	0,36±0,02 */#/##	0,46±0,02
Ферментативна фібринолітична активність плазми крові, E_{440}/мл/год	2,01±0,01 *	1,94±0,05 *	0,52±0,05 */##	1,19±0,09 */#/##	0,85±0,02

Примітки.* - достовірність відмінностей ($p<0,05$) між показниками в групах IIIA, IIIБ, IVA, IVБ у порівнянні з групою V;

- достовірність відмінностей ($p<0,05$) між показниками в групах IIIA та IIIБ, IVA та IVБ;

- достовірність відмінностей ($p<0,05$) між показниками в групах IIIA та IVA, IIIБ та IVБ.

Виявлено також зменшення АПТЧ в 1,23 раза (p<0,05); в 1,14 раза (p<0,05); в 1,32 раза (p<0,05) та в 1,18 раза (p<0,05) відповідно в IIIA, IIIБ, IVA і IVБ групах в порівнянні з нормальними показниками. При цьому вірогідними були відмінності між групами хворих з наявністю генотипу cagA+vacA+ Helicobacter pylori та з наявністю генотипів cagA+vacA-/ cagA-vacA+ Helicobacter pylori.

Характерними були також зміни активності антитромбіну III (табл. 5.3), яка у хворих на ПВШ та ДПК з cagA+vacA+ HP була в 1,16 раза нижчою у порівняні з групою ПЗО (p<0,05) та у 1,14 рази (p<0,05) нижчою у порівнянні з групою хворих на ПВШ та ДПК за наявності одного із зазначених генів HP. За наявності супровідної патології зниження активності АТ III було суттєвішим (відповідно в 1,68 раза (p<0,05) та в 1,16 раза (p<0,05).

Зміни фібринолітичної активності плазми крові відображені в табл. 5. 3 і на рис 5.9. У хворих на ПВШ та ДПК за наявності cagA+vacA+ Helicobscter pylori спостерігається зниження СФА у 1,45 рази, підвищення НФА у 1,28 рази та ФФА у 2,35 рази у порівнянні з групою ПЗО (p<0,05). У хворих на ПВШ та ДПК за наявності cagA+ або vacA+ Helicobacter pylori спостерігається зниження СФА у 1,25 рази (p<0,05), підвищення НФА у 1,2 рази (p<0,05). та ФФА у 2,28 рази (p<0,05) у порівняні з групою ПЗО.

За наявності супутньої патології показники фібринолітичної системи зменшились. У групі IVA СФА зменшилась у 2,07 рази (p<0,05), НФА – у 1,64 рази (p<0,05), ФФА – у 1,63 рази (p<0,05) у порівняні з групою ПЗО. Аналогічно, у групі IVБ СФА зменшилась в 1,86 раза (p<0,05), НФА – у 1,28 раза (p<0,05), ФФА підвищилася у 1,4 рази (p<0,05) у порівнянні з нормою (рис. 5.9).

При аналізі отриманих даних у хворих на ПВШ та ДПК із АГ і ЦД 2 виявлено кореляційні зв’язки між вмістом ІЛ-6 та ПЧ (r=0,357, p<0,006), ІЛ-6 та ТЧ (r=0,349, p<0,006), між ІЛ-10 та ПЧ (r=-0,712, p<0,001), ІЛ-10 та ПТЧ (r=0,326, p<0,011), ІЛ-10 та ТЧ (r=-0,501, p<0,001), ІЛ-10 та ЧРПК (r=0,467, p<0,001), ІЛ-12 та ПЧ (r=0,501, p<0,001), ІЛ-12 та ПТЧ (r=-0,312, p<0,015),ІЛ-

12 та ТЧ (r=0,483, p<0,001), ІЛ-12 та ЧРПК (r=-0,343, p<0,007); ІЛ-18 та ПЧ (r=0,365, p<0,004), Іл-18 та ТЧ (r=0,331, p<0,010), ІЛ-18 та ЧРПК (r=-0,343, p<0,007), sVCAM-1 та ПТЧ (r=-0,261, p<0,044).

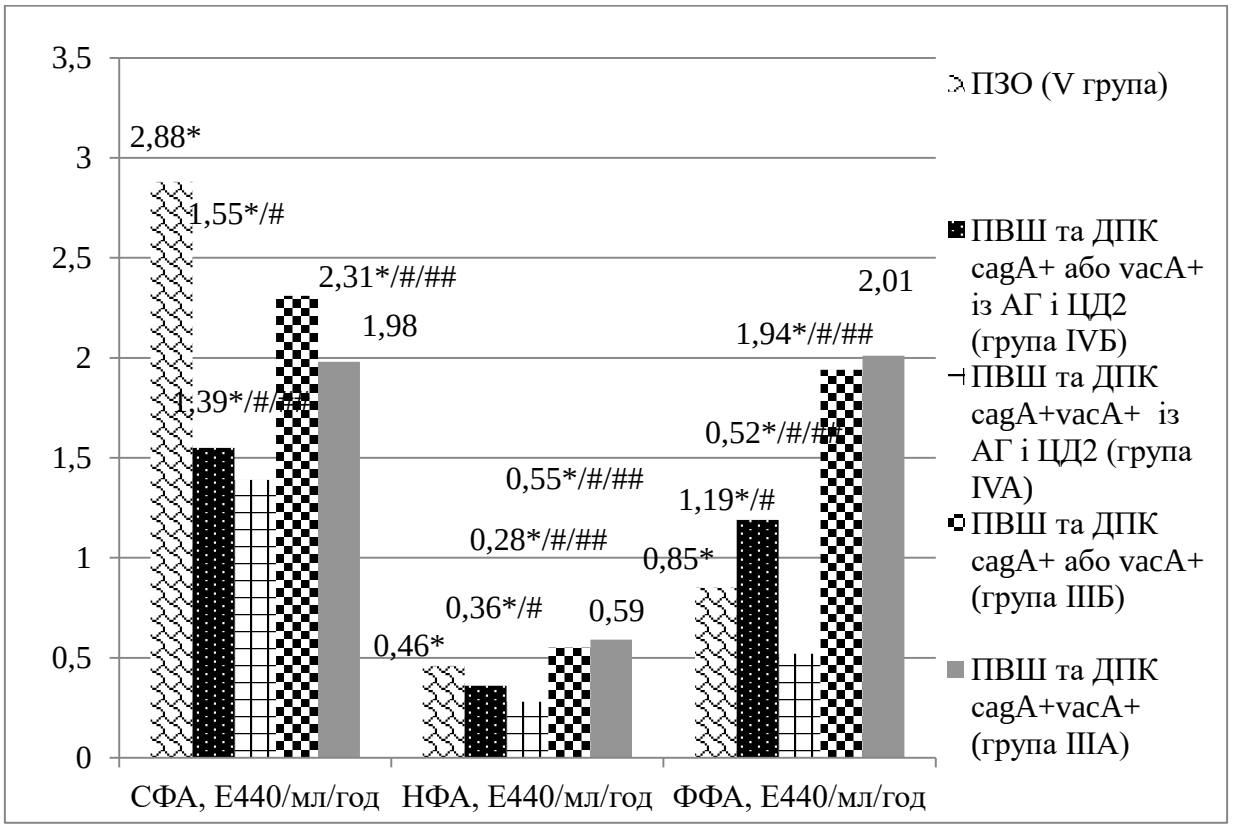

Рис. 5.9. Показники фібринолітичної активності плазми крові при пептичній виразці шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 залежно від генотипу (cagA, vacA) Helicobacter pylori

Примітки.* - достовірність відмінностей (p<0,05) між показниками в групах IIIA, IIIБ, IVA, IVБ у порівнянні з групою V;
- достовірність відмінностей (p<0,05) між показниками в групах IIIA та IIIБ, IVA та IVБ;
- достовірність відмінностей (p<0,05) між показниками в групах IIIA та IVA, IIIБ та IVБ.

Спостерігаються також кореляційні зв’язки між показниками МАер. та ПЧ (r=0,295, p<0,022), МА ер. та ТЧ (r=0,345, p<0,007), МА ер. та ЧРПК (r=-0,499, p<0,001), ІЛ-12 та МА пл. (r=0,408, p<0,001), ГВ та ПЧ (r=-0,379,

p<0,003), ГВ та ТЧ (r=-0,323, p<0,012), ГВ та ЧРПК (r=0,345, p<0,007), ГВ та СФА (r=0,285, p<0,027), ГВ та ФФА (r=-0,447, p<0,001), ГТ із ПЧ (r=0,329, p<0,010), ГТ із ТЧ (r=0,269, p<0,038), ГТ із ЧРПК (r=0,366, p<0,004), ГТ із ФФА (r=0,376, p<0,003), ІЛ-6 та ФФА (r=0,414, p<0,001), ІЛ-10 та СФА (r=0,317, p<0,014), ІЛ-10 та ФФА (r=-0,651, p<0,001), ІЛ-12 та СФА (r=-0,318, p<0,013), ІЛ-12 та ФФА (r=0,440, p<0,001), ІЛ-18 та ФФА (r=0,464, p<0,001), рівнем нітратів/нітритів та СФА (r=-0,388, p<0,002).

За наявності генотипу cagA+vacA+ Helicobacter pylori у хворих на ПВШ та ДПК індекс деформабельності еритроцитів (ІДЕ) в 1,17 раза нижчий у порівняні з групою ПЗО (p<0,05), а у хворих на ПВШ та ДПК за наявності cagA+ або vacA+ - в 1,05 рази (p>0,05) нижчий у порівняні з групою ПЗО (рис. 5.10).

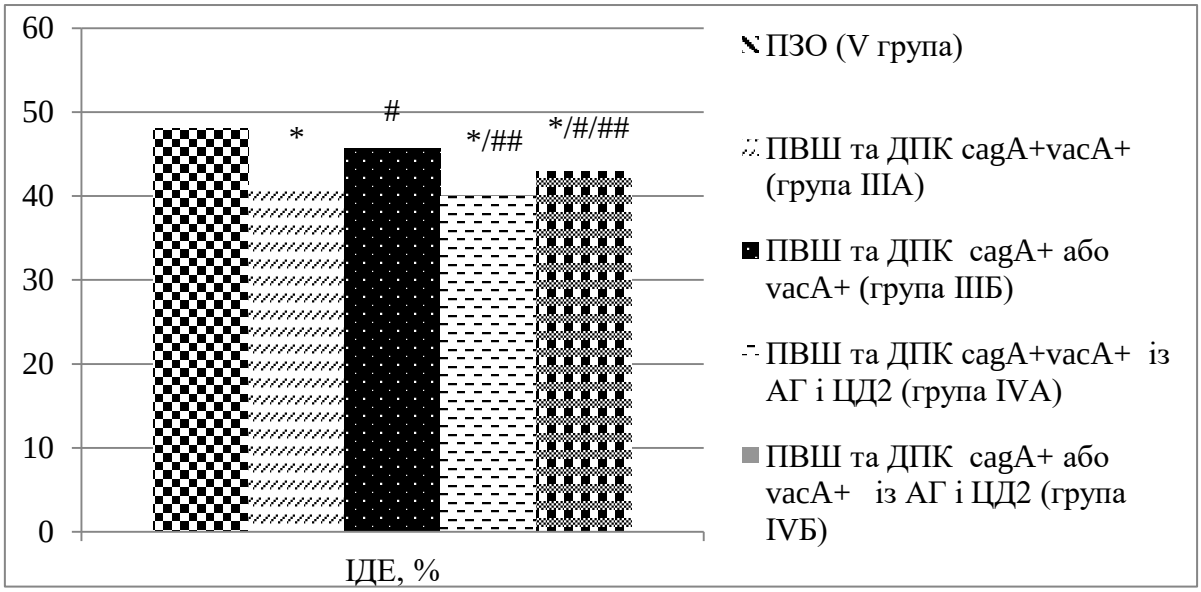

Рис. 5.10. Індекс деформабельності еритроцитів (%) при пептичній виразці шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 залежно від генотипу (cagA, vacA) Helicobacter pylori

Примітки.* - достовірність відмінностей (p<0,05) між показниками в групах IIIA, IIIБ, IVA, IVБ у порівнянні з групою V;
- достовірність відмінностей (p<0,05) між показниками в групах IIIA та IIIБ, IVA та IVБ;
- достовірність відмінностей (p<0,05) між показниками в групах IIIA та IVA, IIIБ та IVБ.

Водночас за генотипу cagA+vacA+ HP у хворих на ПВШ та ДПК даний показник є нижчим в 1,11 раза (p<0,05) у порівняні з групою хворих з наявністю одного з генів cagA+ або vacA+ H.pylori.

За поєднання ПВШ та ДПК із АГ і ЦД 2 у групах IVA та IVБ ІДЕ був зниженим в 1,2 раза та в 1,12 раза відповідно порівняно з групою ПЗО (p<0,05).

При дослідженні відносної в'язкості еритроцитарної суспензії (ВВЕС) (рис. 5.11) виявлено, що у хворих на ПВШ та ДПК cagA+vacA+ HP даний показник на 9% (p<0,05) вищий у порівняні з групою ПЗО. Водночас поєднання ПВШ та ДПК із АГ і ЦД2 за наявності cagA+vacA+ супроводжувалося збільшенням ВВЕС в 1,39 рази (p<0,05), а за наявності cagA+vacA-/cagA-vacA+ - в 1,33 рази порівняно з групою ПЗО (p<0,05)

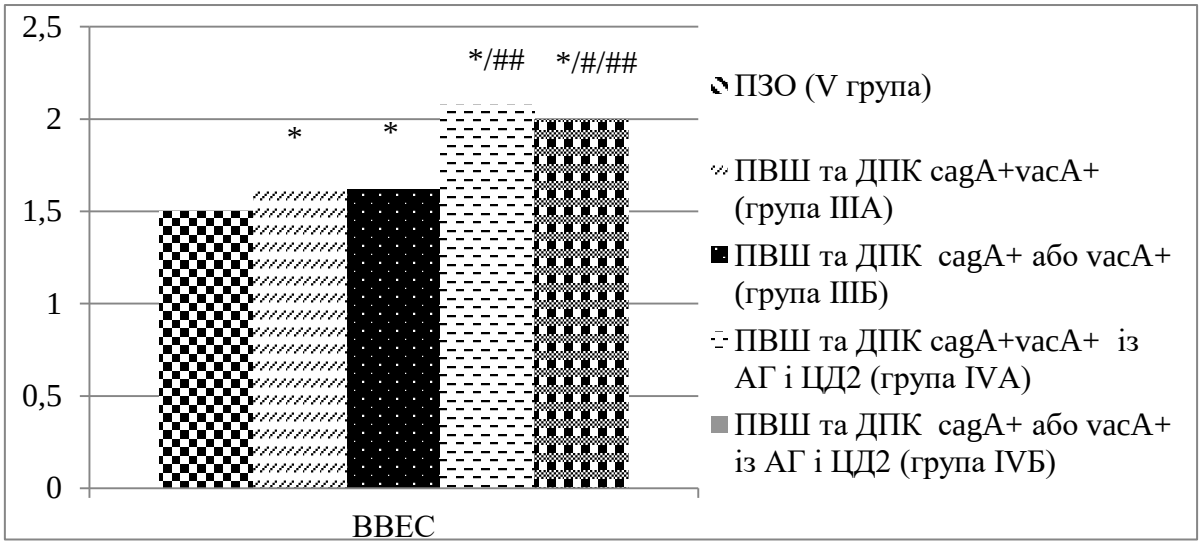

Рис. 5.11. Відносна в'язкість еритроцитарної суспензії при пептичній виразці шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 залежно від генотипу (cagA, vacA) Helicobacter pylori

Примітки.* - достовірність відмінностей (p<0,05) між показниками в групах IIIA, IIIБ, IVA, IVБ у порівнянні з групою V;
- достовірність відмінностей (p<0,05) між показниками в групах IIIA та IIIБ, IVA та IVБ;
- достовірність відмінностей (p<0,05) між показниками в групах IIIA та IVA, IIIБ та IVБ.

Отже, у хворих на ПВШ та ДПК, насамперед за наявності генотипу cagA+vacA+ Helicobacter pylori та супровідної патології (АГ і ЦД 2), відзначаться дисфункція ендотелію, яка супроводжується збільшенням вмісту ЕТ-1 та sVCAM у сироватці крові, змінами загального коагуляційного потенціалу крові зі схильністю до гіперкоагуляції крові на тлі зниження активності антитромбіну ІІІ та неферментативної фібринолітичної активності плазми крові, а також порушенням морфо-функціонального стану еритроцитів зі збільшенням відносної в’язкості еритроцитарної суспензії та зниженням індексу деформабельності еритроцитів.

5.4. Особливості ліпідного профілю сироватки крові у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 залежно від наявності генів cagA і vacA Helicobacter pylori

Наступним завданням дисертаційної роботи стала оцінка ліпідного профілю крові у 28 хворих на ПВШ та ДПК за наявності генів cagA+vacA+ (група IIIA), 20 хворих на ПВШ та ДПК за наявності генів cagA+ або vacA+ (група IIIБ), 22 хворих на ПВШ та ДПК за наявністю генів cagA+vacA+ у поєднанні з АГ і ЦД2 (група IVA), 38 хворих на ПВШ та ДПК за наявністю генів cagA+ або vacA+ у поєднанні з АГ і ЦД2 (група IVБ) та 30 ПЗО (V група). Суттєвих розбіжностей у результатах досліджень при локалізації виразкового дефекту в шлунку або ДПК у обстежених хворих не було, тому хворі з ПВ шлунка та ДПК були об'єднані в одну групу.

За результатами дослідження ліпідного профілю крові (табл. 5.4) виявлено, що у групах IIIA, IIIБ, IVA, IVБ спостерігалося підвищення ($p<0,05$) вмісту загального холестеролу (на 19,7%; 11,5%; 46,5%; 34,3% відповідно), триацилгліцеролів (на 27,6%; 13,3%; 77,3%; 30% відповідно), ЛПНЩ (на 26,3%; 25%; 53,95%; 53,9% відповідно), а також індексу атерогенності (на 83,2%; 42,2%; в 2,4 раза; в 1,97 раза відповідно) за одночасного зменшення ($p<0,05$) вмісту ЛПВЩ (на 30%; 24%; 37,6%; 35,3% відповідно) у порівнянні з групою ПЗО.

При аналізі даних показників ліпідного профілю крові встановлено, що найвищих значень ІА сягав у хворих на ПВШ та ДПК із АГ і ЦД 2 cagA+vacA+ HP,що в 1,32 раза перевищував аналогічний показник у групі IIIA ($p<0,05$), в 1,26 раза – у групі IIIБ ($p<0,05$), в 1,23 раза – у групі IVБ ($p<0,05$).

Водночас слід відзначити відсутність вірогідних відмінностей всіх досліджуваних показників між групами хворих на ПВШ та ДПК без супровідної патології з генотипом cagA+vacA+ і з генотипами cagA+vacA-/ cagA-vacA+. За наявності супровідної патології такі відмінності були

достовірними у порівнянні з групами хворих без супровідної патології, а також залежно від наявності генів HP (за виключенням ЛПВЩ).

Таблиця 5.4

Показники ліпідного профілю у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2, M±m.

Показник	Групи обстежених				
	Хворі на ПВШ та ДПК		Хворі на ПВШ та ДПК у поєднані з АГ і ЦД2		Практично здорові особи, (група V) n =30
	cagA+ vacA+ (група IIIA) n =28	cagA+ або vacA+ (група IIIБ) n =20	cagA+ vacA+ (група IVA) n =22	cagA+ або vacA+ (група IVБ) n =38	
Загальний холестерол, (ммоль/л)	4,99±0,28 *	4,66±0,27 *	6,11±0,24 */##	5,6±0,2 */##	4,17±0,29
Триацил-гліцероли, (ммоль/л)	170,54± 8,08 *	151,44± 3,15 *	236,90± 13,14 */##	173,68± 5,48 */#/##	133,62± 4,39
ЛПВЩ, (ммоль/л)	0,93±0,09 *	1,03±0,09 *	0,83±0,07 *	0,86±0,04 */##	1,33±0,13
ЛПНЩ, (ммоль/л)	2,88±0,27 *	2,85±0,12 *	3,51±0,14 */##	3,49±0,16 */##	2,28±0,42
ІА	4,91±0,48 *	3,81±0,55 *	6,49±0,71 */##	5,27±0,25 */##	2,68±0,53

Примітки. * - достовірність відмінностей (p<0,05) між показниками в групах IIIA, IIIБ, IVA, IVБ у порівнянні з групою V;

- достовірність відмінностей (p<0,05) між показниками в групах IIIA та IIIБ, IVA та IVБ;

- достовірність відмінностей (p<0,05) між показниками в групах IIIA та IVA, IIIБ та IVБ.

Після аналізу зазначених показників у хворих на ПВШ та ДПК із АГ і ЦД 2 виявлені кореляційні зв'язки між показниками ЗХ із ЛПНЩ (r=0,332, p<0,010), ЗХ та ІЛ-10 (r=-0,275, p<0,034), ЗХ та ІЛ-12 (r=-0,346, p<0,007), ЛПВЩ та ІА (r=-0,375, p<0,003).

Резюме до розділу 5.

Таким чином, у хворих на ПВШ та ДПК за наявності генів cagA+vacA+ спостерігається дисбаланс між прозапальними та протизапальними цитокінами, який проявляється підвищенням ІЛ-6 (у 6,89 рази ($p<0,05$)), ІЛ-12 (у 1,75 рази ($p<0,05$)), ІЛ18 (у 2,32 рази ($p<0,05$)) на фоні зниження ІЛ-10 (на 76,44%) у хворих на ПВШ та ДПК за наявністю обох токсигенних штамів у порівняні з групою ПЗО. Однак, поєднання АГ і ЦД2 із ПВШ та ДПК за наявності обох токсигенних штамів призводить до вираженого прояву імунної системи.

У хворих на ПВШ та ДПК у поєднанні з АГ і ЦД2 наявність генів cagA+vacA+ призводить до порушення оксидантної (зниження ГВ у 3,03 рази ($p<0,05$), підвищення ГП у 2,5 рази ($p<0,05$), ГТ у 1,54 рази ($p<0,05$), протиоксидантної системи (підвищенням МА пл. – у 2 рази ($p<0,05$), МА ер. – у 1,83 рази ($p<0,05$)) та зниження протеолітичної активності крові (лізис альбуміну у 1,27 рази ($p<0,05$), лізис азоказеїну у 1,49 рази ($p<0,05$), лізис азоколу у 1,5 рази ($p<0,05$)).Виявлено кореляційні зв'язки між показниками ГВ із ПЧ ($r=-0,379$, $p<0,003$), із ТЧ ($r=-0,323$, $p<0,012$), із ЧРПК ($r=0,345$, $p<0,007$), із лізис азоколом ($r=-0,335$, $p<0,009$), із лізис азоальбуміном ($r=-0,345$, $p<0,007$), із СФА ($r=0,285$, $p<0,027$), із ФФА ($r=-0,447$, $p<0,001$).

Водночас із порушенням цитокінового профілю та оксидантно-протиоксидантного гоеостазу виявляються також порушення функції ендотелію, що проявляється підвищеним вмістом ДЕК (у 3,52 рази ($p<0,05$) та у 2,12 рази ($p<0,05$)), рівнем нітратів/нітритів (у 1,23 рази ($p<0,05$) та у 1,18 рази ($p<0,05$)), ЕТ-1 (у 3,25 рази ($p<0,05$) та 3,25 рази ($p<0,05$)) та вмісту sVCAM-1 (у 3,83 рази ($p<0,05$) та у 1,27 рази ($p<0,05$)) у порівняні з групою ПЗО та з групою хворих на ПВШ та ДПК за наявності одного із генів (cagA+ або vacA+).

Однак, поява супутньої патології свідчить про вагоме порушення, що супроводжується порушення функції ендотелію і проявляється підвищеним вмістом ДЕК (у 6,6 раз ($p<0,05$) та у 1,45 рази ($p<0,05$)), рівнем

нітратів/нітритів (у 1,6 рази (p<0,05) та у 1,37 рази (p<0,05)), ЕТ-1 (у 6,75 рази (p<0,05) та 3,38 рази (p<0,05)) та вмісту sVCAM-1 (у 6,87 рази (p<0,05) та у 2,04 рази (p<0,05)) у порівняні з групою ПЗО та з групою хворих на ПВШ та ДПК у поєднанні з АГ і ЦД2 за наявності одного із генів (cagA+ або vacA+). Виявлені кореляційні зв'язки між покажниками ДЕК та ЕТ-1 (r=0,274, p<0,034), sVCAM-1 і ДЕК (r=0,292, p<0,024), sVCAM-1 і ЕТ-1 (r=-0,280, p<0,030).

Одночасно із розвитком ендотеліальної дисфункції та запальних процесів порушується стан гемостазу та морфо-функціональні властивості еритроцитів. Наявність у хворих на ПВШ та ДПК комбінації генів cagA+vacA+ та поєднання із АГ і ЦД2 обтяжує перебіг основного захворювання та призводить до зниження показників гемостазу (ЧРПК - у 2,26 рази (p<0,05), ПТЧ – у 1,99 рази (p<0,05), ТЧ – у 1,6 рази (p<0,05), ПЧ – у 1,32 рази (p<0,05) та АТ III – у 1,45 рази (p<0,05)), порушення фібринолітичної активності крові (зниження СФА – у 1,63 рази (p<0,05), НФА – у 1,28 рази (p<0,05), підвищення ФФА у 1,4 рази (p<0,05))порушення морфо-функціональний стан еритроцитів (зниження ІДЕ у 1,2 рази (p<0,05) на фоні підвищення ВВЕС у 1,39 рази (p<0,05)).

Одночасно із порушенням функції ендотелію спостерігається порушення і ліпідного обміну, що характеризується підвищенням ТГ, ЗХ, ЛПНЩ, ІА на фоні зниження ЛПВЩ. Найбіль виражені зміни зустрічаються у хворих на ПВШ та ДПК у поєднанні з АГ і ЦД2 за наявності обох штамів H.pylori. Після обстеження даних показників хворих на ПВШ та ДПК із АГ і ЦД2 виявлено кореляційні ЗХ із ЛПНЩ (r=0,332, p<0,010), із ІЛ-10 (r=-0,275, p<0,034), із ІЛ-12 (r=-0,346, p<0,007), ЛПВЩ із ІА (r=-0,375, p<0,003).

Виявлені зміни ендотеліальної дисфункції та стану системи гемостазу у хворих на ПВШ та ДПК у поєднанні з АГ і ЦД2 за наявності обох токсигенних штамів обтяжує перебіг основного захворювання та його діагностичні критерії.

Матеріали розділу висвітлені в опублікованих працях:

1. Сіцінська ІО. Деякі патогенетичні особливості поєднання caga і vaca h.pylori у хворих на пептичну виразкушлунка та дванадцятипалої кишки, поєднаної з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2. Світ медицини та біології. 2016;2(56):80-2.

2. Sitsinska IO, Fediv OI, Vivsianyk VV. The dependence of the cytokine homeostasis state on the cytotoxicity of h. Pylori strains in patients with peptic gastric and duodenal ulcer combined with hypertension and type 2 diabetes mellitus. Deutscher Wissenschaftsherold • German Science Herald. 2016;4:6-8.

3. Fediv OI, Sithinska IO. Dyslipidemia and rheological changes in the blood by patients with peptic ulcer of stomach and duodenum, combined with hypertension and diabetes mellitus type2. Буковинський медичний вісник. 2015;T.19;3(75):192-4.

4. Сіцінська ІО. Судинно-ендотеліальна дисфункція у хворихна пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2. Медичний форум. 2015;5(05):62-5.

5. Пат. 104305 Україна, МПК (2006.01) G01N 33/483. Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 / Федів О.І., Сіцінська І.О..; заявник та патентовласник Буковинський державний медичний університет. – № u2015 06336; заявл. 26.06.2015; опубл. 25.01.2016, Бюл. № 2.

6. Пат. 104814 Україна, МПК (2016.01) A61B 5/00, МПК (2006.01) G01N 33/48, МПК (2006.01) G01N 33/483. Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 / Федів О.І., Сіцінська І.О.; заявник та патентовласник Буковинський державний медичний університет. – № u2015 06326; заявл. 26.06.2015; опубл. 25.02.2016, Бюл. № 4.

7. Сіцінська ІО. Патогенетичні особливості судинно-ендотеліальної дисфункції у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2, шляхи корекції. Збірник праць X міжнародної міждисциплінарної науково-практичної конференції «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини»; 2017 Квіт 21-22; Ужгород. Ужгород; 2017. с. 347-50.

8. Пат. 115286 Україна, МПК (2017.01) A61K 35/66, A61K 31/00. Спосіб лікування пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2, із урахуванням штамів H.pylori / Сіцінська І.О., Федів О.І.; заявник та патентовласник ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет». – № u2016 10842; заявл. 28.10.2016; опубл. 10.04.2017, Бюл. № 7.

9. Сіцінська ІО, Федів ОІ. Загальний коагуляційний потенціал крові у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднаної із артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2. Матеріали 97-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу БДМУ; 2016 Лют ???; Чернівці.Чернівці; 2016. с. 119-20.

10. Сицинская ИА, Волошина ЛА. Роль молекулы адгезии sVCAM-1 у больных с пептической язвой желудка и двенадцатиперстной кишки в сочетании с артериальной гипертензией и сахарным диабетом типа 2 с учетом токсигенности штаммов H. pylori. Материалы IV международной научной конференции молодых ученых и студентов «Перспективы развития биологии, медицины и фармации»; 2016 Дек 9-10; Шымкент. Шымкент; 2016. с. 66-7.

11. Федів ОІ, Волошина ЛО, Сіцінська ІО. Роль структурного стану еритроцитів у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики XXI стоіття»; 2015 Квіт 23-24; Суми. Суми; 2015. с.286.

12. Федив АИ, Сицинская ИА. Патогенетичнеские связи антиоксидантной системы и гемостаза у больных на пептическую язву желудка и двенадцатиперстной кишки в сочетании с артериальной гипертензией и сахарным диабетом типа 2. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання: медикаментозна та немедикаментозна профілактика неінфекційних захворювань: погляд у майбутнє»; 2017 Квіт 20; Харків. Харків; 2017. с. 300.

13. Федів ОІ, Сіцінська ІО. Стан ендотеліальних клітин при пептичній виразці шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 210-річчю з дня заснування ХНМУ та 75-ти річчю з дня народження професора В.М. Хворостінки «Міждисциплінарні аспекти цукрового діабету»; 2014 Вер.2014 Харків. Харків; 2014. с. 117-8.

РОЗДІЛ 6
ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНОВАНОГО ПРОБІОТИКА ПРИ ПЕПТИЧНІЙ ВИРАЗЦІ ШЛУНКА ТА ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ, АСОЦІЙОВАНІЙ З ТОКСИГЕННИМИ ШТАМАМИ HELICOBACTER PYLORI, У ПОЄДНАННІ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ І ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2

На останньому етапі дослідження залучено 60 хворих на ПВ шлунка та ДПК, асоційовану з токсигенними (cagA+, vacA+) штамами HP, у поєднанні з АГ і ЦД 2. При цьому 15 осіб із вперше виявленою ПВ шлунка та ДПК отримували традиційну антигелікобактерну терапію (езомепразол 20 мг 2 р/д + амоксицилін 1,0 г 2 р/д + кларитроміцин 500 мг 2 р/д впродовж 10 днів) - підгрупа IV-А. 45 пацієнтам призначали різні схеми антигелікобактерної терапії, враховуючи неефективність попередньої ерадикації: препарат вісмуту субцитрат 120 мг 4 р/д + езомепразол 20 мг 2 р/д + тетрациклін 500 мг 4 р/д + метронідазол 500 мг 3 р/д впродовж 10 днів (квадротерапія) - підгрупа IV- Б (n=15); езомепразол 20 мг 2 р/д + амоксицилін 1,0 г 2 р/д 5 днів + езомепразол 20 мг 2 р/д + кларитроміцин 500 2 р/д + тінідазол 500 мг 2 р/д впродовж наступних 5 днів (послідовна терапія) – підгрупа IV- В (n=15); езомепразол 20 мг 2 р/д + амоксицилін 1,0 г 2 р/д + фуразолідон 200 мг 4 р/д впродовж 10 днів (терапія «спасіння») – підгрупа IV-Г (n=15).

З метою підвищення ефективності ерадикаційної терапії частині пацієнтів до зазначених антигелікобактерних схем лікування додавали комбінований пробіотик «Лаціум» *(Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium lactis, Enterococcus faecium. Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus paracasei, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus salivarius)* у дозі по 1 саше 2 рази на день впродовж 1 місяця – основна група (підгрупа IV-АО – 8 осіб, підгрупа IV-БО – 8 осіб, підгрупа IV-ВО – 7 осіб, підгрупа IV-ГО – 8 осіб). Хворі, яким призначали протигелікобактерну терапію без пробіотика,

склали контрольні групи IV-АК (7 осіб), IV-БК (7 осіб), IV-ВК (8 осіб), IV-ГК (7 осіб).

Ефективність лікування оцінювали через 4 тижні після завершення прийому ІПП та антибактеріальних засобів за такими критеріями: зменшення інтенсивності симптомів захворювання, зміни показників вмісту деяких цитокінів, оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, протеолітичної активності плазми крові, ендотеліальної дисфункції, гемокоагуляції та фібринолізу, морфо-функціональних властивостей еритроцитів; досягнення ерадикації Helicobacter pylori та клініко-ендоскопічної ремісії, покращання якості життя хворих.

Під час лікування встановлено, що за призначення комбінованого пробітика на тлі протигелікобактерної терапії у хворих основних груп на четверту добу лікування больовий синдром зникав у 23 (92%) із 25 пацієнтів, у яких він спостерігався до лікування, зменшувався у 2 (8%) хворих. Відсутність больового синдрому на 4-ту добу лікування спостерігалася також у 21 (80,8%) з 25 пацієнтів контрольних груп, його зменшення у 3 (12%) хворих та у 1 (7,2%) пацієнта інтенсивність больового синдрому не змінювалася.

У 22 (88%) пацієнтів основних груп диспепсичний синдром (нудота, печія, відрижка) зникав на 7-му добу лікування, а у 3 (12%) хворих спостерігалося зменшення його інтенсивності. У хворих контрольних груп відсутність диспепсичного синдрому відзначалася у 19 (76%) пацієнтів, зменшення інтенсивності диспепсичного синдрому – у 6 (24%) пацієнтів.

На 10-ту добу лікування прояви астеновегетативного синдрому (емоційна лабільність, пітливість) зберігалися у 5 (20%) хворих основних груп, а також у 7 (28%) пацієнтів контрольних груп.

Згідно з опитувальником SF-36 слід зазначити, що у хворих на НР-асоційовану ВХШ та ДПК, поєднану з АГ і ЦД 2 спостерігається істотніше покращання якості життя хворих при застосуванні комбінованого пробіотика на тлі протигелікобактерної терапії. Зокрема, у пацієнтів основних груп після лікування фізичний статус складав 57,6±3,9 у.о. [50,6-59,3], що вірогідно

(p<0,05) вище (на 16,8%), ніж у хворих контрольних груп (49,3±2,5 у.о. [45,7-52,1]).

Найбільше зростання психічного статусу також спостерігалося у пацієнтів основних груп (59,2±3,0 у.о. [55,2-62,1]) і було на 35,3% вище (p<0,05), ніж у хворих контрольних груп (43,75±2,9 у.о. [40,8-45,3]).

Після запропонованого лікування рівень АТ та вмісту глікозильованого гемоглобіну покращився (табл. 6.1). Позитивні результати спостерігаються у хворих на ПВШ та ДПК у поєднанні з АГ і ЦД 2 при використанні запропонованих схем ерадикаційної терапії з комбінованим пробіотиком (Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium lactis, Enterococcus faecium, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus paracasei, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus salivarius). Однак, достовірне зниження АТ та глікозильованого гемоглобіну виявлено тільки при використанні його на тлі «терапії спасіння».

Встановлено також, що у групах хворих IV-АК, IV-БК, IV-ВК та IV-ГК після запропонованих схем лікування рівень ІЛ-6 зменшився на 6,59% (p>0,05), на 13,50% (p<0,05), на 15,40% (p<0,05), на 20,58% (p<0,05) відповідно; рівень ІЛ-12 – на 5,15% (p>0,05), на 13,37% (p<0,05), на 18,16% (p<0,05), на 20,97% (p<0,05) відповідно; рівень ІЛ-18 – на 32,65% (p<0,05), на 35,79% (p<0,05), на 32,56% (p<0,05), на 36,32% (p<0,05), на фоні підвищення ІЛ-10 на 24,10% (p<0,05), на 43,33% (p<0,05), на 44,81% (p<0,05), на 45,86% (p<0,05) відповідно до груп (табл. 6.2).

Однак у групах хворих із використанням комбінованого пробіотика стан цитокінової ланки покращився із достовірним зниженням ІЛ-6 (на 27,18% (p<0,05), на 26,66% (p<0,05), у 1,8 рази (p<0,05), у 1,94 рази(p<0,05)), ІЛ-12 (на 13.06% (p<0,05), на 20,46% (p<0,05), на 23,88% (p<0,05), на 26,38% (p<0,05)), ІЛ-18 (на 47,34% (p<0,05), у 1,99 раза(p<0,05),у 2,04 раза (p<0,05), у 2,35 раза (p<0,05)) на тлі підвищення ІЛ-10 (у 1,68 раза (p<0,05), у 1,91 раза (p<0,05), у 1,96 раза (p<0,05), у 2,2 раза (p<0,05)) відповідно у групах IV-АО, IV-БО, IV-ВО, IV-ГО.

Таблиця 6.1

Рівень артеріального тиску та вміст глікозильованого гемоглобіну у хворих на НР-асоційовану пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 в динаміці лікування, M±m

Групи обстежених		Показники	
		АТ, мм.рт.ст.	Глікозильований гемоглобін,%
Практично здорові особи n =30		САТ: 125,80±1,55 ДАТ: 79,60±1,80	5,90±0,37
До лікування n=60		САТ: 154,80±1,6 ДАТ: 92,50±1,89	11,91±0,45
Вперше виявлена ПВ, (n =15)	Традиційна схема (препарати І лінії), група IV-АК, n =7	САТ: 151,00±5,82 ДАТ: 90,00±3,51	10,38±0,42
	Традиційна схема (препарати І лінії) + комбінований пробіотик група IV-АО, n =8	САТ: 149,98±5,68 ДАТ: 90,50±1,89	9,63±0,50
При неефективності терапії І лінії (n =15)	Квадротерапія , група IV-БК, n =7	САТ: 148,80±1,7 ДАТ: 90,10±1,79	9,06±0,59
	Квадротерапія + комбінований пробіотик група IV-БО, n =8	САТ: 148,10±1,65 ДАТ: 89,80±1,65	8,74±0,46
При неефективності терапії ІІ лінії (n =30)	Послідовна терапія, група IV-ВК, n =8	САТ: 147,80±1,56 ДАТ: 89,30±1,60	8,92±0,49
	Послідовна терапія + комбінований пробіотик група IV-ВО, n =7	САТ: 147,21±1,43 ДАТ: 89,10±1,56	8,50±0,55
	Ерадикаційна терапія з фуразолідоном, група IV-ГК, n =7	САТ: 147,34±1,43 ДАТ: 88,87±1,34	8,61±0,48
	Ерадикаційна терапія з фуразолідоном + комбінований пробіотик, група IV-ГО, n =8	САТ: 147,19±1,21 ДАТ: 88,16±1,23	8,26±0,50 *

Примітка.* - достовірність відмінностей (p<0,05) до та після лікування

Таблиця 6.2

Вміст деяких цитокінів у сироватці крові у хворих на НР-асоційовану пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2, M±m

Групи обстежених		Показники			
		ІЛ-6 пг/мл	ІЛ-10 пг/мл	ІЛ-12 пг/мл	ІЛ-18 пг/мл
Практично здорові особи n =30		5,20±0,2	1,91±0,06	3,56±2,29	69,63±4,72
До лікування n=60		48,83±1,61 *	0,85±0,03*	19,6±0,25*	240,17±9,56*
Вперше виявлена ПВ, (n =15)	Традиційна схема (препарати I лінії), група IVАК, n =7	45,61±1,01 */**	1,12±0,02 */**	18,59±1,49 */**	161,76±4,67 */**
	Традиційна схема (препарати I лінії) + комбінований пробіотик група IVАО, n =8	35,56±1,56 */**/#	1,43±0,04 */**/#	17,04±0,33 */**/#	126,47±3,44 */**/#
При неефективності терапії I лінії (n =15)	Квадротерапія , група IVБК, n =7	42,24±1,27 */**	1,5±0,05 */**	16,98±0,43 */**	154,22±7,61 */**
	Квадротерапія + комбінований пробіотик група IVБО, n =8	35,81±1,01 */**/#	1,62±0,06 */**/#	15,59±0,84 */**/#	120,44±2,78 */**/#
При неефективності терапії II лінії (n =30)	Послідовна терапія, група IVВК, n =8	41,31±1,29 */**	1,54±0,14 */**	16,04±0,85 */**	161,97±4,1 */**
	Послідовна терапія + комбінований пробіотик група IVВО, n =7	27,06±0,69 */**/#	1,67±0,15 */**/#	14,92±0,63 */**/#	117,88±3,24 */**/#
	Ерадикаційна терапія з фуразолідоном, група IVГК, n =7	38,78±1,54 */**	1,57±0,25 */**	15,49±0,99 */**	152,94±3,10 */**
	Ерадикаційна терапія з фуразолідоном + комбінований пробіотик, група IVГО, n =8	25,13±0,74 */**/#	1,87±0,02 */**/#	14,43±0,69 */**/#	102,20±3,5 */**/#

Примітки. * - достовірність відмінностей ($p<0,05$) у порівнянні із групою ПЗО; ** - достовірність відмінностей ($p<0,05$) між показниками до і після лікування; # - достовірність відмінностей ($p<0,05$) між показниками в контрольних та основних групах пацієнтів.

За даними дослідження встановлено, що використання комбінованого пробіотика у поєднанні з антигелікобактерними схемами терапії спостерігається найбільший виражений ефект, що характеризується достовірним зниженням ІЛ-6 (на 22,03% ($p<0,05$), на 15,22% ($p<0,05$), у 1,59 рази ($p<0,05$), у 1,54 рази ($p<0,05$)), ІЛ-12 (на 8,33%, на 8,19%, на 6,98%, на 6,87%), ІЛ-18 (в 1,28 рази ($p<0,05$), в 1,28 рази ($p<0,05$), в 1,37 рази ($p<0,05$), у 1,5 рази ($p<0,05$)) та підвищенням ІЛ-10 (у 1,28 рази ($p<0,05$), на 7,41%, на 7,78%, на 16,04% ($p<0,05$)) у порівнянні з хворими відповідних контрольних груп.

Крім того, після проведеного лікування спостерігається покращання функціонального стану ендотелію (табл. 6.3). Зокрема, вміст sVCAM-1 у групах IV-АК, IV-БК, IV-ВК та IV-ГК зменшився в 1,37 раза ($p<0,05$), в 1,57 раза ($p<0,05$), в 1,17 раза ($p<0,05$), в 1,74 рази ($p<0,05$). При цьому рівень sVCAM-1 у основних групах IV-АО, IV-БО, IV-ВО та IV-ГО був меншим за такий у відповідних групах хворих без використання пробіотика в 1,64 раза ($p<0,05$), в 1,55 раза ($p<0,05$), 1,69 раза ($p<0,05$), у 1,60 раза ($p<0,05$).

Відзначалося також достовірне зниження вмісту ЕТ-1 в динаміці лікування у групах IV-АК та IV-АО (в 1,59 раза і 3,38 рази відповідно, $p<0,05$), IV-БК та IV-БО (в 2,08 і 3,86 раза, $p<0,05$), IV-ВК та IV-ВО (у 2,25 і 4,5 рази, $p<0,05$)та IV-ГК та IV-ГО (у 2,2 рази, $p<0,05$) відповідно. Вірогідними були також відмінності між основними та контрольними групами після лікування ($p<0,05$).

Використання запропонованих схем лікування у хворих на ПВШ та ДПК у поєднанні з АГ і ЦД2 супроводжувалось зниженням рівня нітратів/нітритів у групі IV-АК - на 17 ,64 ($p<0,05$), у групі IV-БК - на 15,72% ($p<0,05$), у групі IV-ВК - на 10,05% ($p<0,05$), у групі IV-ГК на 13,60% ($p<0,05$), у групі IV-АО – на 31,6%, IV-БО - на 22,6% ($p<0,05$), IV-ВО –на 20,1% та IV-ГО – на 23,45%, $p<0,05$).

Таблиця 6.3

Функціональний стан ендотелію у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 в динаміці лікування, M±m

Групи обстежених		Показники			
		sVCAM-1, нг/л	ЕТ-1, пмоль/л	Рівень нітратів/ нітритів	ДЕК, 10^4/л
Практично здорові особи n =30		493,87± 119,72*	0,04±0,01 *	18,92±0,83 *	2,4±0,23*
До лікування		2618,41± 131,56 **	0,27±0,04 **	25,96±0,97 **	14,54±0,28 **
Вперше виявлена ПВ, (n =15)	Традиційнасхема (препарати I лінії), група IVАК, n =7	1912,96± 231,31 */**	0,17±0,03 */**	21,38±0,18 */**	12,99±0,25 */**
	Традиційна схема (препарати I лінії) + комбінований пробіотик група IVАО, n =8	1164,87± 107,19 */**/#	0,08±0,01 */**/#	19,73±0,4 */**/#	8,44±0,22 */**/#
При неефективності терапії I лінії (n =15)	Квадротерапія , група IVБК, n =7	1664,00± 145,56 */**	0,13±0,02 */**	21,88±0,28 */**	12,92±0,25 */**
	Квадротерапія + комбінований пробіотик група IVБО, n =8	1072,68± 116,45 */**/#	0,07±0,05 */**/#	20,09±0,39 */**/#	10,94±0,18 */**/#
При неефективності терапії II лінії (n =30)	Послідовна терапія, група IVВК, n =8	2236,86± 74,76 **	0,12±0,04 */**	23,35±0,36 */**	9,51±0,16 */**
	Послідовна терапія + комбінований пробіотик група IVВО, n =7	1324,64± 175,80 */**/#	0,06±0,01 */**/#	20,74±0,97 */**/#	7,67±0,22 */**/#
	Ерадикаційна терапія з фуразолідоном, група IVГК, n =7	1504,00± 360,30 */**	0,11±0,03 */**	22,43±0,43 */**	7,83±0,21 */**
	Ерадикаційна терапія з фуразолідоном + комбінований пробіотик, група IVГО, n =8	942,84± 84,06 */**/#	0,05±0,02 */**/#	19,87±0,4 */**/#	6,26±0,11 */**/#

Примітки. * - достовірність відмінностей ($p<0,05$) у порівнянні із групою ПЗО; ** - достовірність відмінностей ($p<0,05$) між показниками до і після лікування; # - достовірність відмінностей ($p<0,05$) між показниками в контрольних та основних групах пацієнтів.

У комплексному лікуванні з комбінованим пробіотиком рівень нітратів/нітритів достовірно зменшився на 7,72% ($p<0,05$), на 8,18% ($p<0,05$), на 11,18% ($p<0,05$), на 11,41% ($p<0,05$) відповідно у порівнянні із запропонованим лікуванням без пробіотика.

Після запропонованих схем лікування без пробіотика зменшилася також кількість ДЕК на 10,66% ($p<0,05$), на 11,14% ($p<0,05$), у 1,53 рази ($p<0,05$), у 1,86 рази ($p<0,05$) відповідно у групах IV-АК, IV-БК, IV-ВК, IV-ГК. За призначення в складі комплексної терапії комбінованого пробіотика спостерігається більш суттєве зниження рівня ДЕК у порівнянні з контрольними групами в 1,54 рази ($p<0,05$), на 15,33% ($p<0,05$), на 19,35% ($p<0,05$), на 20,05% ($p<0,05$) відповідно у групах IV-АО, IV-БО, IV-ВО, IV-ГО.

При використанні антигелікобактерних схем лікування показники гемостазу крові (табл. 6.4), а саме час рекальцифікації плазми крові (ЧРПК) у групі IV-АК підвищився на 7,9% ($p<0,05$), у групі IV-БК - на 17,27% ($p<0,05$), групі IV-ВК - на 9,17% ($p<0,05$), групі IV-ГК - на 26,83% ($p<0,05$), протромбіновий час (ПТЧ) – на 19,34% ($p<0,05$), на 34.06% ($p<0,05$), на 22,22% ($p<0,05$), на 53,48% ($p<0,05$); тромбіновий час (ТЧ) – на 6, 71% ($p<0,05$), на 11,83% ($p<0,05$), на 15,73% ($p<0,05$), на 25,76% ($p<0,05$); антитромбін III (АТIII) – на 5,63% ($p<0,05$), на 9,65% ($p<0,05$), на 11,22% ($p<0,05$), на 29,15% ($p<0,05$) відповідно.

Однак, при використанні комбінованого пробіотика (Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium lactis, Enterococcus faecium. Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus paracasei, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus salivarius) у комплексі з антигелікобактерною терапією показники гемостазу суттєво збільшились у порівнянні з антигелікобактерною терапією без пробіотика. У групі IV-АО ЧРПК підвищився на 24,58% ($p<0,05$), ПТЧ - на 36,36% ($p<0,05$), ТЧ – на 12,33% ($p<0,05$), АПТЧ – на 10,13% ($p<0,05$), АТ III – на 21,24% ($p<0,05$).

Таблиця 6.4

Стан системи гемостазу у хворих на НР-асоційовану пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 в динаміці лікування, M±m

Групи обстежених		Показники				
		ЧРПК, сек.	ПТЧ, сек.	ТЧ, сек	ПЧ, сек.	АТ III,%
Практично здорові особи n =30		95,87±0,35	19,20±0,25	21,70±0,24	37,68±0,39	106,57±2,3
До лікування		44,87±0,56 *	9,63±0,48 *	15,22±0,07 *	28,48±0,23 *	73,71±0,96 *
Вперше виявлена ПВ, (n =15)	Традиційна схема (препарати I лінії), група IVАК, n =7	48,42±0,43 */**	11,55±0,26 */**	16,22±0,26 */**	30,32±0,15 */**	77,86±1,35 */**
	Традиційна схема (препарати I лінії) + комбінований пробіотик група IVАО, n =8	60,32±0,42 */**/#	15,75±0,26 */**/#	18,22±0,16 */**/#	33,39±0,18 */**/#	94,4±1,27 */**/#
При неефективності терапії I лінії (n =15)	Квадротерапія , група IVБК, n =7	52,62±1,39 */**	12,91±0,35 */**	17,06±0,22 */**	32,07±0,34 */**	80,82±1,60 */**
	Квадротерапія + комбінований пробіотик група IVБО, n =8	61,18±0,25 */**/#	16,27±0,46 */**/#	19,14±0,02 */**/#	33,89±0,18 */**/#	98,66±1,26 */**/#
При неефективності терапії II лінії (n =30)	Послідовна терапія, група IVВК, n =8	48,95±0,43 */**	11,77±0,44 */**	17,56±0,17 */**	31,90±0,3 */**	81,98±1,6 */**
	Послідовна терапія + комбінований пробіотик група IVВО, n =7	63,57±0,33 */**/#	16,96±0,19 */**/#	19,65±0,17 */**/#	34,70±0,24 */**/#	91,49±0,67 */**/#
	Ерадикаційна терапія з фуразолідоном, група IVГК, n =7	56,91±0,68 */**	14,78±0,35 */**	19,14±0,19 */**	33,57±0,16 */**	95,20±1,04 */**
	Ерадикаційна терапія з фуразолідоном + комбінований пробіотик, група IVГО, n =8	74,99±0,89 */**/#	17,32±0,44 */**/#	20,55±0,17 */**/#	34,95±0,21 */**/#	104,9±0,55 */**/#

Примітки. * - достовірність відмінностей ($p<0,05$) у порівнянні із групою ПЗО; ** - достовірність відмінностей ($p<0,05$) між показниками до і після лікування; # - достовірність відмінностей ($p<0,05$) між показниками в контрольних та основних групах пацієнтів.

Аналогічна ситуація трапляється у групах хворих: IV-БО ЧРПК підвищився на 16,27% (p<0,05), ПТЧ - на 26,03% (p<0,05), ТЧ – на 12,19% (p<0,05), АПТЧ – на 5,68% (p<0,05), АТ III – на 22,07% (p<0,05); у групі хворих IV-ВО ЧРПК підвищився на 29,88% (p<0,05), ПТЧ - на 44,10% (p<0,05), ТЧ – на 11,90% (p<0,05), АПТЧ – на 8,78%(p<0,05), АТ III – на 11,60% (p<0,05); у групі хворих IV-ГО ЧРПК підвищився на 31,77% (p<0,05), ПТЧ - на 11,19% (p<0,05), ТЧ – на 7,37%(p<0,05), АПТЧ – на 4,11% (p<0,05), АТ III – на 10,19% (p<0,05).

Вивчаючи стан фібринолітичної активності плазми крові у хворих на ПВШ та ДПК у поєднанні з АГ і ЦД2 після схем ерадикаційної терапії (табл. 6.5) виявлено, що у групі хворих із вперше виявленою пептичною виразкою СФА підвищився на 11,43% (p<0,05), ФФА – у 2,83 рази (p<0,05); у групі раніше пролікованих хворих: групі IV-БК СФА підвищився на 19,35%, ФФА – у 3,5 рази (p<0,05); групі IV-ВК СФА підвищився на 15,48% (p<0,05), ФФА – у 2,92 рази (p<0,05); групі IV-ГК СФА підвищився на 21,29% (p<0,05), ФФА – у 4,83 рази (p<0,05), на фоні зниження НФА на 4,96% (p<0,05), на 6,72% (p<0,05), на 7,46% (p<0,05), на 8,20% (p<0,05) відповідно до груп.

Застосування у комплексній терапії комбінованого пробіотика спричинює підвищення СФА на 31,61% (p<0,05) у групі IV-АО, у 1,53 рази (p<0,05) у групі IV-БО, у 1,55 рази (p<0,05) у групі IV-ВО, у 1,64 рази (p<0,05) у групі IV-ГО. Одночасно спостерігається підвищення ФФА у 2,09 рази (p<0,05), у 2,52 рази (p<0,05), у 3,11 рази (p<0,05), у 2,23 рази (p<0,05) відповідно до груп у порівнянні з антигелікобактерною терапією без використання пробіотика.

Оцінюючи структурно-функціональний стан еритроцитів (табл. 6.6) після антигелікобактерних схем лікування виявлено, що у хворих групи IV-АК, IV-БК, IV-ВК, IV-ГК ІДЕ підвищений на 7,43% (p<0,05), на 9,28% (p<0,05), на 9,13% (p<0,05), на 11,43% (p<0,05) відповідно на фоні зниження ВВЕС на 5% (p<0,05), на 6,5% (p<0,05), на 7,5% (p<0,05), на 10% (p<0,05) відповідно.

Таблиця 6.5

Фібринолітична активність плазми крові в динаміці лікування у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 з урахуванням генів інфекції H.pylori, M±m

Групи обстежених		Показники		
		СФА, E_{440}/мл/год	НФА, E_{440}/мл/год	ФФА, E_{440}/мл/год
Практично здорові особи n =30		2,88±0,06	1,46±0,02	1,97±0,02
До лікування		1,55±0,01 *	1,34±0,01 *	0, 12±0,05 *
Вперше виявлена ПВ, (n =15)	Традиційнасхема (препарати І лінії), група IVАК, n =7	1,75±0,03 */**	1,41±0,01 */**	0,34±0,05 */**
	Традиційна схема (препарати І лінії) + комбінований пробіотик група IVАО, n =8	2,04±0,08 */**/#	1,33±0,01 */**/#	0,71±0,01 */**/#
При нефективності терапії І лінії (n =15)	Квадротерапія , група IVБК, n =7	1,85±0,02 */**	1,43±0,01 */**	0,42±0,08 */**
	Квадротерапія + комбінований пробіотик група IVБО, n =8	2,37±0,04 */**/#	1,31±0,01 */**/#	1,06±0,01 */**/#
При неефективності терапії ІІ лінії (n =30)	Послідовна терапія, група IVВК, n =8	1,79±0,06 */**	1,44±0,01 */**	0,35±0,04 */**
	Послідовна терапія + комбінований пробіотик група IVВО, n =7	2,41±0,04 */**/#	1,32±0,01 */**/#	1,09±0,03 */**/#
	Ерадикаційна терапія з фуразолідоном, група IVГК, n =7	1,88±0,03 */**	1,30±0,01 */**	0,58±0,09 */**
	Ерадикаційна терапія з фуразолідоном + комбінований пробіотик, група IVГО, n =8	2,54±0,03 */**/#	1,23±0,01 */**/#	1,31 ±0,02 */**/#

Примітки. * - достовірність відмінностей ($p<0,05$) у порівнянні із групою ПЗО; ** - достовірність відмінностей ($p<0,05$) між показниками до і після лікування; # - достовірність відмінностей ($p<0,05$) між показниками в контрольних та основних групах пацієнтів.

Таблиця 6.6

Структурно-функціональний стан еритроцитів після диференційованого лікування у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 з урахуванням генів інфекції H.pylori, M±m

Групи осбтежених		Показники	
		ІДЕ, %	ВВЕС, %
Практично здорові особи n =30		48,00±0,37	1,50±0,02
До лікування		39,97±1,26 *	2,00±0,01 *
Вперше виявлена ПВ, (n =15)	Традиційнасхема (препарати І лінії), група IVАК, n =7	42,94±0,21 */**	1,90±0,02 */**
	Традиційна схема (препарати І лінії) + комбінований пробіотик група IVАО, n =8	44,59±0,89 */**/#	1,64±0,01 */**/#
При неефектив-ності терапії І лінії (n =15)	Квадротерапія , група IVБК, n =7	43,68±0,84 */**	1,87±0,02 */**
	Квадротерапія + комбінований пробіотик група IVБО, n =8	45,97±0,37 */**/#	1,62±0,02 */**/#
При неефектив-ності терапії ІІ лінії (n =30)	Послідовна терапія, група IVВК, n =8	43,62±0,28 */**	1,85±0,03 */**
	Послідовна терапія + комбінований пробіотик група IVВО, n =7	46,98±0,28 */**/#	1,59±0,02 */**/#
	Ерадикаційна терапія з фуразолідоном, група IVГК, n =7	44,54±0,34 */**	1,8±0,03 */**
	Ерадикаційна терапія з фуразолідоном + комбінований пробіотик, група IVГО, n =8	46,8±0,38 */**/#	1,55±0,02 */**/#

Примітки. * - достовірність відмінностей (p<0,05) у порівнянні із групою ПЗО; ** - достовірність відмінностей (p<0,05) між показниками до і після лікування; # - достовірність відмінностей (p<0,05) між показниками в контрольних та основних групах пацієнтів.

Використання у комплексній терапії комбінованого пробіотика призводить до суттєвого підвищення ІДЕ на 4,7% (p<0,05), на 5,24% (p<0,05), на 7,7% (p<0,05), на 5,07% (p<0,05 при зниженні ВВЕС на 13,68% (p<0,05), на 13,37% (p<0,05), на 14,05% (p<0,05), на 13,89% (p<0,05) відповідно до груп у порівнянні з групами хворих із антигелікобактерною терапією без використання пробіотика.

При оцінці стану оксидантно-протиоксидантної системи (табл. 6.7) виявлено, що у хворих IV-АК групи МА ер. зменшився на 5,7% (p<0,05), у групі IV-БК – на 10,62% (p<0,05), у групі IV-ВК– на 9,41% (p<0,05), у групі IV-ГК – на 16,67% (p<0,05). На фоні зниження МАер., знижується і рівень МАпл., що супроводжується зменшенням даного показника на 6,47% (p<0,05), на 9,48%(p<0,05), на 22,84% (p<0,05), на 29,52% (p<0,05) відповідно. Водночас використання у запропонованих схемах лікування пробіотика, що містить в своєму складі Bifidobacterium та Lactobacillus, призводить до помітного зниження рівня МАер. і МАпл. на 20,21% (p<0,05) і 28,63% (p<0,05); на 21,50% (p<0,05) і 29,96% (p<0,05); на 22,80% (p<0,05) і 30,82%(p<0,05) ; на 29,53% (p<0,05) і 34,05% (p<0,05) відповідно. При оцінці глутатіонової системи виявлено, що після антигелікобактерних схем лікування активності ГТ і ГП знижуються: у IV-АК групі – на 11,85% (p<0,05) і на 8,01% (p<0,05); у IV-БК групі – на 15,86% (p<0,05) і на 19,97% (p<0,05); у IV-ВК групі – на 17,42% (p<0,05) і на 16,16% (p<0,05); у IV-ГК групі – на 21,42% (p<0,05) і на 18,17% (p<0,05).

Пробіотик позитивно також впливає на антиоксидантну систему крові, оскільки при його застосуванні на тлі антигелікобактерної терапії знижуються активності ГТ і ГП на 20,05% (p<0,05) і на 20,92% (p<0,05) у групі IV-АО; на 23,44% (p<0,05) і на 34,03% (p<0,05) у групі IV-БО; на 25,62% (p<0,05) і на 41,52% (p<0,05) у групі IV-ВО; на 26,60% (p<0,05) і на 48,09% (p<0,05) у групі IV-ГО у порівнянні з групами при використанні лише антигелікобактерних схем.

Відзначається також підвищення вмісту ГВ у крові: на 18,92% (p<0,05) у групі IV-АК - на 59,46% (p<0,05) у групі IV-АО - на 32,43% (p<0,05) у групі IV-БК - на 72,97% (p<0,05) у групі IV-БО - на 43,24% (p<0,05) у групі IV-ВК, у 1,81 рази (p<0,05) в групі IV-ВО, на 48,72% (p<0,05) в групі IV-ГК, у 1,92 рази (p<0,05) у групі IV-ГО.

Таблиця 6.7

Стан оксидантно-протиоксидантного гомеостазу в крові у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 в динаміці лікування, M±m

Групи обстежених		Показники				
		МАер, мкмоль/л	МАпл, мкмоль/л	ГТ, нмоль ГВ / 1 г Hb за хв.	ГП, нмоль ГВ / 1 г Hb за хв.	ГВ, ммоль/л
Практично здорові особи n =30		6,97±0,22	2,52±0,09	94,09±3,29	121,08±8,04	1,06±0,06
До лікування		11,58±0,22 *	4,64±0,1 *	134,88±3,99 *	271,19±2,91 *	0,37±0,01 *
Вперше виявлена ПВ, (n =15)	Традиційнасхема (препарати I лінії), група IVАК, n =7	10,92±0,14 */**	4,34±0,08 */**	118,92±4,79 */**	249,47±7,76 */**	0,44±0,02 */**
	Традиційна схема (препарати I лінії) + комбінований пробіотик група IVАО, n =8	9,24±0,18 */**/#	3,31±0,09 */**/#	105,14±2,11 */**/#	214,33±10,69 */**/#	0,59±0,01 */**/#
При нефективності терапії I лінії (n =15)	Квадротерапія , група IVБК, n =7	10,35±0,19 */**	4,2±0,08 */**	113,49±3,42 */**	236,02±16,47 */**	0,49±0,03 */**
	Квадротерапія + комбінований пробіотик група IVБО, n =8	9,09±0,17 */**/#	3,25±0,16 */**/#	103,27±3,26 */**/#	178,9±7,92 */**/#	0,64±0,03 */**/#
При неефективності терапії II лінії (n =30)	Послідовна терапія, група IVВК, n =8	10,49±0,3 */**	3,58±0,07 */**	111,38±1,99 */**	227,36±15,77 */**	0,53±0,03 */**
	Послідовна терапія + комбінований пробіотик група IVВО, n =7	8,94±0,41 */**/#	3,21±0,06 */**/#	100,27±2,00 */**/#	158,60±3,17 */**/#	0,67±0,03 */**/#
	Ерадикаційна терапія з фуразолідоном, група IVГК, n =7	9,65±0,22 */**	3,27±0,05 */**	105,96±1,52 */**	220,27±9,84 */**	0,55±0,03 */**
	Ерадикаційна терапія з фуразолідоном + комбінований пробіотик, група IVГО, n =8	8,16±0,2 */**/#	3,06±0,09 */**/#	98,99±1,88 */**/#	140,78±4,98 */**/#	0,71±0,03 */**/#

Примітки. * - достовірність відмінностей ($p<0,05$) у порівнянні із групою ПЗО; ** - достовірність відмінностей ($p<0,05$) між показниками до і після лікування; # - достовірність відмінностей ($p<0,05$) між показниками в контрольних та основних групах пацієнтів.

Оцінюючи протеолітичну систему крові після проведеного лікування (табл. 6.8), слід відзначити, що найефективнішою схемою у лікуванні ПВШ та ДПК у поєднанні з АГ і ЦД2 є терапія з фуразолідоном і комбінованим пробіотиком, в якій лізис азоальбуміну зменшився на 20%, лізис азоказеїну – на 23,26% ($p<0,05$), лізис азоколу – у 1,49 рази ($p<0,05$) у порівнянні з групою хворих до запропонованого лікування та на 9,21% ($p<0,05$), на 8,28% ($p<0,05$), на 16,83 ($p<0,05$) у порівнянні з групою без комбінованого пробіотика.

При аналізі ліпідного профілю (табл. 6.9) виявлено, що у хворих на ПВШ та ДПК у поєднанні з АГ та ЦД 2 відбувається істотніше покращення ліпідного обміну при включенні до лікувального комплексу пробіотика. Однак, найбільш виражені зміни виявлені при використанні «терапії спасіння».

Після запропонованого лікування проведено ЕФГДС з біопсією через 1 міс терапії. Дані про вплив запропонованої терапії на гістологічні та гістохімічні зміни слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки наведені у таблицях 6.10-6.13.

Проведені дослідження дозволили зробити висновок, що «терапія спасіння» у поєднанні з пробіотиком дозволила суттєво покращити стан СОШ та СОДПК по переважній кількості показників пацієнтів на ПВШ та ДПК у поєднанні з АГ і ЦД2.

Наведені у таблицях 6.10-6.13 результати вказують на те, що квадротерапія та «терапія спасіння» покращила стан слизової оболонки пацієнтів у порівнянні з гістологічними та гістохімічними ознаками патологічного процесу до лікування, зумовленими поєднанням пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки з цукровим діабет типу 2 та артеріальною гіпертензією, яке спричиняє більш істотне ушкодження різних елементів слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки, особливо ендотелію кровоносних судин з прогресуванням ендотеліальної дисфункції, епітеліальних структур слизових, особливо тих, які відповідають за процеси слизоутворення. Також, при зазначених станах відзначаються підсилені прояви гострого запалення з порушеннями мікроциркуляції.

Таблиця 6.8

Стан протеолітичної системи після лікування у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2, M±m

Групи обстежених		Показники		
		Лізис азоальбуміну, E_{440}/мл/год	Лізис азоказеїну, E_{440}/мл/год .	Лізис азоколу, E_{440}/мл/год
Практично здорові особи n =30		2,12±0,02	1,36±0,08	0,56±0,02
До лікування		2,70±0,03 *	2,02±0,01 *	1,01±0,01 *
Вперше виявлена ПВ, (n =15)	Традиційнасхема (препарати I лінії), група IVАК, n =7	2,52±0,04 */**	1,89±0,02 */**	0,96±0,01 */88
	Традиційна схема (препарати I лінії) + комбінований пробіотик група IVАО, n =8	2,27±0,03 */**/#	1,78±0,03 */**/#	0,80±0,02 */**/#
При нефективності терапії I лінії (n =15)	Квадротерапія , група IVБК, n =7	2,46±0,01 */**	1,87±0,02 */**	0,94±0,02 */**
	Квадротерапія + комбінований пробіотик група IVБО, n =8	2,21±0,09 */**/#	1,69±0,03 */**/#	0,73±0,02 */**/#
При неефективності терапії II лінії (n =30)	Послідовна терапія, група IVВК, n =8	2,42±0,07 */**	1,79±0,04 */**	0,90±0,02 */**
	Послідовна терапія + комбінований пробіотик група IVВО, n =7	2,19±0,07 */**/#	1,67±0,05 */**/#	0,72±0,02 */**/#
	Ерадикаційна терапія з фуразолідоном, група IVГК, n =7	2,39±0,07 */**	1,69±0,03 */**	0,84±0,02 */**
	Ерадикаційна терапія з фуразолідоном + комбінований пробіотик, група IVГО, n =8	2,16±0,03 */**/#	1,55±0,03 */**/#	0,68±0,02 */**/#

Примітки. * - достовірність відмінностей ($p<0,05$) у порівнянні із групою ПЗО; ** - достовірність відмінностей ($p<0,05$) між показниками до і після лікування; # - достовірність відмінностей ($p<0,05$) між показниками в контрольних та основних групах пацієнтів.

Таблиця 6.9

Стан ліпідного обміну після лікування у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2, M±m

Групи обстежених		Показники				
		Загальний холестерин, (ммоль/л)	Тригліцериди, (ммоль/л)	ЛПНЩ, (ммоль/л)	ЛПВЩ, (ммоль/л)	ІА
Практично здорові особи n =30		4,17±0,29	133,62±4,39	2,28±0,42	1,33±0,13	1,25±0,03
До лікування		5,86±0,22*	205,29±9,31	3,5±0,15	0,85±0,05	1,43±0,06
Вперше виявлена ПВ, (n =15)	Традиційна схема (препарати I лінії), група IVАК, n =7	5,46±0,16 *	198,8±9,13 *	3,29±0,14 */**	0,96±0,04 *	1,37±0,03 *
	Традиційна схема (препарати I лінії) + комбінований пробіотик група IVАО, n =8	5,39±0,18 *	191,7±9,12 *	3,21±0,11 */**	1,02±0,03 */**	1,36±0,03 *
При неефективності терапії I лінії (n =15)	Квадротерапія , група IVБК, n =7	5,38±0,16 *	187,6±8,43 *	3,18±0,12 */**	0,98±0,06 *	1,38±0,03 */**
	Квадротерапія + комбінований пробіотик група IVБО, n =8	5,27±0,15 */**	182,12±8,1 *	3,1±0,1 */**/#	1,06±0,04 */**	1,36±0,03 */**
При неефективності терапії II лінії (n =30)	Послідовна терапія, група IVВК, n =8	5,31±0,14 */**	178,23±7,9 */**	3,07±0,13 */**	1,09±0,04 */**	1,37±0,03 */**
	Послідовна терапія + комбінований пробіотик група IVВО, n =7	5,20±0,13 */**	173,21±7,5 */**	2,98±0,09 */**/#	1,14±30,02 */**	1,36±0,03 */**
	Ерадикаційна терапія з фуразолідоном, група IVГК, n =7	5,26±0,12 */**	169,9±7,1 */**	2,80±0,11 */**	1,17±0,05 */**	1,46±0,03 */**
	Ерадикаційна терапія з фуразолідоном + комбінований пробіотик, група IVГО, n =8	5,17±0,10 */**	160,7±6,9 */**	2,74±0,09 */**/#	1,23±0,04 */**	1,44±0,03 */**

Примітки. * - достовірність відмінностей ($p<0,05$) у порівнянні із групою ПЗО; ** - достовірність відмінностей ($p<0,05$) між показниками до і після лікування; # - достовірність відмінностей ($p<0,05$) між показниками в контрольних та основних групах пацієнтів.

Таблиця 6.10

Коефіцієнт R/B в різних структурах слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2, M±m

Показники	Хворі на пептичну виразку шлунка та дванадцтипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2, n=31				
	До ліку-вання n=31	Група IV-АО n=8	Група IV-БО n=8	Група IV-ВО n=7	Група IV-ГО n=8
Коефіцієнт R/B у цитоплазмі ендотеліоцитів	1,22±0,021	1,19±0,024	1,14±0,024	1,35±0,024 *	1,00±0,022 *
Коефіцієнт R/B у цитоплазмі покривного епітелію	1,13±0,025	1,15±0,021	1,02±0,021 *	1,18±0,018	0,95±0,015 *
Коефіцієнт R/B у цитоплазмі слизистих клітин	1,19±0,026	1,24±0,020	1,04±0,030 *	1,25±0,023	1,04±0,0218 *
Коефіцієнт R/B у цитоплазмі ендотеліоцитів	1,21±0,023	1,20±0,023	1,01±0,019 *	1,14±0,024	1,01±0,017 *
Коефіцієнт R/B у цитоплазмі ентероцитів	1,12±0,021	1,13±0,023	0,96±0,018 *	1,02±0,021 *	0,98±0,018 *
Коефіцієнт R/B у цитоплазмі епітелію брунеровських залоз	1,26±0,023	1,19±0,032	1,02±0,021 *	1,04±0,030 *	1,04±0,025 *

Примітка.* - достовірність відмінностей ($p<0,05$) між показниками до і після лікування

Таблиця 6.11

Морфологічні показники ендотеліальної дисфункції слизової оболонки пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2, M±m

Показники	Хворі на пептичну виразку шлунка та дванадцтипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2, n=31				
	До лікування n=31	Група IV-АО n=8	Група IV-БО n=8	Група IV-ВО n=7	Група IV-ГО n=8
Коефіцієнт варіації розподілу ядерного хроматину (%) в ядрах ендотеліоцитів	17,0±0,9	16,0±0,8	10,0±0,5 *	17,0±0,8	12,0±0,5 *
Об'єм ядер ендотеліоцитів (мкм^3)	18,6±1,0	29,2±0,9 *	30,8±11 *	17,2±0,9	29,9±1,4 *
Відсоток судин з явищами десквамації ендотелію (%)	26,0±1,3	23,0±1,0	6,0±1,0 *	29,0±1,8	7,0±1,4 *

Примітка.* - достовірність відмінностей ($p<0,05$) між показниками до і після лікування

Таблиця 6.12

Морфометричні показники стану слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 після лікування, M±m

Показники	Хворі на пептичну виразку шлунка та дванадцтипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2, n=31				
	До лікування n=31	Група IV-АО n=8	Група IV-БО n=8	Група IV-ВО n=7	Група IV-ГО n=8
Десквамація покривного епітелію (бали: від 0 до 5)	3,8±0,05	3,0±0,04	1,0±0,03 *	3,6±0,5	1,6±0,03 *
Відсоток судин з явищами стазу та (або) сладжу еритроцитів (%)	39,0±1,8	29,0±1,4	4,0±0,4 *	31,0±1,5	6,0±0,5 *
Набряк строми (бали: від 0 до 5)	3,6±0,08	2,2±0,05 *	1,0±0,03 *	3,1±0,05	1,0±0,04 *
Крововиливи в строму (бали: від 0 до 5)	2,7±0,04	2,4±0,02	0,3±0,02 *	2,4±0,04	1,0±0,02 *
Ступінь інфільтрації ПМЯЛ (бали: від 0 до 5)	4,0±0,08	2,8±0,06 *	1,0±0,02 *	3,8±0,07	2,1±0,03 *
Відсоток келихоподібних клітин (%)	12,0±0,8	16,0±0,9	29,0±1,7 *	19,0±0,8 *	29,0±1,1 *

Примітка.* - достовірність відмінностей ($p<0,05$) між показниками до і після лікування

Таблиця 6.13

Морфологічні показники слизоутворення слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 після лікування, M±m

Показники	Хворі на пептичну виразку шлунка та дванадцтипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2, n=31				
	До лікування n=31	Група IV-АО n=8	Група IV-БО n=8	Група IV-ВО n=7	Група IV-ГО n=8
Оптична густина PAS-реакції в слизистих шийкових клітинах (відн.од. опт.густини)	0,324± 0,0020	0,322± 0,0022	0,354± 0,0024 *	0,328± 0,0022	0,369± 0,0024 *
Оптична густина PAS-реакції в покривному епітелії (відн.од. опт.густини)	0,263± 0,0018	0,264± 0,0021	0,278± 0,0024 *	0,262± 0,0023	0,295± 0,0026 *
Оптична густина PAS-реакції в поверхневому слизу (відн.од. опт.густини)	0,186± 0,0015	0,181± 0,0015	0,198± 0,0019 *	0,190± 0,0015	0,199± 0,0018 *
Оптична густина PAS-реакції в келихоподібних клітинах (відн.од. опт.густини)	0,290± 0,0019	0,298± 0,0024 *	0,304± 0,0027 *	0,274± 0,0021 *	0,298± 0,0023 *
Оптична густина PAS-реакції в клітинах брунеровських залоз (відн.од. опт.густини)	0,381± 0,0028	0,396± 0,0022 *	0,398± 0,0023 *	0,366± 0,0023 *	0,384± 0,0029

Примітка.* - достовірність відмінностей ($p<0,05$) між показниками до і після лікування

Зазначені зміни є більш вираженими у пацієнтів із наявністю токсигенних штамів (cagA, vacA). Запропоновані схеми терапії дозволяють суттєво покращити стан СОШ та ДПК при ПВ за її поєднання з АГ і ЦД2, асоційованими з токсигенних штамів. Однак, комбінація із пробіотиком і антигелікобактерними схемами лікування дає суттєвий позитивний результат.

У групі хворих з вперше виявленою ПВШ та ДПК у поєднанні з АГ і ЦД 2 при використанні традиційної схеми лікування I лінії (езомепразол 20 мг 2 р/д, амоксицилін 1,0 г 2 р/д, кларитроміцину 500 мг 2 рази протягом 10 днів) ерадикаційна терапія була ефективною у 5 осіб (71,4%), при комбінації даної схеми із пробіотиком - у 7 осіб (87,5%). При використанні квадротерапії (езомепразол 20 мг 2 р/д, амоксицилін 1,0 г 2 р/д, кларитроміцину 500 мг 2 рази протягом 10 днів) ефективність ерадикаційної терапії становить 71,4% (у 5 осіб), а у комбінації з пробіотиком – 87,5% (у 7 осіб); при використанні «послідовної терапії» (езомепразол 20 мг 2 р/д, амоксицилін 1,0 г 2 р/д, кларитроміцину 500 мг 2 рази протягом 10 днів) ефективність ерадикації – 75% (у 6 осіб), у поєднанні з пробіотиком – 85,7% (у 6 осіб); при використанні терапії з фуразолідоном (езомепразол 20 мг 2 р/д, амоксицилін 1,0 г 2 р/д, кларитроміцину 500 мг 2 рази протягом 10 днів) – 85,7% (у 6 осіб) та у комбінації з пробіотиком – 87,5% (у 7 осіб).

В цілому ефективність ерадикації в контрольних групах склала 75,9%, в основних – 87,1%.

Резюме до розділу 6.

Аналіз результатів дослідження показав, що вищою є ефективність протигелікобактерної терапії із застосуванням комбінованого пробіотика, який містить комплекс біфідобактерій, лактобактерій та Enterococcus faecium, пітвердженням чого є більш помітна корекція порушень цитокінового профілю (істотніше зменшувався вміст прозапальних цитокінів ІЛ-6, ІЛ-12, ІЛ-18 на тлі більш вираженого підвищення рівня ІЛ-10), оксидантно-протиоксидантного гомеостазу (суттєвіше зменшувалися рівень МА, активності ГП та ГТ, підвищувався рівень ГВ), ендотеліальної дисфункції

(істотніше знижувалися кількість ДЕК, вміст ЕТ-1 та sVCAM-1), змін гемокоагуляції та фібринолізу (подовжувалися часові характеристики загального коагуляційного потенціалу крові на тлі підвищення активності АТ ІІІ та фібринолітичної активності крові), а також морфо-функціонального стану еритроцитів (збільшення ІДЕ а тлі одночасного зменшення ВВЕС),

Найбільш вагомий позитивний вплив виявлений у групі хворих із використанням схеми протигелікобактерного лікування з фуразолідоном із/без комбінованого пробіотика.

Запропоновані схеми терапії у комбінації із пробіотиком (Bifidobacterium, Lactobacillus) дозволяють також суттєво покращити стан СОШ та ДПК при ПВ у поєднанні з АГ і ЦД 2 за інфікування токсигенними штамами НР завдяки зменшенню інтенсивності запального процесу, явищ десквамації епітеліальних структур, порушень мікроциркуляції та ендотеліальної дисфункції з одночасним підсиленням слизоутворення, особливо при його застосуванні на тлі терапії другої лінії (квадротерапії) та терапії з фуразолідоном.

Матеріали розділу висвітлені в опублікованих працях:

1. Сіцінська ІО. Стан системи протеолізу та фібринолізу у хворх на пептичну виразку шлунка та дванацятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2. Biodiversity after the Chernobyl Accident. the scientific proceedings ot the international network agrobionet. Slovak university of agriculture in Nitra, Slovak republic. 2016;I:225-9.

2. Сіцінська ІО. Патогенетичні особливості пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки в поєднанні з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2016;2(74):96-101.

3. Сіцінська ІО. Вплив пробіотиків, що містять бактерії роду Bifidobacterium та Lactobacillus на стан цитокінової ланки гемостазу у залежності від цитотоксичності штамів H.pylori у хворих на пептичну виразку

шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2. Клінічна та експериментальна патологія. 2016;XV;2(56):74-7.

4. Сицинская ИА. Состояние цитокинового звена (ИЛ-12, ИЛ-18) после дифференцированного лечения у больных с пептической язвой желудка и двенадцатиперстной кишки в сочетании с артериальной гипертензией и сахарным диабетом типа 2. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених “Наука и здоровье”; 2016 Лист 18; Казахстан. Казахстан; 2016. с. 155.

5. Сіцінська І.О. Морфологічні показники слизоутворення слизової оболонки у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2, стан після лікування. Матеріали XXI Міжнародної наукової інтернет-конференції «Тенденції та перспективи розвитку науки і освіти в умовах глобалізації»; 2017 Січ 31; Переяслав-Хмельницький. Переяслав-Хмельницький; 2017. с. 727-31.

6. Федів ОІ, Сіцінська ІО. Морфологічні особливості слизової пептичної виразки шлунка і дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом 2-го типу на фоні антигелікобактерної схеми лікування із використанням пробіотика “Лаціум”. Матеріали 98 підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу БДМУ; 2017 Лют 13,15,20; Чернівці. Чернівці; 2017. с. 107-8.

7. Сіцінська ІО, Федів ОІ. Патогенетичні особливості та лікування хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2. Матеріали 86-ої науково-практичної конференції студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині»; 2017 Бер 23-24; Івано-Франківськ. Івано-Франківськ; 2017. с. 130.

8. Бовгар ЯВ, Сіцінська ІО. Вміст ІЛ-6 при впливі токсигенних штамів (Caga, Vaca) H.pylori у хворих на пептичну виразку шлунка та

дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2; Всеукраїнський медичний журнал молодих вчених «Хист»; 2017 Бер. Чернівці. Чернівці; 2017. с. 65.

РОЗДІЛ 7
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Двадцять перше століття прогнозовано вважається епохою поліморбідності. Поєднаний перебіг виразкової хвороби (ВХ) з артеріальною гіпертензією (АГ) і цукровим діабетом (ЦД) залишається складним і до кінця не вивченим, що зумовлюєтья зростанням поширеності захворювання [12].

Відомо, що з кожним роком коморбідність патологій трапляється частіше і, за результатами дослідження D. Campbell-Scherer (2010), становить до 69% у молодому віці, до 93% пацієнтів середнього віку та до 98% пацієнтів похилого віку. Однак, і кількість мультиморбідних станів збільшується і сягає до 10% і більше серед пацієнтів юнацького періоду та до 80% - серед пацієнтів літнього та старечого віку.

Враховуючи виявлені метаболічні порушення (зміни ліпідного обміну, глюкози, тощо), які є чинниками ризику розвитку ендотеліальної дисфункції [5] та ранньою прогностичною ознакою в у осіб середнього віку призводять до підвищення артеріального тиску, розвитку пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, цукрового діабету. Поєднання патологій у пацієнтів з АГ підвищують летальність у 2,5–3 рази та з ЦД 2 типу — у 4 рази від загальної кількості популяції. Однак, поєднання ПВШ та ДПК із АГ і ЦД 2, які патогенетично пов’язані між собою та взаємообтяжені, ускладнюють діагностику та лікування захворювань [48].

У структурі ПВШ та ДПК HP-асоційовані форми залишаються домінуючими та становлять від 70 до 88 % даної патології [38], високу вірулентність яких детермінують гени cagA, vacA, iceA, babA. Цікавим у данному аспекті є наявність токсигенних штамів CagA, VacA, які пов’язують із розвитком атрофічного гастриту, пептичної виразки, рак шлунка тощо [51]. Їх вплив призводить до порушення продукції гастроінтестинальних гормонів, лептину та греліну, глікозильованого гемоглобіну, що відіграє велику роль у розвитку метаболічних порушень [115, 160, 169, 170].

Незважаючи на встановлену етіологію, лікарська практика показує, що лікування гелікобактер-асоційованої пептичної виразки, за наявності затверджених рекомендацій, стандартів діагностики та лікування, проводиться для кожного пацієнта індивідуально [172, 175, 185, 218].

Тому, нашою метою стало підвищення ефективності лікування хворих на Helicobacter pylori-асоційовану пептичну виразку шлунка і дванадцятипалої кишки, поєднану з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2, на підставі нових наукових даних про клініко-патогенетичні особливості зазначеної поєднаної патології шляхом застосування пробіотика у комбінації з антигелікобактерною терапією.

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати частоту генотипів cagA і vacA Helicobacter pylori, оцінити клінічні особливості та якість життя у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднану з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2.

2. Оцінити патоморфологічні та гістохімічні зміни слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки у хворих на пептичну виразку, поєднану з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2, за інфікування токсигенними (cagA+,vacA+) штамами Helicobacter pylori.

3. Дослідити вміст деяких цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-12, ІЛ-18) у сироватці крові у пацієнтів з НР-асоційованою пептичною виразкою шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2 при різних генотипах Helicobacter pylori.

4. З’ясувати зміни оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, функціонального стану ендотелію, гемокоагуляції, фібринолізу, протеолітичної активності плазми крові, морфо-функціональних властивостей еритроцитів та ліпідного спектру крові при НР-асоційованій пептичній виразці шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднаній з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2, з урахуванням генотипів cagA і vacA Helicobacter pylori.

5. Підвищити ефективність ерадикаційної терапії шляхом комплексного застосування пробіотика із різними схемами антигелікобактерної терапії у хворих на НР-асоційовану пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднану з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2.

У результаті скринінгу в дослідження були залучені 120 хворих на НР-асоційовану ПВШ та ДПК віком від 18 до 75 років (у середньому 48,81±1,42), у т.ч. 67 пацієнтів із супутніми артеріальною гіпертензією (АГ) та цукровим діабетом типу 2 (ЦД2). Серед хворих чоловіків було 70 (58,3%), жінок – 50 (41,7%). Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб (ПЗО) (чоловіків - 22, жінок - 8) в яких на момент обстеження гострих та хронічних захворювань не виявлено. Нами також було відібрано 24 пацієнти з хронічним неатрофічним гастритом (ХНАГ), асоційованим з НР, у т.ч. 11 хворих із супутніми АГ та ЦД2.

Діагностика проводилась у відповідності з Національними рекомендаціями Уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги пацієнтам з ПВШ та ДПК у дорослих, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров’я України № 613 МОЗ України від 03.09.2014 р.; Уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги пацієнтам з АГ, затвердженого наказом МОЗ України № 384, від 24.05.2012 та рекомендацій Європейського товариства гіпертензії (European Society of Hypertension — ESH) та Європейського товариства кардіології (European Society of Cardiology — ESC) (2013 р.); Уніфікованого протоколу «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу» Наказ МОЗ України № 1118 від 21.12.2012.

Обстеження хворих проводилося під час загострення захворювання та через 4 тижні після завершення протигелікобактерної терапії. Пацієнтам поряд із опитуванням та збором анамнезу захворювання, фізичними методами обстеження проводилися сучасні високоінформативні загальноприйняті

клінічні, лабораторні, біохімічні, імуноферментні, фільтраційні, інструментальні, патоморфологічні та гістохімічні методи дослідження.

Дизайн дослідження складався з 4 етапів. Завданням першого етапу було вивчення поширеності токсигенних (cagA+, vacA+) штамів HP, для чого, відповідно до критеріїв включення, відібрано 144 пацієнти, які надали згоду на участь у дослідженні і були розподілені на групи: група I – 13 хворих на хронічний неатрофічний гастрит (ХНАГ), асоційований з HP, без ознак АГ та ЦД2, група II – 11 хворих на ХНАГ, асоційований з HP, у поєднанні з АГ та ЦД2, група III – 53 хворих на ПВ шлунка (n=33) та ДПК (n=20) без ознак АГ та ЦД2, група IV – 67 хворих на ПВ шлунка (n=39) та ДПК (n=28) у поєднанні з АГ та ЦД2.

Встановлено, що наявність токсигенних штамів cagA+ vacA+ діагностовано у 23,08% хворих на хронічний гастрит, у 51,51% хворих на пептичну виразку шлунка, у 55% хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки, у 63,64% хворих на хронічний гастрит у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2, у 33,33% хворих на пептичну виразку шлунка у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2, у 32,14% хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2. Наявність гена cagA+ vacA- діагностовано у 30,77% хворих на хронічний гастрит, у 12,12% хворих на пептичну виразку шлунка, у 5% хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки, у 9,09% у хворих на хронічний гастрит у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2, у 15,39% хворих на пептичну виразку шлунка у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2, у 10,72% хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2. При наявності гена cagA-vacA+ виявлено у 46,15% хворих на хронічний гастрит, у 27,28% хворих на пептичну виразку шлунка, у 30% хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки, у 27,27% у хворих на хронічний гастрит у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2, у 38,46%

хворих на пептичну виразку шлунка у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2, у 50% хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2.

Серед 53 хворих на ПВ шлунка та на ПВ ДПК без супровідної патології частота різних генотипів HP була такою: cagA+vacA+ - 52,83%, cagA+vacA- - 9,43%, cagA-vacA+ - 28, 31%, cagA-vacA- - 9,43%. Серед 67 хворих на ПВ шлунка та на ПВ ДПК у поєднанні з АГ і ЦД 2 частота різних генотипів HP була такою: cagA+vacA+ - 32,84%, cagA+vacA- - 13,43%, cagA-vacA+ - 42,28%, cagA-vacA- - 10,45%.

Дані свідчать про виражену вірулентність токсигенних штамів, де поєднання обох токсигенних штамів та постійна взаємодія із слизовою оболонкою призводить до розвитку вираженого запалення, і в подальшому, прогресування захворювання. Наявність обох токсигенних штамів у хворих на ХНГ слід важати передвиразковим станом із подальшим утворенням виразок [123].

Оскільки, ген vacA містить в своєму складі цитотоксичні регіони, які, безпосередньо зв'язуючись через рецептори клітин викликають дегенерацію епітеліоцитів СОШ та СОДПК та їх апоптоз і призводять до розвитку пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки і раку шлунка. Тому наявність такого гена спостерігається майже у всіх хворих [6, 19, 29, 37, 42].

Аналіз особливостей клінічного перебігу захворювання показав більшу частоту больового синдрому у всіх хворих, інфікованих HP з генотипом cagA+vacA+ (92,3%-100%) у порівнянні з пацієнтами, у яких виявлявся тільки один з генів HP (76,2%-92,3%). Водночас за наявності генотипів cagA+vacA-/ cagA-vacA+ HP частіше траплявся диспепсичний синдром (84,6%-100%) на відміну від хворих з генотипом cagA+vacA+ HP (70,6%-81,8%).

Щодо проявів астеновегетативного синдрому (емоційна лабільність і пітливість), то спостереження за хворими показало протилежні результати у пацієнтів з ПВШ та ДПК без супровідної патології та у хворих на ПВШ та ДПК із

АГ і ЦД 2 залежно від генотипів токсигенних (cagA, vacA) штамів HP. За генотипу cagA+vacA+ HP його ознаки виявлялися частіше у пацієнтів із ізольованими ПВШ та ПВДПК, а за генотипів cagA+vacA-, cagA-vacA+ - у хворих із поєднаною патологією ($p<0,05$).

Аналогічними були показники середнього ступеня тяжкості зазначених синдромів.

За допомогою опитувальника SF-36 проведено також оцінку психічного та фізичного здоров'я обстежених. При оцінці фізичного здоров'я виявлено відмінності загального здоров'я (GH) у хворих на ПВШ та ДПК з урахуванням токсигенності штамів H.pylori та супутньої патології. При наявності генів cagA+vacA+ у хворих на ПВШ та ДПК відмічається зниження фізичної активності на 38,91%, фізичної – рольової активності на 27,85%, соціальної активності на 43,53%, емоційно-рольової активності на 11,32%. При наявності генів cagA+vacA+ у хворих на ПВШ та ДПК у поєднанні з АГ і ЦД2 відмічаються більш суттєві відмінності (зниження фізичної активності на 48,87%, фізичної – рольової активності на 39,55%, соціальної активності на 48,75%, емоційно-рольової активності на 23,57%). У групі хворих з наявністю генів cagA+vacA-/cagA-vacA+ дані показники здоров'я змінилися незначно. Загалом стан соматичного здоров'я вказував на недостатню спроможність виконувати повсякденні фізичні навантаження.

Оцінюючи психічний статус виявлено, відмічається більше зниження у хворих на ПВШ та ДПК у поєднанні з АГ і ЦД2, а саме при наявності генів cagA+vacA-/cagA-vacA+ на 16,4% та при наявності cagA+vacA+ - на 33,56%. На фоні порушення психічного здоров'я, соціальної та фізичної активності знижується загальне здоров'я (у групі хворих на ПВШ та ДПК cagA+vacA+ на 30,37%, cagA+vacA-/cagA-vacA+ - на 22,03%,у групі хворих на ПВШ та ДПК у поєднанні з АГ і ЦД2 cagA+vacA+ на 39,04%, cagA+vacA-/cagA-vacA+ - на 27,98%).

Водночас у хворих на ПВШ та ДПК при наявності обох генів HP спостерігається внутрішня напруженість, стійке занепокоєння, що свідчить

про погіршення ЯЖ і психологічних показників тривожності. А наявність генотипу cagA+vacA+ гелікобактерної інфекції за поєднання ПВШ та ДПК з АГ і ЦД2 обтяжує стан хворих і призводить до ще більшого зниження ЯЖ.

Другий етап полягав у дослідженні гістологічних та гістохімічних змін слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки під впливом токсигенних штамів (cagA+, vacA+) HP у пацієнтів груп III і IV. При цьому встановлено, що вплив вірулентних токсигенних штамів cagA, vacA у групі хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки призводить до підвищення відсотку судин з явищами десквамації ендотелію на 37,5% ($p<0,05$), зменшенням об'єму ядер ендотелію на 36,02% ($p<0,05$), коефіцієнту варіації розподілу ядерного хроматину в ядрах ендотеліоцитів на 31,58% ($p<0,05$) та зниженням оптичної густини поверхневого слизу на 19,16% ($p<0,05$). Поєднання пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки із артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 під впливом генів cagA, vacA має взаємообтяжений перебіг, що посилює розвиток ендотеліальної дисфункції шляхом посилення рівня запальної інфільтрації поліморфноядерними лейкоцитами у 1,82 рази ($p<0,05$) (ПМЯЛ), явищ стазу крові і сладжу еритроцитів у 2,05 рази ($p<0,05$), крововиливів у строму у 1,61 рази ($p<0,05$).

Порушення оптичної густини PAS-реакції при наявності cagA і vacA у хворих на ПВШ та ДПК пояснюється вираженою десквамацією ендотелію, запальною інфільтрацією та пошкодженням самих ендотеліальних клітин, що призводять до дисбалансу слизоутворення. Однак, при поєднанні ПВШ та ДПК генів cagA+vacA+ із АГ і ЦД2 посилюється подальше поглиблення порушень процесів слиноутворення.

Третій етап дослідження полягав у з'ясуванні патогенетичних особливостей перебігу ПВ шлунка та ДПК, асоційованої з токсигенними штамами (cagA+, vacA+) Helicobacter pylori, у тому числі за її поєднання з АГ і ЦД 2. Для цього обстежено 28 хворих на ПВШ та ДПК за наявністю генів cagA+vacA+ (група IIIA), 20 хворих на ПВШ та ДПК за наявністю генів cagA+

або vacA+ (група IIIБ), 22 хворих на ПВШ та ДПК за наявністю генів cagA+vacA+ у поєднанні з АГ і ЦД2 (група IVA), 38 хворих на ПВШ та ДПК за наявністю генів cagA+ або vacA+ у поєднанні з АГ і ЦД2 (група IVБ) та 30 ПЗО (група V).

Перебіг ПВШ та ДПК у поєднанні з АГ і ЦД2 обумовлений розповсюдженим інфекційно-запальним процесом, асоційованим з HP та його генами, що супроводжується ушкодженням усіх прошарків СОШ та ДПК із порушенням імунної системи, що контролюється цитокінами [38, 45, 48, 57, 71].

Цитокіни — це білково-пептидні фактори, що продукуються клітинами та здійснюють короткодистантну регуляцію міжклітинних та міжсистемних взаємодій [19, 38, 51].

Відомо, що біологічні ефекти ІЛ-6, пов'язані з тимчасовим розвитком атеросклерозу, що реалізуються через активацію ендотеліальних клітин, проліферацію і міграцію гладком’язових клітин. Різні дослідження вказують на експресію ІЛ-6 у зонах судинного русла, які схильні до метаболічного пошкодження (коронарні артерії, судини головного мозку, периферичні артерії) [152, 154, 187].

Вагому роль відіграє ІЛ-10. Багатьма дослідниками доведено, що активація продукції інтерлейкіну-10 та зміщення балансу в бік Th2-лімфоцитів обумовлені дією ендотоксину, а також викидом катехоламінів і глюкокортикоїдів як відповідною реакцією на стрес, індукований бактеріальної агресією [224]. При значному збільшенні секреції інтерлейкіну-10 відбувається пригнічення синтезу і секреції цитокінів Th1-лімфоцитами, активованими моноцитами і натуральними кілерами, а також зменшення продукції антитіл плазматичними клітинами. В той же час знижений рівень IL-10 зумовлене підвищеною секрецією Т-лімфоцитами. Доведено, що підвищена чутливість Th1-клітин до негативної регуляції ІЛ-10 [38, 222, 224].

ІЛ-12 є ключовим цитокіном посилення клітинно-опосередкованої імунної відповіді та ініціації ефективного захисту. Протективні ефекти ІЛ-12

посилюють продукцію метаболітів монооксид нітрогену і Т-клітинну інфільтрацію, посилення експресії адгезивних молекул і продукції хемокінів, стимуляцією цитотоксичної активності натуральних кілерів та цитотоксичних лімфоцитів [138].

Низка доказів підтверджує щільну асоціацію ІЛ-18 з МС і його компонентами та предикативну його роль у кардіоваскулярних подіях. Однак слід підкреслити, що точна роль ІЛ-18 у патогенезі цих станів потребує подальшого ретельного вивчення на клінічному рівні [45, 226].

При дії токсигенних штамів у хворих на ПВШ та ДПК у поєднанні з АГ і ЦД2 відмічено зміни цитокінової ланки, а саме підвищення прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-12, ІЛ-18) та зниження протизапальних цитокінів (ІЛ-10). Достовірне підвищення ІЛ-6, ІЛ12, ІЛ-18 спостерігається у всіх групах обстежених хворих. Однак суттєвіші зміни виявленні у хворих на ПВШ та ДПК у поєднанні з АГ і ЦД2 ($p<0,05$)

На фоні підвищення протизапальних цитокінів спостерігалося зниження вмісту ІЛ-10 у групі хворих на ПВШ та ДПК генів cagA+vacA+ ($p<0,05$). Однак домінування даного показника відзначалося у групі хворих на ПВШ та ДПК із АГ і ЦД 2 генів cagA+vacA+ ($p<0,05$). Оскільки прозапальний цитокін ІЛ-18 є собою цитокіном Th1 у ІЛº-1, який у поєднанні з ІЛ-12 сприяє продукції IFN - Т з Th1 і NK - клітин, тому відповідь Th1 на інфекцію НР у слизовій оболонці шлунка та ДПК відіграє певну роль. ІЛ-18, індукуючи продукцію IFN-γ у присутності ІЛ-12 та під впливом генів cagA і vacA НР у комбінації з генотипом vacA s1-m1 збільшують інфільтрацію в слизовій оболонці шлунка та ДПК через мРНК, тому зміни їх рівня у крові є не лише діагностичним критерієм при інфекції H.pylori, але і критерієм розвитку раку шлунка [12].

Наявність запального процесу у слизовій оболонці шлунка та дванадцятипалої кишки за ПВ може призводити до порушення оксидантно-антиоксидантної системи шляхом впливу генів cagA+vacA+ H.pylori. Поєднання ПВ із АГ і ЦД2 за наявності токсигенних штамів НР може спричиняти також виникнення хронічного системного запалення з вираженим

дисбалансом оксидантно-протиоксидантного гомеостазу. При дослідженні у хворих на ПВШ та ДПК cagA+vacA+ H.pylori вміст МА в плазмі крові підвищується у 1,38 рази ($p<0,05$), а у хворих на ПВШ та ДПК cagA+vacA+ H.pylori - у 1,34 рази ($p<0,05$). Однак, у хворих на ПВШ та ДПК у поєднанні з АГ і ЦД2 за наявності генів cagA+vacA+ МА в плазмі даний показник підвищений у 2 рази ($p<0,05$), а у хворих на ПВШ та ДПК генів cagA+ або vacA+ - у 1,52 рази ($p<0,05$). Аналогічна ситуація спостерігається при оцінці вмісту МА в еритроцитах крові, найвищий показник якого виявлено, що у хворих на ПВШ та ДПК cagA+vacA+ H.pylori ($p<0,05$) та при поєднаній патології у хворих на ПВШ та ДПК за наявності генів cagA+vacA+ ($p<0,05$).

Однією із систем захисту організму є антиоксидантна система, що контролює і гальмує всі етапи вільнорадикальних реакцій, починаючи від їх ініціації і закінчуючи утворенням гідроперекисів та малонових альдегідів, механізм контролю яких пов'язаний з ланцюгом оборотних окисно-відновних реакцій іонів металів, глутатіону, аскорбату, токоферолу та інших речовин, значення яких особливо важливо для збереження довго існуючих макромолекул нуклеїнових кислот і білків, деяких складових мембран [14, 119, 158, 229, 232].

Відомо, що під час реплікації ядерної ДНК, коли спостерігається деспіралізація її вторинної структури, вона є особливо уразливою до пошкоджень різного генезу, у першу чергу, вільно-радикального [169, 235, 243].

Зміни антиоксидантної системи у хворих на ПВШ та ДПК cagA+vacA+ H.pylori характеризуються вираженим зниженням вмісту ГВ ($p<0,05$) на фоні підвищення актвностей ГП ($p<0,05$) та ГТ ($p<0,05$), а у хворих на ПВШ та ДПК cagA+ або vacA+ H.pylori спостерігається достовірне зниження рівня ГВ ($p<0,05$) на фоні підвищення активностей ГП ($p<0,05$) та ГТ ($p<0,05$). Суттєвіші зміни виявлені у хворих на ПВШ та ДПК у поєднанні з АГ і ЦД2 на фоні впливу генів cagA+vacA+ (більш виражене зниження вмісту ГВ ($p<0,05$) та істотне підвищення активностей ГП ($p<0,05$), ГТ ($p<0,05$)), що обтяжує перебіг основного захворювання.

Найбільш вираженими виявилося також збільшення протеолітичної активності крові (лізису азоальбуміну, лізису азоказеїну та лізису азоколу) у хворих на ПВШ та ДПК у поєднанні з АГ і ЦД 2 за наявності генотипу cagA+vacA+ HP ($p<0,05$).

Важливу роль у процесах запалення і ремоделювання судинної стінки відіграє ендотелій, обумовлюючи її здатність сприймати гемодинамічні та гуморальні сигнали крові [67]. Однак, вплив HP і його штамів, які є причиною розвитку ХНГ, ПВШ та ДПК, РШ, у поєднанні із АГ і ЦД типу 2 призводить до значного порушення функції ендотелію [235, 240, 243].

Проблема порушення функціонального стану судинного ендотелію не втратила своєї актуальності при широкому спектрі захворювань та різноманітті патологічних процесів. Відповідно до сучасних уявлень ендотелій є моношаром клітин, який вистеляє внутрішню поверхню судин і є аутокринним, паракринним й ендокринним органом із численними регуляторними функціями [60].

Пошкодження ендотелію судин, спричинене впливом інфекції HP, призводить до порушення балансу між вазоконстрикторними та вазодилататорними системами, що відіграють важливу роль у регулюванні скоротливої активності міокарда, судинного тонусу, згортання крові та клітинної проліферації [83, 99].

Крім інфекції HP, невід’ємну роль у розвитку ендотеліальної дисфункції відіграє і ряд системних патологій (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет типу 2, нефропатія, атеросклероз, та ін.), що призводять до істотних зміни гомеостазу (зокрема гіперглікемії, гіперліпідемії), безпосередньої модуляції експресії рецепторів ендотелію у відповідь на дію численних біологічно активних сполук. А тривалий та надмірний вплив токсигенних штамів HP на ендотеліальні та гладеньком'язові клітини судин, що є причиною розвитку атерогенезу та інші морфологічні зміни, впливає на вивільнення та дію ендотеліну-1 (ЕТ-1).

Доведена роль НР у виникненні ендотеліальної дисфункції у хворих на ПВШ та ДПК пояснюється низькою імуногенністю його мембранних антигенів та продуктів життєдіяльності, подібністю клітинної стінки штамів НР з антигенами групи крові людини (за системою Levis), що не сприяє імунній відповіді організму для достатньої ерадикації патогену [46, 47, 50, 75].

Водночас вплив інфекції НР на розвиток атеросклеротичного процесу спричинений геном cagA [51, 174, 177], який підвищує рівень системних маркерів запалення, показників гемостазу та ліпідного обміну, порушенням регуляції судинного тонусу, є наслідком метаболічної перебудови.

Ендотеліальні клітини виконують багато фізіологічних функцій включаючи регуляцію судинного тонусу, гемостазу і фібринолізу, запальних процесів і підтримання бар'єру проникності для забезпечення обміну та активного транспорту субстанцій в артеріальну стінку. Вплив інфекції НР призводить до порушення структури ендотеліальних клітин, а саме локальних змін в активності ендотелію, підвищуючи проникність для плазмових ліпопротеїдів, та дисбаланс локальних тромбогенних субстанцій.

Велика увага дослідників приділяється факторам ризику дисфункції ендотелію (ДЕ): артеріальній гіпертензії (АГ), гіперхолестеринемії, цукровому діабету, що ведуть до ушкодження ендотелію судин, (зміни вмісту нітратів/нітритів, ЕТ-1, sVCAM-1в крові) [46, 49].

Зміни мікроциркуляції СОШ та ДПК, гемостазу крові із розвитком судинно-ендотеліальної дисфункції спричинені впливом токсигенних штамів НР, що призводить до порушення цілісності слизової оболонки шлунка та ДПК та розвитку захворювання.

Порушення зв’язку між ендотеліоцитами та базальною мембраною призводить до змін міжклітинних взаємодій, ініціації процесів апоптозу та потраплянням їх у кров, де створюють пул десквамованих циркулюючих ендотеліальних клітин (ЦЕК). Поєднання ПВШ та ДПК із АГ і ЦД2 з урахуванням впливу токсигенних штамів спричинює значне збільшення

кількості таких ендотеліоцитів, що свідчить про наявність ендотеліальної дисфункції та виражених судинних ускладнень різного генезу [46].

Вплив генів cagA+vacA+ HP у хворих на ПВШ та ДПК на ендотелій призводив до змін кількості ДЕК, які у 3,52 рази ($p<0,05$) перевищували норму. Однак, поєднання із супутньою патологією суттєво підвищує даний показник ($p<0,05$).

Зростання рівня десквамованих ендотеліальних клітин при безпосередньому впливі генів cagA та vacA HP на слизову оболонку призводить до вакуолізації клітин шлункового епітелію, має безпосередній вплив на мітохондріальний апарат клітини, знижуючи рівень АТФ, дезорганізує їх цитоскелетну архітектоніку, стимулює апоптоз, інгібує клітинну проліферацію [60].

На фоні розвитку ендотеліальної дисфункції під впливом токсигенних штамів, АГ і ЦД2 у поєднанні з ПВШ та ДПК змінюється і вміст метаболітів монооксиду нітрогену (NO)в плазмі крові, який є потужним модулятором судинного тонусу [35].

Аналіз результатів проведених нами досліджень показав, що за наявності генів cagA та vacA HP у хворих на ПВШ та ДПК спостерігається підвищення рівня метаболітів монооксиду нітрогену у 1,23 рази ($p<0,05$). Однак, найвищий вміст метаболітів монооксид нітрогену виявлений у групі хворих на ПВШ та ДПК, асоційовану з генотипом cagA+vacA+ HP, у поєднанні з АГ і ЦД2 (у 1,6 рази ($p<0,05$)), зміни рівня яких пояснюються, ймовірно, впливом комбінації вірулентних штамів.

Вплив токсигенних штамів HP призводить до запальних процесів, де активні форми кисню (ROS) та хімічно активні форми азоту (RNS) генеруються з запальних та епітеліальних клітин, що призводить пошкоджень ДНК, мутація яких бере участь у вираженних запальних процесах та опосередкованому канцерогенезу [169].

Безпосередній вплив генів cagA+vacA+ HP при ПВШ та ДПК у поєднанні з АГ і ЦД2 порушує судинну вазодилатацію, гальмує процес

агрегації і адгезії тромбоцитів, що призводить до порушення реологічних властивостей крові.

Крім впливу на вазодилятуючу функцію ендотелію, токсигенні штами HP, ймовірно чинять вплив і на вазоконстрикторну функцію шляхом підвищення рівня ЕТ-1 у 3,25 рази ($p<0,05$) при наявності генотипу cagA+vacA+ HP у хворих на ПВШ та ДПК та у 1,33 рази ($p<0,05$) при наявності одного з генів. Проте найвагоміші зміни спостерігаються у хворих на ПВШ та ДПК у поєднанні з АГ і ЦД2 за наявності обох генів, у яких рівень ЕТ-1 в 6,75 раз вищий ($p<0,05$), а при наявності одного гена – лише у 2 рази ($p<0,05$).

Наявність генотипу cagA+vacA+ HP, який є важливим чинником розвитку ПВШ та ДПК, може спричиняти порушення рівноваги між вазоконстрикторами та вазодилятаторами ендотелію, що призводить до змін гемодинаміки, посилює вплив оксидативного стресу на судинну стінку [87] та взаємон обтяжує перебіг захворювання у поєднанні з АГ і ЦД 2.

За даними багатьох досліджень відомо, що маркером раннього атеросклерозу є розчинна молекула адгезії ендотелію судин sVCAM-1, яка відображає його важкість і тісно корелює з товщиною комплексу інтима-медіа каротидних артерій [98, 154]. При оцінці результатів власних досліджень виявлено, що наявність генів cagA+vacA+ HP у хворих на ПВШ та ДПК спричиняла збільшення рівня молекули адгезії sVCAM-1, який у 3,83 рази ($p<0,05$) перевищував відповідні величини у групі ПЗО, а за приєднання супутньої патології таке збільшення складало 6,87 разів ($p<0,05$), що свідчить про виражене пошкодження судин ендотелію та їх функції.

Отже, ПВШ та ДПК у поєднанні з АГ і ЦД 2 супроводжується порушенням вазоконстрикції (підвищенням рівня метаболітів монооксиду нітрогену) та вазодилятації (підвищенням ЕТ-1) з підсиленням агрегації тромбоцитів, проліферативних змін в судинній стінці та активацією прозапальних цитокінів [187, 188, 217, 263], що свідчить про розвиток едотеліальної дисфункції (порушенням рівня sVCAM-1 та ДЕК) та вираженого запального процесу в СОШ та СОДПК. А виявлене в результаті дослідження

порушення рівноваги між вазоконстрикторною та вазодилятуючою функцією, спричинене, ймовірно, наявністю генів cagA і vacA HP у хворих на ПВШ та ДПК за її поєднання з АГ і ЦД2, що, в свою чергу, призводить до порушення системи гемостазу, реологічних властивостей крові та розвитку вираженого запального процесу.

Порушення функції ендотелію призводить до порушення системи гемостазу, ліпідного обміну, тощо [16]. Відомо, що пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки, а також АГ і ЦД 2, супроводжуються дисбалансом системи гемостазу, з одного боку, порушенням антикоагулянтного потенціалу, а з іншого — активацією системи зсідання крові внаслідок експонування тканинного фактора на ушкодженому ендотелії [114, 140, 154, 158, 232].

Порушення гемокоагуляції виявлені у хворих на ПВШ та ДПК за навності генів cagA+vacA+ HP: ЧРПК знижений у 1,5 рази ($p<0,05$), ПТЧ - у 1,3 рази ($p<0,05$), ТЧ – у 1,33 рази ($p<0,05$), АПТЧ – у 1,23 рази ($p<0,05$), АТ III – у 1,16 рази ($p<0,05$). Водночас поєднання ПВШ та ДПК, асоційованої з з генотипом cagA+vacA+, з АГ і ЦД 2, призводить до найістотнішого вкорочення часових характеристик згортання крові. Ці зміни можуть свідчити про розвиток при зазначеній коморбідній патології тривалого синдрому гіперкоагуляції.

Найнижчим є також показники фібринолітичної активності плазми крові трапляються у хворих на ПВШ та ДПК за наявності генів cagA+vacA+ HP ($p<0,05$), особливо у поєднанні із АГ і ЦД2 ($p<0,05$).

Однією з причин виникнення гіперкоагуляційних змін при зазначеній поєднаній патології є погіршення морфофункціональних властивостей еритроцитів. Зокрема, у хворих на ПВШ та ДПК виявлено вірогідне зниження рівня ІДЕ в 1,17 раза (за наявності генів cagA+vacA+ HP) ($p<0,05$). Водночас за наявності генів cagA+ або vacA+ це зниження було незначним (у 1,05 раза, $p>0,05$). Істотнішими були зміни зазначеного показника у хворих на ПВШ та ДПК із АГ і ЦД2 ($p<0,05$).

На фоні зниження рівня ІДЕ підвищується рівень ВВЕС, найвищий показник якого спостерігається у хворих на ПВШ та ДПК з генотипом cagA+vacA+ HP ($p<0,05$) та у хворих на ПВШ та ДПК у поєднанні з АГ і ЦД2 за наявності cagA+vacA+ ($p<0,05$).

Однією з патогенетичних ланок змін реологічного статусу крові є дестабілізація еритроцитів і тромбоцитів, що виникає як наслідок ослаблення антиоксидантних систем та активації перекисного окислення в мембрані клітин [192]. Значне порушення структурно-функціональних властивостей еритроцитів, зокрема зменшення їх деформабельності, що, в свою чергу, призводить до посиленого руйнування еритроцитів з виходом в кров прокоагуляційних факторів, сповільнення внаслідок цього току крові, утворення мікротромбів в дрібних судинах шлунка та дванадцятипалої кишки [45, 109].

Деендотелізація судин супроводжується порушенням базальної мембрани та утворенням продуктів розпаду клітин, фібрину, еритроцитарних сладжів, продуктів гемолізу еритроцитарних речовин та інших факторів, що підвищують внутрішньосудинну агрегацію тромбоцитів, призводять до розвитку хронічного дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові та інших ускладнень [14, 16]. Наявність токсигенних штамів HP у хворих на ПВШ та ДПК у поєднанні з АГ і ЦД 2, ймовірно, погіршує перебіг супутньої патології шляхом підсилення ендотеліальної дисфункції та збільшення ризику розвитку ускладнень.

Відомо, що інфекція HP, особливо її токсигенні штами чинять вплив на епітелій, порушуючи ліпідний профіль крові, одночасно стимулюючи розвиток прозапальних маркерів (ліпопротеїн (а), ІЛ-1β, ІЛ-2, ІЛ-6, ФНП-α, тощо) [29, 38, 274, 280]. При підвищенні секреції інсуліну ПЗ сприяє зростанню синтезу ЛПНЩ, що регулюється ферментом ліпопротеїдліпазою (ЛПЛ), знижує вміст ЛПВЩ. Мінімально окислені ЛПНЩ посилюють експресію молекул адгезії (ICAM, VCAM), PAI-1, макрофагального колонієстимулюючого фактора (M-CSF), тканинного фактора та ін. Надлишок

більш окислених ЛПНЩ поглинають макрофаги, що надалі трансформуються в «пінисті» клітини. Інші макрофаги під впливом M-CSF продукують прозапальні цитокіни (ФНП-α, ІЛ-1 та ІЛ-6 тощо), що сприяє активації та міграції гладеньком'язових клітин до інтими, їх проліферації, а також деградації позаклітинного матриксу під впливом металопротеаз [31, 33, 38, 46, 90]. Тому, НР вважають одним із чинників ризику розвитку ЦД, дисліпопротеїнемії, АГ, та атеросклерозу.

Питання досконалення лікування хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 за інфікування токсигенними (cagA, vacA) штамами НР є актуальним. Безпосередній вплив токсигенних штамів НР та приєднання супутньої патології, а саме артеріальної гіпертензії і цукрового діабету типу 2, призводить до розвитку ускладнень пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки із розвитком суттєвих порушень морфологічних властивостей клітин слизової оболонки, вираженого запального процесу, змін оксидантно - протиоксидантної системи та системи гемостазу тощо. Така коморбідність патологій та їх безпосередній вплив ускладнює діагностику та обтяжує перебіг основного захворювання. У зв'язку з цим розробка вдосконалених схем ерадикаційної терапії пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки на фоні артеріальної гіпертензії і цукрового діабету типу 2 з урахуванням токсигенності штамів НР була одним із завдань нашого дослідження.

Антигелікобактерна терапія є «золотим» стандартом лікування пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, асоційованої з Helicobacter pylori, що відображено в міжнародних (Маастрихтські угоди I (1995), II (2000), III (2005), IV (2010), V (2015)) та Національних рекомендаціях для лікування гастроентерологічних хворих [19, 73, 84, 192, 193, 200]. Однак, при лікуванні гелікобактерної інфекції з'являються резистентні до різних антибактеріальних препаратів штами НР, що зумовлює необхідність вибору

інших ефективних ерадикаційних схем терапії [121, 127, 145, 161, 180, 195, 199].

Відомо, що проведення успішної ерадикації HP сприяє активації регенераторного процесу та рубцюванню виразки, зменшує ймовірність розвитку рецидивів та ускладнень. З іншого боку, неадекватний підбір ерадикаційної терапії призводить до розвитку ускладнень та рецидивів захворювання впродовж першого року після лікування [19, 20].

Згідно з рекомендаціями, в схемах ерадикаційної терапії застосовуються інгібітори протонної помпи (ІПП), антибіотики та препарати вісмуту, які забезпечують стійке та рівномірне підвищення pH середовища шлунка, нормалізують протеолітичну активність шлункового вмісту, підвищують концентрацію антитіл до бактерій та період їх напівжиття, пригнічують активність уреази та однієї із АТФаз бактерій; внаслідок чого підвищується ефективність ерадикаційної терапії HP та зменшується ризик розвитку ускладнень [28, 84, 127, 145, 151].

Відповідно до Наказу №613 від 03.09.2014 року Міністерства охорони здоров'я України та згідно з Маастрихтськими угодам, а також, враховуючи наявність супутньої патології і токсигенних штамів HP, усім хворим на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки призначено антигелікобактерну терапію за різними схемами (залежно від того, чи проводилася раніше ерадикаційна терапія і наскільки вона була ефективною).

На четвертому етапі дослідження залучено 60 хворих на ПВ шлунка та ДПК, асоційовану з токсигенними (cagA+, vacA+) штамами HP, у поєднанні з АГ і ЦД 2. При цьому 15 осіб із вперше виявленою ПВ шлунка та ДПК отримували традиційну антигелікобактерну терапію (езомепразол 20 мг 2 р/д + амоксицилін 1,0 г 2 р/д + кларитроміцин 500 мг 2 р/д впродовж 10 днів) - підгрупа IV-А. 45 пацієнтам призначали різні схеми антигелікобактерної терапії, враховуючи неефективність попередньої ерадикації: препарат вісмуту субцитрат 120 мг 4 р/д + езомепразол 20 мг 2 р/д + тетрациклін 500 мг 4 р/д + метронідазол 500 мг 3 р/д впродовж 10 днів (квадротерапія) - підгрупа IV- Б

(n=15); езомепразол 20 мг 2 р/д + амоксицилін 1,0 г 2 р/д 5 днів + езомепразол 20 мг 2 р/д + кларитроміцин 500 2 р/д + тінідазол 500 мг 2 р/д впродовж наступних 5 днів (послідовна терапія) – підгрупа IV- В (n=15); езомепразол 20 мг 2 р/д + амоксицилін 1,0 г 2 р/д + фуразолідон 200 мг 4 р/д впродовж 10 днів (терапія «спасіння») – підгрупа IV-Г (n=15).

З метою підвищення ефективності ерадикаційної терапії частині пацієнтів до зазначених антигелікобактерних схем лікування додавали комбінований пробіотик (Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium lactis, Enterococcus faecium. Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus paracasei, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus salivarius) у дозі по 1 саше 2 рази на день впродовж 1 місяця – основна група (підгрупа IV-АО – 8 осіб, підгрупа IV-БО – 8 осіб, підгрупа IV-ВО – 7 осіб, підгрупа IV-ГО – 8 осіб).

Хворі, яким призначали протигелікобактерну терапію без пробіотика, склали контрольні групи IV-АК (7 осіб), IV-БК (7 осіб), IV-ВК (8 осіб), IV-ГК (7 осіб). Контроль ефективності ерадикації проводили через 4 тижні після завершення лікування ІПП та антибактеріальними засобами

При оцінці цитокінового профілю в динаміці лікування встановлено, що найдієвішою виявилася схема протигелікобактерної терапії з фуразолідоном у поєднанні з пробіотиком (Bifidobacterium, Lactobacillus), призначення якої супроводжувалося істотним зниженням рівня ІЛ-6, ІЛ-12, ІЛ-18 у 1,94 рази($p<0,05$), на 26,38% ($p<0,05$), у 2,35 раза ($p<0,05$) з одночасним підвищенням вмісту ІЛ-10 у 2,2 раза ($p<0,05$). Найменш виражені зміни зазначених показників спостерігалися у хворих з вперше виявленою ПВШ та ДПК за використання стандартної антигелікобактерної терапії.

Підтвердженням вищої ефективності протигелікобактерної терапії із застосуванням комбінованого пробіотика, що містить біфідобактерії, лактобактерії та Enterococcus faecium, є також більш помітна корекція порушень оксидантно-протиоксидантного гомеостазу (суттєвіше зменшувалися рівень МА, активності ГП та ГТ, підвищувався рівень ГВ),

ендотеліальної дисфункції (істотніше знижувалися кількість ДЕК, вміст ЕТ-1 та sVCAM-1), змін гемокоагуляції та фібринолізу (подовжувалися часові характеристики загального коагуляційного потенціалу крові на тлі підвищення активності АТ ІІІ та фібринолітичної активності крові), а також морфо-функціонального стану еритроцитів (збільшення ІДЕ а тлі одночасного зменшення ВВЕС)

Однак, вагомий позитивний вплив виявлений у групі хворих із використанням схеми терапія з фуразолідоном із/без комбінованого пробіотика, що містить Bifidobacterium і Lactobacillus.

Запропоновані схеми терапії у комбінації із пробіотиком (Bifidobacterium, Lactobacillus) дозволяють також суттєво покращити стан СОШ та ДПК при ПВ у поєднанні з АГ і ЦД 2 за інфікування токсигенними штамами НР завдяки зменшенню інтенсивності запального процесу, явищ десквамації епітеліальних структур, порушень мікроциркуляції та ендотеліальної дисфункції з одночасним підсиленням слизоутворення, особливо при його застосуванні на тлі квадротерапії та терапії з фуразолідоном.

Корекція зазначених особливостей патогенезу ПВ шлунка та ДПК, асоційованої з токсигенними штамами НР, у поєднанні з АГ і ЦД 2 супроводжувалась швидшим зменшенням інтенсивності больового та диспепсичного синдромів, поліпшенням якості життя хворих, досягненням клініко-ендоскопічної ремісії.

Встановлено, що найсуттєвіше покращання показників фізичного та психічного статусу після лікування відзначалося при застосуванні комбінованого пробіотика на тлі протигелікобактерної терапії.

Водночас, у групі хворих з вперше виявленою ПВШ та ДПК у поєднанні з АГ і ЦД 2 при використанні традиційної схеми лікування І лінії ерадикаційна терапія була ефективною у 5 осіб (71,4%), при комбінації даної схеми із пробіотиком - у 7 осіб (87,5%). При використанні квадротерапії ефективність ерадикаційної терапії становить 71,4% (у 5 осіб), а у комбінації з пробіотиком

– 87,5% (у 7 осіб). При використанні «послідовної терапії» ефективність ерадикації – 75% (у 6 осіб), у поєднанні з пробіотиком – 85,7% (у 6 осіб); при використанні терапії з фуразолідоном – 85,7% (у 6 осіб) та у комбінації з пробіотиком – 87,5% (у 7 осіб). Отже, в цілому ефективність ерадикації в контрольних групах склала 75,9%, в основних – 87,1%.

Відомо, що ерадикаційна терапія з використанням препарату фуразолідону має високу ефективність. Тому з урахуванням токсигенних штамів H.pylori, використання даного препарату, дія якого безпосередньо спрямована на грамнегативні бактерії, призводить до порушення процесу клітинного дихання шляхом інгібування біосинтезу нуклеїнових кислот. Використання групи нітрофуранів в антигелікобактерній терапії не призводить до резистентності мікроорганізмів до препарату [84, 124, 139, 234, 278]. Водночас використання у схемах лікування пробіотика (Bifidobacterium, Lactobacillus) призводить до більш вираженого ефекту.

Комбінований пробіотик (Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium lactis, Enterococcus faecium. Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus paracasei, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus salivarius) утворює біоплівки на абіотичних поверхнях клітин та інгібує адгезію H. pylori в обох клітинних моделях [240], знижує глюкозу в крові і глікозильований гемоглобін (HbA1c) [186] та артеріального тиску **[**132] шляхом дії на судинну стінку, покращуючи її функції. Крім того, пригнічення дії H. Pylori відбувається на кишкові клітини HT-29 або шлункових ліній MKN 45. Водночас, штами L.reuteri інгібують зв’язування гелікобактера із специфічними гліколіпідними рецепторами асіало-ГМН та сульфатином [183].

Водночас пробіотики модулюють проникність епітеліальних бар’єрів, змінюють запальний потенціал епітеліальних клітин, конкурують з патогенами за колонізацію слизових оболонок або безпосередньо змінюють активність імунних клітин. Взаємодія між імунною системою слизових оболонок і мікробіотою людини відіграє суттєву роль у підтримці гемостазу слизових. Тому терапевтичні підходи, що націлені на модуляцію імунної

системи слизових оболонок кишечника за допомогою пробіотиків, можуть вважатися цікавим інструментом для лікування різної імунопатології людини [106, 129, 131, 135, 137].

ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі вирішено актуальну наукову задачу, яка полягає у з’ясуванні клінічно-патогенетичних особливостей пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, асоційованої з токсигенними штамами Helicobacter pylori, за її поєднання з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 і підвищенні ефективності протигелікобактерної терапії шляхом застосування комбінованого пробіотика.

2. Встановлено, що генотип cagA+vacA+ Helicobacter pylori найчастіше виявлявся серед хворих на хронічний неатрофічний гастрит у поєднанні з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2 (63,6%) та серед пацієнтів з пептичною виразкою шлунка та дванадцятипалої кишки без супутньої патології (52,8%); генотип cagA+vacA- серед хворих на хронічний неатрофічний гастрит без супутніх захворювань (30,8%), а генотип cagA-vacA+ - серед пацієнтів із хронічним неатрофічним гастритом без супутньої патології (46,1%) та з пептичною виразкою дванадцятипалої кишки за її поєднання з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2 (50%). За асоціації пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки з генотипом cagA+vacA+ Helicobacter pylori, спостерігалася вища частота (92,3%-100%) та більша інтенсивність больового синдрому та істотніше ($p<0,05$) зниження якості життя. Водночас за наявності генотипів cagA+vacA-/cagA-vacA+ частіше траплявся (84,6%-100%) і був більш вираженим диспепсичний синдром.

3. Вплив токсигенних штамів гелікобактерної інфекції призводить до більш виражених морфологічних змін у носіїв cagA+vacA+, ніж у носіїв cagA+vacA- або cagA-vacA+, які характеризуються вищим відсотком судин з явищами десквамації ендотелію, підсиленням альтерації судин шляхом зменшення об’єму ядер ендотеліоцитів на фоні підвищеного коефіцієнту варіації розподілу ядерного хроматину в ядрах ендотеліоцитів як у пацієнтів з пептичною виразкою шлунка, так і з пептичною виразкою дванадцятипалої

кишки, особливо за їх поєднання з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2. За наявності cagA+vacA+ суттєвіше, ніж при cagA+vacA- або cagA-vacA+, знижується оптична густина PAS-реакції в поверхневому слизу шлунка та в клітинах брунеровських залоз дванадцятипалої кишки, що свідчить про порушення процесів слизоутворення, яке поглиблюється за приєднання артеріальної гіпертензії та цукрового діабету типу 2.

4. Поєднання пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, асоційованої з Helicobacter pylori (генотип cagA+vacA+), із артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 супроводжується найістотнішим підвищенням вмісту прозапальних цитокінів у сироватці крові (ІЛ-6 - у 12,2 раза, ІЛ-12 – у 6,6 раза, ІЛ-18 – у 7 разів), за одночасного суттєвого зниження рівня ІЛ-10 (на 44,5%), що зумовлено, насамперед, поглибленням проявів запальних реакцій у слизовій оболонці шлунка та дванадцятипалої кишки (підтверджується збільшенням рівня запальної інфільтрації поліморфноядерними лейкоцитами, набряку строми, стазу крові і сладжу еритроцитів, крововиливів у строму).

5. Під час загострення пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки за її поєднання з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2 та асоціації з генотипом cagA+vacA+ Helicobacter pylori, спостерігаються більш виражені, ніж за пептичної виразки без супутньої патології та асоційованої з генотипами cagA+vacA-/cagA-vacA+ Helicobacter pylori, порушення функціонального стану ендотелію (зростала кількість десквамованих ендотеліоцитів у 6,6 раза; підвищувався вміст ендотеліну-1 у сироватці крові – в 2,3 рази; збільшувався вміст sVCAM-1 у 4,2 рази), суттєвіші зміни гемокоагуляції та фібринолізу, протеолітичної активності плазми крові, ліпідного спектру крові, морфо-функціональних властивостей еритроцитів, оксидантно-протиоксидантного гомеостазу.

6. Застосування комбінованого пробіотика (Bifidobacterium, Lactobacillus, Enterococcus) одночасно з різними схемами протигелікобактерної терапії (стандартною потрійною терапією,

квадротерапією на основі препаратів вісмуту, послідовною терапією, терапією «порятунку») у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 сприяє більш ефективному усуненню порушень цитокінового профілю (зменшується вміст ІЛ-6, ІЛ-12, ІЛ-18 у сироватці крові на тлі суттєвого підвищення рівня ІЛ-10), функціонального стану ендотелію (суттєво знижуються рівень sVCAM-1, ЕТ-1, кількість десквамованих ендотеліальних клітин), розладів гемокоагуляції та фібринолізу, збільшенню ступеня ерадикації Helicobacter pylori (з 71,4% до 87,1% - при застосуванні на тлі стандартної потрійної терапії та квадротерапії; з 75% до 85,7% - при застосуванні на тлі послідовної терапії), покращанню якості життя пацієнтів. Водночас спостерігається суттєвіше, ніж за ізольованого призначння ерадикаційної терапії, зменшення інтенсивності запального процесу, явищ десквамації епітеліальних структур, порушень мікроциркуляції та ендотеліальної дисфункції з одночасним підсиленням слизоутворення в слизовій оболонці шлунка та дванадцятипалої кишки.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Враховуючи високу частоту виявлення токсигенних (cagA+, vacA+) штамів Helicobacter pylori серед пацієнтів з пептичною виразкою шлунка та дванадцятипалої кишки за її поєднання з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2, а також ймовірність їх негативного впливу на перебіг зазначеної патології доцільним є проведення генотипування Helicobacter pylori.

2. Рекомендується дослідження функціонального стану ендотелію, ліпідного профілю сироватки крові, гемокоагуляції та фібринолізу з метою прогнозування тяжкості коморбідного перебігу пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, артеріальної гіпертензії та цукрового діабету типу 2 та оцінки ризику виникнення серцево-судинних подій.

3. З метою підвищення ступеня ерадикації Helicobacter pylori, швидшого досягнення клініко-ендоскопічної ремісії, зниження гастроінтестинальних побічних ефектів та покращання якості життя у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки, асоційовану з токсигенними штамами Helicobacter pylori, поєднану з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2, рекомендується застосовувати комбінований пробіотик (Bifidobacterium, Lactobacillus, Enterococcus) по 1 саше двічі на день впродовж 1 місяця на тлі різних схем протигелікобактерної терапії (стандартної потрійної терапії, квадротерапії на основі препаратів вісмуту, послідовної терапії, терапії «порятунку»).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абатуров ОЄ, Герасименко ОМ. Сучасні підходи до лікування хронічної гастродуоденальної патології у дітей. Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я. Дніпропетровськ; 2011. 3 с.
2. Абдулхаков РА. Абдулхаков СР. Практическая медицина. От Маастрихта I до Маастрихта IV. Эволюция эрадикационной терапии.2012;3(58):7-11.
3. Авраменко А. Частота выявления метаплазии по желудочному типу и активных форм хеликобактерной инфекции в двенадцатиперстной кишке у больных хроническим хелиобактериозом эрозивно-язвенными поражениями данной зоны. Вісник проблем біології і медицини. 2013;1(3):11-6.
4. Амбросова ТМ, Ащеулова ТВ, Смирнова ВІ. Маніфестація цукрового діабету 2 типу при коморбідності артеріальної гіпертензії та ожиріння: роль адипокінів. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнарод. участю, присвяченої 210-річчю з дня заснування ХНМУ та пам'яті професора В.М. Хворостінки (1939-2010). Цукровий діабет як інтегральна проблема внутрішньої медицини; 2015 Вер 11; Харків. Харків; 2015. с. 17-8.
5. Амбросова ТМ. Метаболічний синдром: адипокінова теорія патогенезу. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2013;13(4):215-20.
6. Ахтереева АР, Давидюк ЮН, Файзуллина РА, Ивановская КА, Сафин АГ, Сафина ДД, Абдулхаков СР. Распространённость генотипов Helicobacter pylori у пациентов с гастродуоденальной патологией в Казани. Казанский медицинский журнал. 2017;98(5):723-8.
7. Бабак ОЯ, Фадєєнко ГД, Ярмиш НВ, Молодан ВІ. Залежність змін показників вуглеводного обміну та антропометричних показників від генотипу гена рецептора AT1R у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з інсулінорезистентністю. Український терапевтичний журнал. 2011;2:20-5.

8. Білокобильська ДВ, Бурмак ЮГ. Динаміка метаболічних показників при лікуванні хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки у поєднанні з есенціальною гіпертензією. Сучасна гастроентерологія. 2010;4:58-60.
9. Бойків НД. Роль ендотелію в патогенезі гострих розладів мозкового кровообігу. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2013;13(4):220-5.
10. Вахненко АВ. Особливості патогенезу та клінічного перебігу виразкової хвороби у поєднані з цукровим діабетом. Світ медицини та біології. 2009;2:111-4.
11. Вдовиченко ВІ, Меренцова ОО, Демидова АЛ. Ефективність антигелікобактерної терапії ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони з використанням препаратів «Проксіум» та «Лаціум». Сучасна гастроентерологія. 2012;5:100-2.
12. Вдовиченко ВІ. Джігед Мкадмі. Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Сучасна гастроентерологія. 2010;2:107-10.
13. Витковский ЮА, Кузник БИ, Солпов АВ Патогенетическое значение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии. Медицинская иммунология. 2006;8(5–6):745–53.
14. Владимиров ЮА, Арчако АИ. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах Москва: Наука; 1972. 252 с.
15. Власенко ІГ, Палій ГК, Новицький АО, Власенко ВВ. Характеристика інвазивних та неінвазивних методів діагностики гелікобактерної інфекції. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2013;17(2):438–41.
16. Волосовець ОП, Кривопустов СП, Мороз ТС. Патогенетична роль оксиду азоту та ендотеліальної дисфункції в розвитку захворювань серцево-судинної системи у дітей. Здоровье ребенка. 2007;2:33-8.

17. Воробьева ЕН, Шумахер ГИ, Хорева МА, Осипова ИВ. Дисфункция эндотелия - ключевое звено в патогенезе атеросклероза. Российский кардиологический журнал. 2010;2:84-91.
18. Гайдар ЮА, Мосійчук ЛМ, Кушніренко ІВ, Ошмянська НЮ. Особливості гістоструктури стравоходу і шлунка при запальних захворюваннях верхнього відділу шлунково-кишкового тракту, асоційованих з кандидозом слизових оболонок. Гастроентерологія. 2013;2:7-12.
19. Гастроентерологія: підручник у 2-х томах / За редакцією Харченко НВ, Бабака ОЯ. 2-е вид., переробл., доповн. Кіровоград: Поліум, 2016.Т.1. 488 с.
20. Герасимова ОО, Загребельна ЮМ. Фармакоекономічний аналіз різних режимів антигелікобактерної терапії виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки. Раціональна фармакотерапія. 2013;4:32-6.
21. Гонцарюк ДО, Христич ТМ, Федів ОІ, Телекі ЯМ. Роль С-реактивного білка в розвитку хронічної запальної реакції, атеросклерозу, інсулінорезистентності у хворих із поєднанням атеросклерозу та хронічного панкреатиту. Практична ангіографія. 2012;3-4:43-4.
22. Губергриц НБ. Поджелудочная железа и Helicobacter pylori. Сучасна гастроентерологія. 2008;3:84-9.
23. Давиденко ІС. Модифікація гістохімічної методики на «кислі» та «основні» білки за Mikel Calvo для можливості її застосування на гістологічних зрізах, мазках крові та препаратах-відбитках. Матеріали 98-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет».- Чернівці: Медуніверситет. 2017: 5-6.
24. Давиденко ІС. Заходи стандартизації гістохімічної методики на окиснювальню модифікацію білків. Український медичний альманах. 2013;16(3):180-1.

25. Давиденко ІС, Давиденко ОМ. Алгоритм одержання показника «R/B» (для вимірювання окиснювальної модифікації білків по гістохімічним та цитохімічним препаратам) за допомогою комп'ютерної програми ImageJ (W.Rasband, National Institute of Health, USA, 2015). Materials of the XII International Scientific and Practical Conference «Science and Civilization - 2016»– Vol. 15. – Medicine. Biological sciences. Chemistry and chemical technology. Sheffield: Science and Education LTD. 2016. Jan 30 - Feb 7. 2016:47-49.
26. Демидона АЛ. Ретроспективний аналіз ефективності лікування хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки. Гастроентерологія. 2015;1(55):7-10.
27. Денисюк ВІ, Валуєва СВ. Ендотеліальна та міокардіальна дисфункції у хворих з ішемічною хворобою серця у поєднанні з гіпертонічною хворобою. Галицький лікарський вісник. 2005;12(3):31-3.
28. Дорофєєв АЕ, Томаш ОВ, Руденко ММ, Сібільов АВ. Ерозивно-виразкові ураження гастродуоденальної локалізації: діагностична тактика і лікувальні підходи. Новости медицины и фармации. 2013;451:5-10.
29. Жакун ІБ, Жакун ВМ. Helicobacter pylori, запалення та ліпіди. Сучасна гастроентерологія. 2006;5:16-20.
30. Жаринова ВЮ. Эндотелиальная дисфункция как мультидисциплинарная проблема. Кровообіг та гемостаз. 2015;1–2:9-15.
31. Железнякова НМ, Пасиешвили ЛМ. Состояние системы оксида азота у больных с гипертонической болезнью. Вестник Харьковского национального университета имени ВН. Каразина. Серия «Медицина». 2011;21:42-5.
32. Журавльова ЛВ, Александрова НК, Хворостінка ВМ, Ільченко І.А. Особливості лікування артеріальної гіпертензії на тлі виразкової хвороби з урахуванням порушень мікроциркуляції. Світ медицини та біології. 2010;2:70-4.

33. Журавлёва ЛВ, Лахно ОВ, Цивенко ОИ. Лечение кислотозависимых заболеваний у пациентов с метаболическими нарушениями. Сучасна гастроентерологія. 2014;3(77):66-69.
34. Загородний МІ, Каплінський СП. Оксид азоту: роль у патогенезі артеріальної гіпертензії. Український кардіологічний журнал. 2009;4:92-7.
35. Загородний МІ, Свінціцький ІА. Ендотеліальна дисфункція при артеріальній гіпертензії: сучасні погляди на причини й механізми розвитку, діагностику та корекцію. Практикуючий лікар. 2013;2:17-27.
36. Исаков ВА. Диагностика и лечение инфекции, вызванной Helicobacter pylori: IV Маастрихтское соглашение. Новые рекомендации по диагностике и лечению инфекции H. pylori - Маастрихт IV (Флоренция). Best Clinical Practice. Русское издание. 2012;2:4-23.
37. Исаков ВА. Молекулярно-генетические основы патогенности Helicobacter pylori. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2002;6:82-6.
38. Іванова ЛМ, Лоскутова ІВ, Ліпатнікова ГС. Рівень цитокінів у хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки. Внутрішня медицина. 2016;3:38-41.
39. Ілюшина АА, Пашковська НВ, Павлович ЛБ, Оленович ОА, Маслянко ВА. Корекція мікробіологічних змін кишечника у хворих на цукровий діабет. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2013;6:101-2.
40. Катеренчук ІП, Свінціцький АС. Гастродуоденальна патологія як ініціююча ланка розвитку і прогресування ішемічної хвороби серця. Вісник проблеми біології і медицини. 2013;1(102):95-9.
41. Катеренчук ІП. Серцево-судинний континуум – від дисфункції ендотелію до судинних та позасудинних проявів атеросклерозу: завдання і можливості сімейного лікаря щодо профілактики, діагностики та лікування. Практична ангіографія. 2010;1:18-22.

42. Катеренчук ІП. Складові виразкоутворення і раціонального лікування пептичних виразок. Новости медицины и фармации. 2011;375:29-33.
43. Клименко МО, Атаман ЮО. Атеросклероз як хронічне запалення. Експериментальна і клінічна медицина. 2007;4:4–12.
44. Коваль СМ, Старченко ТГ, Першина КС, Шкапо ВЛ. Патогенетичні механізми гіпертонічної хвороби на тлі цукрового діабету 2-го типу. Український медичний альманах. 2011;14(4):61-5.
45. Ковальова ОМ, Ащеулова ТВ, Сайєд АМ. Інтерлейкін – 18 та кардіометаболічний ризик (огляд літератури та власних досліджень). Журнал НАМН України. 2012;18(1):72-9.
46. Козирєва ТЄ. Вплив інфекції helicobacter pylori на перебіг ішемічної хвороби серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. Сучасна гастроентерологія. 2016;5(91).28-33.
47. Колеснікова ОВ, Козирєва ТЄ. Інфекція Helicobacter pylori - лише гастроентерологічна проблема? Сучасна гастроентерологія. 2014;6:137-41.
48. Коломоєць МЮ, Вашеняк ОО. Коморбідність і поліморбідність у терапевтичній практиці. Український медичний часопис. 2012;5:140-3.
49. Коноплева ЛФ. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и методы ее коррекции. Therapia. Український медичний вісник. 2011;3:26–30.
50. Коркушко ОВ, Шатило ВБ, Гавалко ЮВ, Гриб ОН, Багрий АС, Гавалко АВ. Возрастные изменения микроциркуляции слизистой оболочки желудка: роль эндотелиальной дисфункции. Кровообіг та гемостаз. 2015;1–2:44-8.
51. Костюк ОВ. Фактори патогенності H. pylori: генотипові основи та фенотипові прояви. Профілактична медицина. 2012;2:65-70.
52. Крестецька СЛ, Крестецький МГ, Волянський АЮ, Коляда ОМ, Казмірчук ВВ. Латентна інфекція як фактор ризику швидкого

прогресування атеросклеротичного процесу. Аннали Мечниковського інституту. 2006;1:47-65.

53. Курик ОГ, Митурич ГД, Баздирєв ВВ. Виразки шлунка і дванадцятипалої кишки: погляд морфолога. Медицина транспорту України. 2011;1:66-72.
54. Кушнір ІЕ, Фадєєнко ГД, Гальчінська ВЮ, Єфімова НВ, Чернова ВМ. Патогенетичні аспекти розвитку гастроезофагеальної рефлюксної хвороби в поєднанні з ішемічною хворобою серця. Сучасна гастроентерологія. 2015;6:20-6.
55. Лазебник ЛБ, Звенигородская ЛА. Метаболический синдром и органы пищеварения. Москва: Анахарсис; 2009. 184 с.
56. Лановенко ІІ, Тимченко АС, Цугорка ТМ. Глутатіон і оксидативний стрес. Гематологія і переливання крові. 2012;36:138-48.
57. Маев ИВ, Казюлин АН, Кучерявый ЮА, Лисицина ИА. Полиморфизм гена интерлейкина – 8 у больных с язвенною болезнью и хроническим гастритом, ассоциированными с Helicobacter pylori. Гастроентерологія [Інтернет]. 2008 [цитовано 2017 Трав 29];264:56-8. Доступно: http://www.mif-ua.com/archive/article/6353
58. Мазуров ВИ, Болотова МЕ. Роль и место Мексидола в лечении метаболического синдрома. Русский медицинский журнал. 2008;16(15):1024-27.
59. Макаренко ЕВ, Воропаева АВ, Матвеенко МЕ. Влияние генотипов Helicobacter Pylori на морфологические показатели слизистой оболочки желудка у больных дуоденальной язвой и хроническим гастритом. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2009;8:88-96.
60. Малая ЛТ, Корж АН, Балковая ЛБ. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. Харьков: Торсинг; 2000. 427 с.
61. Машкова МА, Мохорт ТВ Роль кишечной микрофлоры в развитии ожирения и сахарного диабета 2 типа. Лечебное дело. 2016. 5(51):64-70.

62. Мещишен ИФ, Петрова ИВ. Окисление и восстановление глутатиона в органах крыс при введении этония. Український біохімічний журнал. 1983;55(5):571-3.
63. Мещишен ИФ. Влияние этония на гликолиз в печени крыс. Український біохімічний журнал. 1982;54(4):452-54.
64. Мещишен ИФ. Метод определения активности глутатион-S-трансферазы в крови. Тезисы докладов респуб. науч. конф. Применение ферментов в медицине. Симферополь; 1987. с. 135.
65. Мещишен ІФ, Пішак ВП, Григор'єва Н.П. Основи обміну речовин та енергії. Чернівці: Медуніверситет; 2005. Розділ, Глутатіон: обмін і функції; с. 123-130.
66. Місяченко ММ. Взаємозв'язок порушень ліпідного спектру крові та наявності Helicobacter pylori. Актуальні проблеми сучасної медицин. 2013;13(3):190-2.
67. Могильник АІ, Шумейко ОГ. Сучасні уявлення про ендотеліальну дисфункцію. Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». 2013;13(2):268-72.
68. Нальотов АВ. Вплив токсигенних штамів Helicobacter pylori на тяжкість перебігу хронічної гастродуоденальної патології у дітей. Здоровье ребенка. 2014;8:24-8.
69. Нетяженко ВЗ. Дисліпідемія як фактор кардіоваскулярного ризику. Внутренняя медицина. 2009;3:45-54.
70. Павлов ОН. Связь инфекции Helicobacter pylori и системного воспаления у больных с нестабильным течением ишемической болезни сердца. Практическая медицина. 2012;3:49-52.
71. Палій ІГ, Заїка СВ, Сучасні підходи до профілактики та лікування гастроентерологічних ускладнень антиагрегантної фармакотерапії Гастроентерологія. 2015:47-8 Електроний ресурс [http://health-ua.com/article/4474-suchasn-pdhodi-do-proflaktiki--ta-lkuvannya-gastroenterologchnih-uskladnen-].

72. Пастухова ЕВ Роль кишечной микрофлоры в развитии кардиоваскулярных и цереброваскулрных заболеваний. Успехи современной науки и образования. 2016. 8(4): 99-102.
73. Пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Київ; 2014. 55 с.
74. Перцева НО. Оцінка взаємозв'язку ендотеліальної функції та судинно-тромбоцитарного гемостазу у хворих із доброю компенсацією цукрового діабету 2 типу та артеріальною гіпертонією. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2015;1;82-8.
75. Полінкевич БС. Роль Helicobacter pylori у виникненні патологічних процесів у травному каналі. Клінічна хірургія. 2014;6:66-9.
76. Радченко ОМ. Досягнення, перспективи та проблеми лікування інфекції Helicobacter pylori. Раціональна фармакотерапія. 2010;2:50-4.
77. Радченко ОМ. Континуум гелікобактерної інфекції: 25 років визнання та вивчення. Чи все вирішено? Клінічна імунологія, алергологія і інфектологія. 2011;3:39-44.
78. Рафальский ВВ. Рекомендации Маастрихт IV: выбор схемы эрадикации в эру роста антибиотикорезистентности H. pylori. Вестник практического врача. 2012;1:27-33.
79. Свінцицький А.С. Сучасні підходи до патогенезу, діагностики та лікування виразкової хвороби. Здоров'я України XXI сторіччя. 2006;22:62-3.
80. Свінцицький А.С. Сучасні підходи до патогенезу, діагностики та лікування виразкової хвороби. Продовження. Здоров'я України XXI сторіччя. 2006;23:77-8.
81. Северіновська ОВ, Галінський ОО, Руденко АІ, Мурзін ОБ, Бабічева ВВ, Скубицька ЛД. Особливості періодичної активності шлунка за умов дисбалансу NO-ергічної системи. Вісник Дніпропетровського університету. Біологія і медицина. 2015;5(1):71-8. doi: 10.15421/021415.

82. Сірчак Є.С, Пацкун СВ. Поширеність Helicobacter pylori серед пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та хронічним гастритом. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2017;2:70-5 doi 10.11603/1811-2471.2017.v0.i2.7653.
83. Сочка НВ. Дисфункція ендотелію у дітей з артеріальною гіпертензією. Проблеми клінічної педіатрії. 2013;3:57-64.
84. Степанов ЮМ, Будзак ИЯ Маастрихтский консенсус-5: аналитический обзор положений. Гастроентерология. 2017. 51(1): 36-45.
85. Ткач СМ. Левченко АР. Онищук ЛО. Інфекція Helicobacter pylori і позашлункові захворювання. Сучасна гастроентерологія. 2015;6(86):89-95.
86. Травина ОВ. Руководство по биохимическим методам исследования. Москва: Медгиз; 1955. 256 с.
87. Турмова ЕП, Бычков ЕА, Григорюк АА, Лукьянов ПА. Оксидантный статус и дисфункция эндотелия (экспериментальное исследование). Вестник новых медицинских технологий. 2011;18(2):496-8.
88. Уманець ТР. Сучасний погляд на імуномоделюючу дію пробіотиків. Новости медицины и фармации. 2016;4:16-8.
89. Фадеенко ГД. Колесникова ЕВ. Место висмута субцитрата в комплексной терапии пациентов с язвенной болезнью, ассоциированной с Helicobacter pylori. Сучасна гастроентерологія. 2015;1(81):37-43
90. Фадєєнко ГД, Чернишов ВА. Ураження гастродуоденальної ділянки у хворих на цукровий діабет: клініко-популяційні аспекти. Ліки України. 2011;7:48-50.
91. Фадєєнко ГД, Колеснікова ОВ Ерадикація Helicobacter pylori: як досягти підвищення ефективності терапії? Сучасна гастроентерологія. 2015. 2(82): 66-72.
92. Файзуллина РА. Факторы патогенности и вирулентности Helicobacter pylori и их роль в развитии хеликобактер-ассоциированой гастродуоденальной патологии. Практична медицина [Інтернет]. 2011

Чер [цитовано 2017 Трав 29];1. Доступно: http://mfvt.ru/faktory-patogennosti-i-virulentnosti-helicobacter-pylori-i-ix-rol-v-razvitii-xelikobakter-associirovannoj-gastroduodenalnoj-patologii/

93. Федів ОІ, Оліник ОЮ, Гараздюк ОІ, Телекі ЯМ. Лікування порушень системи гемостазу та протеолізу у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднану з цукровим діабетом. Новости медицины и фармации. 2013;457:52-4.
94. Федорова ЗД, Бессмельцев МН, Котовщикова МА. Методы исследования агрегации, вязкости и деформируемости эритроцитов: метод. реком. Ленинград; 1989. 13 с.
95. Харченко НВ, Скляров ЄЯ., Анохіна ГА, Аксентійчук ХБ. Роль порушень кишкового мікробіоценозу в розвитку гіперхолестеринемії. Сучасна гастроентерологія. 2015;5(85):76-82.
96. Цуканов ВВ, Амельчугова ОС, Щербаков ПЛ. Современные аспекты эрадикации Helicobacter pylori Лечащий врач [Інтернет]. 2010 [цитовано 2017 Трав 29];2. Доступно: https://www.lvrach.ru/2010/02/12157708/
97. Чернобровий ВМ, Мелащенко СГ. Практична гастроентерологія: критерії використання високих доз інгібіторів протонної помпи. Сучасна гастроентерологія. 2011;2:96-105.
98. Шевчук СВ. Рівень розчинної молекули адгезії судинних клітин (sVCAM) у пацієнтів із системним червоним вовчаком: зв’язок з активністю захворювання, дисфункцією ендотелію та атеросклерозом. Український ревматологічний журнал. 2006;2:66-69.
99. Шупер СВ, Іванова ЛМ. Оцінка ефективності застосування L-аргініну у хворих з пептичною виразкою дванадцятипалої кишки в поєднанні з гіпертонічною хворобою. Сучасна гастроентерологія. 2009;4:73-5.
100. Ягенський АВ, Січкарук ІМ. Оцінка якості життя у сучасній медичній практиці. Внутрішня медицина [Інтернет]. 2007 [цитовано 2017 Трав 29];3. Доступно: http://www.mif-ua.com/archive/article/418

101. Albaker WI. Helicobacter pylori infection and its relationship to metabolic syndrome: Is it a myth or fact? Saudi J. Gastroenterol. 2011 May-Jun;17(3):165-9. doi: 10.4103/1319-3767.80377.
102. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation. 2009 Oct 20;120(16):1640-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
103. Aiba Y, Ishikawa H, Tokunaga M, Komatsu Y. Anti-Helicobacter pylori activity of non-living, heat-killed form of lactobacilli including Lactobacillus johnsonii No.1088. FEMS Microbiol Lett. 2017 Jun 15;364(11). doi: 10.1093/femsle/fnx102. [Ел. ресурс https://www.ncbi.nlm. nih.gov/pubmed/28505287].
104. Amieva MR, EL-Omar EM. Helicobacter pylori. Взаимодействие хозяина и инфекции. Therapia. Український медичний вісник. 2009;1:8-22.
105. Akdogan RA, Ozgur O, Gucuyeter S, Kaklikkaya N, Cobanoglu U, Aydin F. A pilot study of Helicobacter pylori genotypes and cytokine gene polymorphisms in reflux oesophagitis and peptic ulcer disease. Bratisl Lek Listy. 2014;115(4):221-8.
106. Amy O, Douwe van S. Bifidobacteria and Their Role as Members of the Human Gut Microbiota. Front Microbiol. 2016; 7: 925. doi: 10.3389/fmicb.2016.00925.
107. Andersson T, Röhss K, Bredberg E, Hassan-Alin M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of esomeprazole, the Sisomer of omeprasole. Aliment Aliment Pharmacol Ther. 2001 Oct;15(10):1563-9.
108. Aoyagi Y, Park S, Matsubara S, Honda Y, Amamoto R, Kushiro A, et al. Habitual intake of fermented milk products containing Lactobacillus casei

strain Shirota and a reduced risk of hypertension in older people. Beneficial Microbes. 2017 Feb 7;8(1):23-29. doi: 10.3920/BM2016.0135.

109. Arachchi HS, Kalra V, Lal B, Bhatia V, Baba CS, Chakravarthy S, et al. Prevalence of duodenal ulcer-promoting gene (dupA) of Helicobacter pylori in patients with duodenal ulcer in North Indian population. Helicobacter. 2007 Dec;12(6):591-7.
110. Aro P, Storskrubb T, Ronkainen J, Bolling-Sternevald E, Engstrand L, Vieth M, et al. Peptic Ulcer Disease in a General Adult Population. American Journal of Epidemiology. 2006 Jun;163(11):1025-34.
111. Backert S, Tegtmeyer N, Selbach M. The versatility of Helicobacter pylori CagA effector protein functions: The master key hypothesis. Helicobacter. 2010 Jun;15(3):163-76. doi: 10.1111/j.1523-5378.2010.00759.x.
112. Bastos J, Peleteiro B, Pinto H, Marinho A, Guimarães JT, Ramos E, et al. Prevalence, incidence and risk factors for Helicobacter pylori infection in a cohort of Portuguese adolescents (EpiTeen). Dig Liver Dis. 2013 Apr;45(4):290-5. doi: 10.1016/j.dld.2012.11.009.
113. Baudron CR, Franceschi F, Salles N, Gasbarrini A. Extragastric diseases and Helicobacter pylori. Helicobacter. 2013 Sep;18 Suppl 1:44-51. doi: 10.1111/hel.12077.
114. Bauer V, Sotnikova R. Nitric oxide - the endothelium-derived relaxing factor and its role in endothelial functions. Gen Physiol Biophys. 2010 Dec;29(4):319-40.
115. Beswick, EJ, Suarez G, Reyes VE. H. pylori and host interactions that influence pathogenesis. World J. Gastroenterol. 2006 Sep 21;12(35):5599–5605. doi: 10.3748/wjg.v12.i35.5599
116. Boltin D. Probiotics in Helicobacter pylori-induced peptic ulcer disease. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2016 Feb;30(1):99-109. doi: 10.1016/j.bpg.2015.12.003.
117. Boram C, Joo WL, Hyeyoung K. Is an Upstream Signaling of NF-κB Activation in Helicobacter pylori-Induced IL-8 Production in Gastric Epithelial AGS

Cells. Yonsei Med J. 2015 May 1; 56(3): 862–866. doi: 10.3349/ymj.2015.56.3.862.

118. Bridge DR, Merrell DS. Polymorphism in the Helicobacter pylori CagA and VacA toxins and disease. Gut Microbes. 2013 Mar-Apr;4(2):101-17. doi: 10.4161/gmic.23797.
119. Briones AM, Touyz RM. Oxidative stress and hypertension: current concepts. Curr Hypertens Rep. 2010 Apr;12(2):135-42. doi: 10.1007/s11906-010-0100-z.
120. Calvet X, Garcia N, Lopez T, Gisbert JP, Gené E, Roque M. A meta-analysis of shorl versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxicillin for treating Helicobacter pylori infection. Aliment Pharmacol Ther. 2000 May;14(5):603-9.
121. Camargo MC, García A, Riquelme A, Otero W, Camargo CA, Hernandez-García T, et al. The problem of Helicobacter pylori resistance to antibiotics: a systematic review in Latin America. Am J Gastroenterol. 2014 Apr;109(4):485-95. doi: 10.1038/ajg.2014.24.
122. Cellini L, Robuffo I, Maraldi NM, Donelli G. Searching the point of no return in Helicobacter pylori life: necrosis and/or programmed death? J Appl Microbiol. 2001 May;90(5):727-32.
123. Chang CC, Kuo WS, Chen YC, Perng CL, Lin HJ, Ou YH. Fragmentation of CagA Reduces Hummingbird Phenotype Induction by Helicobactor pylori. PLoS One. 2016 Mar;11(3):0150061. doi: 10.1371/journal.pone.0150061.
124. Cheng H, Hu FL, Sheng JQ, An HJ, Xu L, Liu FX, et al. Jinghuaweikang capsules combined with furazolidone-based triple or quadruple therapy as the rescue treatment for Helicobacter pylori infection: a multicenter randomized controlled clinical trial. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2016 Nov 1;96(40):3206-3212. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.40.002.
125. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. Treatment of Helicobacter pylori infection. Am J Gastroenterol. 2017 Jun;112:212–38. doi: 10.1038/ajg.2016.563

126. Chung C, Olivares A, Torres E, Yilmaz O, Cohen H, Perez-Perez G. Diversity of VacA intermediate region among Helicobacter pylori strains from several regions of the world. J Clin Microbiol. 2010 Mar;48(3):690–6. doi:10.1128/JCM.01815-09

127. de Francesco V, Giorgio F, Hassan C, Manes G, Vannella L, Panella C, et al. Worldwide H. pylori antibiotic resistance: a systematic review. J Gastrointestin Liver Dis. 2010 Dec;19(4):409-14.

128. De Klerk N, Maudsdotter L, Gebreegziabher H, Saroj SD, Eriksson B, Eriksson OS, Roos S, Lindén S, Sjölinder H, Jonsson AB.Lactobacilli Reduce Helicobacter pylori Attachment to Host Gastric Epithelial Cells by Inhibiting Adhesion Gene Expression. Infect Immun. 2016 Apr 22;84(5):1526-35. doi: 10.1128/IAI.00163-16.

129. de Vrese M, Kristen H, Rautenberg P, Laue C, Schrezenmeir J. Probiotic lactobacilli and bifidobacteria in a fermented milk product with added fruit preparation reduce antibiotic associated diarrhea and Helicobacter pylori activity. J Dairy Res. 2011 Nov;78(4):396-403. doi: 10.1017/S002202991100063X.

130. D'Elios MM, Czinn SJ. Immunity, inflammation, and vaccines for Helicobacter pylori. Helicobacter. 2014;19 Suppl 1:19–26.doi:10,1111 / hel.12156.

131. Deguchi R, Nakaminami H, Rimbara E, Noguchi N, Sasatsu M, Koike J, et al. Effects of pretreatment with Lactobacillus gasseri oll2716 on first-line helicobacter pylori eradication therapy. Gastroenterol Hepatol. 2012;27:888–92. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06985.x

132. Dobrilla G, Piazzi L, Fiocca R. Lansoprazole versus omeprazole for duodenal ulcer healing and prevention of relapse: a randomized, multicenter, double-masked trial. Clin Ther. 1999 Aug;21(8):1321-32.

133. Du YQ, Su T, Fan JG, Lu YX, Zheng P, Li XH, Guo CY, Xu P, Gong YF, Li ZS. Adjuvant probiotics improve the eradication effect of triple therapy for

Helicobacter pylori infection. World J Gastroenterol. 2012;18(43):6302-7. doi: 10.3748/wjg.v18.i43.6302.

134. Dunne C, Dolan B, Clyne M. Factors that mediate colonization of the human stomach by Helicobacter pylori. World J Gastroenterol. 2014 May 21;20(19):5610-24. doi: 10.3748/wjg.v20.i19.5610.
135. Efrati C, Nicolini G, Cannaviello C, O'Sed NP, Valabrega S. Helicobacter pylori eradication: sequential therapy and Lactobacillus reuteri supplementation. World J Gastroenterol. 2012;18(43):6250-4. doi: 10.3748/wjg.v18.i43.6250.
136. El Khadir M, Boukhris SA, Benajah DA, El Rhazi K, Ibrahimi SA, El Abkari M, Harmouch T, Nejjari C, Mahmoud M, Benlemlih M, Bennani B. VacA and CagA Status as Biomarker of Two Opposite End Outcomes of Helicobacter pylori Infection (Gastric Cancer and Duodenal Ulcer) in a Moroccan Population PLoS One. 2017;12(1) doi: 10.1371 / journal.pone.0170616. eCollection 2017.
137. Enany S, Abdalla S. In vitro antagonistic activity of Lactobacillus casei against Helicobacter pylori. Braz J Microbiol. 2015;46(4):1201-6. doi: 10.1590/S1517-838246420140675..
138. Eskandari-Nasab E, Sepanjnia A, Moghadampour M, Hadadi-Fishani M, Rezaeifar A, Asadi-Saghandi A, et al. Circulating levels of interleukin (IL)-12 and IL-13 in Helicobacter pylori-infected patients, and their associations with bacterial CagA and VacA virulence factors. Scand J Infect Dis. 2013 May;45(5):342-9. doi: 10.3109/00365548.20.737930.
139. Fakheri H, Merat S, Hosseini V, Malekzadeh R. Low-dose furazolidone in triple and quadruple regimens for Helicobacter pylori eradication. Aliment Pharmacol Ther. 2004 Jan 1;19(1):89-93.
140. Feletou M, Kohler R, Vanhoutte PM. Nitric oxide: orchestrator of endothelium-dependent responses. Ann Med. 2012 Nov;44(7):694-716. doi: 10.3109/07853890.2011.585658.

141. Ferreira T. ImageJ. User Guide. New York: National Institute of Health. 2012:187 p.
142. Figura N, Marano L, Moretti E, Ponzetto A. Helicobacter pylori infection and gastric carcinoma: Not all the strains and patients are alike. World J Gastrointest Oncol. 2016 Jan 15;8(1):40-54. doi: 10.4251/wjgo.v8.i1.40.
143. Figura N, Palazzuoli A, Faglia S, Lenzi C, Borrello F, Palazzuoli V, et al. Infection by CagA-positive Helicobacter pylori strains in patients with ischemic heart disease: prevalence and association with exercise-induced electrocardiographic abnormalities. Dig Dis Sci. 2002 Apr;47(4):831-6.
144. Figura N, Palazzuoli A, Vaira D, Campagna M, Moretti E, Iacoponi F, et al. Cross-sectional study: CagA-positive Helicobacter pylori infection, acute coronary artery disease and systemic levels of B-type natriuretic peptide. J Clin Pathol. 2014 Mar;67(3):251-7. doi: 10.1136/jclinpath-2013-201743.
145. Fischbach L, Evans EL. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for Helicobacter pylori. Aliment Pharmacol Ther. 2007 Aug 1;26(3):343-57.
146. Francavilla R, Polimeno L, Demichina A, Principi B, Scaccianoce G, Russo F, et al. Lactobacillus reuteri strain combination in Helicobacter pylori infection. J Clin Gastroenterol. 2014;48(5):407–13 doi:º10.1097/ MCG. 0000000000000007.
147. Franceschi F, Sepulveda AR, Gasbarrini A, Pola P, Silveri NG, Gasbarrini G, et al. Cross-reactivity of Anti-CagA antibodies with vascular wall antigens: possible pathogenic link between Helicobacter pylori infection and atherosclerosis. Circulation. 2002 Jul 23;106(4):430-4.
148. Fujikawa A, Shirasaka D, Yamamoto S, Ota H, Yahiro K, Fukada M, et al. Mice deficient in protein tyrosine phosphatase receptor type Z are resistant to gastric ulcer induction by VacA of Helicobacter pylori. Nat Genet. 2003 Mar;33(3):375-81.
149. Gerrits MM, Schuijffel D, van Zwet AA, Kuipers EJ, Vandenbroucke-Grauls CM, Kusters JG. Alterations in penicillin-binding protein 1A confer resistance

to beta-lactam antibiotics in Helicobacter pylori. Antimicrob Agents Chemother. 2002 Jul;46(7):2229-33.

150. Gisbert JP. Enfermedades relacionadas con la infección por Helicobacter pylori Helicobacter pylori - related diseases. Gastroenterología y Hepatología. 2016 Sept;39(1):36-46. doi: 10.1016/S0210-5705(16)30173-X
151. Gong EJ, Yun SC, Jung HY, Lim H, Choi KS, Ahn JY, Lee JH, Kim DH, Choi KD, Song HJ, Lee GH, Kim JH. Meta-analysis of first-line triple therapy for helicobacter pylori eradication in Korea: is it time to change? J Korean Med Sci. 2014;29(5):704-13. doi: 10.3346/jkms.2014.29.5.704.
152. Gotsman I, Stabholz A, Planer D, Pugatsch T, Lapidus L, Novikov Y, et al. Serum cytokine tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 associated with the severity of coronary artery disease: indicators of an active inflammatory burden? Isr Med Assoc J. 2008 Jul;10(7):494-8.
153. Gulcelik NE, Kaya E, Demirbas B, Culha C, Koc G, Ozkaya M, Cakal E, Serter R, Aral Y. Helicobacter pylori prevalence in diabetic patients and its relationship with dyspepsia and autonomic neuropathy. J Endocrinol Invest. 2005;28:214–217.
154. Haraldsen G, Kvale D, Lien B, Farstad IN, Brandtzaeg P. Cytokine-regulated expression of E-selectin, intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in human microvascular endothelial cells. J Immunol. 1996 Apr 1;156(7):2558-65.
155. Hauser G, Salkic N, Vukelic K, JajacKnez A, Stimac D. Probiotics for standard triple Helicobacter pylori eradication. Medicine. 2015;94(17):e685 doi: 10.1097/MD.0000000000000685.
156. Hendijani F, Akbari V. Probiotic supplementation for management of cardiovascular risk factors in adults with type II diabetes: A systematic review and meta-analysis. Clin Nutr. 2017 Feb 24. pii: S0261-5614(17)30065-1. doi: 10.1016/j.clnu.2017.02.015.
157. Heude B. Cognitive decline and fatty acid composition of erythrocyte membranes. Amer. J Clin Nutrition. 2003 Apr;77(4):803-8.

158. Higashi Y, Noma K, Yoshizumi M, Kihara Y. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. Circ J. 2009 Mar;73(3):411-8.
159. Homan M, Orel R. Are probiotics useful in Helicobacter pylori eradication? World J Gastroenterol. 2015;7;21(37):10644-53. doi: 10.3748/ wjg.v21.i37. 10644.
160. Honarmand-Jahromy S, Siavoshi F, Malekzadeh R, Nejad Sattari T, Latifi-Navid S. Reciprocal impact of host factors and Helicobacter pylori genotypes on gastric diseases.World J Gastroenterol. 2015;21(31):9317-27. doi: 10.3748/wjg.v21.i31.9317.
161. Hu FL, Cheng H, Zhang XZ, An HJ, Sheng JQ, Lü NH, Jinghuaweikang capsules combined with triple therapy in the treatment of Helicobacter pylori associated gastritis and duodenal ulcer and analysis of antibiotic resistance: a multicenter, randomized, controlled, clinical study. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2012 Mar 13;92(10):679-84.
162. Jang S, Jones KR, Olsen CH, Joo YM, Yoo YJ, Chung IS, et al. Epidemiological link between gastric disease and polymorphisms in VacA and CagA. J Clin Microbiol. 2010 Feb;48(2):559-67. doi: 10.1128/JCM.01501-09.
163. İşlek A, Sayar E, Yılmaz A, Baysan BÖ, Mutlu D, Artan R. The role of Bifidobacterium lactis B94 plus inulin in the treatment of acute infectious diarrhea in children. Turk J Gastroenterol. 2014;25(6):628-33. doi: 10.5152/tjg.2014.14022.
164. Kachuei A, Amini M, Sebghatollahi V, Feizi A, Hamedani P, Iraj B. Effect of Helicobacter pylori eradication on insulin resistance among prediabetic patients: A pilot study and single-blind randomized controlled clinical trial. J Res Med Sci. 2016 Feb 23;21:8.
165. Kamali-Sarvestani E, Bazargani A, Masoudian M, Lankarani K, Taghavi AR, Saberifiroozi M. Association of H. pylori cagA and vacA genotypes and IL-8 gene polymorphisms with clinical outcome of infection in Iranian patients with gastrointestinal diseases. World J Gastroenterol. 2006 Aug 28;12(32):5205-10.

166. Kang HY, Kim N, Park YS, Hwang JH, Kim JW, Jeong SH, et al. Progression of atrophic gastritis and intestinal metaplasia drives Helicobacter pylori out of the gastric mucosa. Dig Dis Sci. 2006 Dec;51(12):2310-5.
167. Kansau I, Guillain F, Thiberge JM, Labigne A. Nickel binding and immunological properties of the c-terminal domain of the Helicobacter pylori GroES homologue (HSPA). Mol Microbiol.1996 Dec;22(5):1013-23.
168. Kassaian N, Aminorroaya A, Feizi A, Jafari P, Amini M. The effects of probiotic and synbiotic supplementation on metabolic syndrome indices in adults at risk of type 2 diabetes: study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2017 Mar;18:148. doi: 10.1186/s13063-017-1885-8.
169. Kawanishi S, Ohnishi S, Ma N, Hiraku Y, Oikawa S, Murata M. Nitrative and oxidative DNA damage in infection-related carcinogenesis in relation to cancer stem cells. Genes Environ. 2017 Jan;38:1–12. doi: 10.1186/s41021-016-0055-7
170. Khaider K, Sharafedtinov O, Plotnikova O, Alexeeva R, Sentsova T, Songisepp E, Stsepetova J. Smidt I, Mikelsaar M. Hypocaloric diet supplemented with probiotic cheese improves body mass index and blood pressure indices of obese hypertensive patients - a randomized double-blind placebo-controlled pilot study Nutrition Journal. 2013,12:138 [Ел. Ресурс. http://www.nutritionj.com/content/12/1/138].
171. Kim A, Servetas SL, Kang J, Kim J, Jang S, Cha HJ, et al. Helicobacter pylori bab Paralog Distribution and Association with cagA, vacA, and homA/B Genotypes in American and South Korean Clinical Isolates. PLoS One. 2015 Aug 28;10(8):0137078. doi: 10.1371/journal.pone.0137078.
172. Kim SY, Choi DJ, Chung JW. Antibiotic treatment for Helicobacter pylori: Is the end coming?. World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2015;6(4):183-98. doi: 10.4292/wjgpt.v6.i4.183.
173. Kim SY, Hyun JJ, Jung SW, Koo JS, Yim HJ, Lee SW. Helicobacter pylori recurrence after first- and second-Line eradication therapy in Korea: the

problem of recrudescence or reinfection. Helicobacter. 2014 Jun;19(3):202-6. doi: 10.1111/hel.12117

174. Koch M, Meyer TF, Moss SF. Inflammation, immunity, vaccines for Helicobacter pylori infection. Helicobacter. 2013;18(1):18-23. doi: 10.1111/hel.12073.
175. Kodama M, Murakami K, Okimoto T, Abe T, Nakagawa Y, Mizukami K, Uchida M, Inoue K, Fujioka T. Helicobacter pylori eradication improves gastric atrophy and intestinal metaplasia in long-term observation. Digestion.2012;85:126–130. doi: 10.1159/000334684
176. Konorev MR, Andronova TM, Matveenko ME. Use of probiotics and probiotic-based immunomodulators as adjuvant therapy for Helicobacter pylori eradication. Ter Arkh. 2016;88(12):140-148. doi: 10.17116/terarkh20168812140-148.
177. Kountouras J, Polyzos SA, Katsinelos P, Zeglinas C, Artemaki F, Tzivras D, et al. Cardio-cerebrovascular disease and Helicobacter pylori-related metabolic syndrome: We consider eradication therapy as a potential cardio-cerebrovascular prevention strategy. Int J Cardiol. 2017 Feb 15;229:17-18. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.265.
178. Kozyrieva T, Kolesnikova E, Shut I. Correlation of Helicobacter pylori infection with development of cardiovascular risk in patients with coronary heart disease in assotiation with type 2 diabetes mellitus. Georgian Med News. 2016 Jul;(256-257):24-9.
179. Kyoko S, Kita M, Sawai N, Shiomi S, Sumida Y, Kanemasa K, et al. Levels of Interleukin-18 Are Markedly Increased in Helicobacter pylori-Infected Gastric Mucosa among Patients with Specific IL18 Genotypes. J Infect Dis. 2008 Jun 15;197(12):1752–61. doi: 10.1086/588196
180. Lau CS, Ward A, Chamberlain RS. Probiotics improve the efficacy of standard triple therapy in the eradication of Helicobacter pylori: a meta-analysis. Infection and Drug Resistance. 2016;7(9):275-89. doi: 10.2147/IDR.S117886.

181. Lee CY, Shih HC, Yu MC, Lee MY, Chang YL, Lai YY, Lee YC, Kuan YH, Lin CC. Evaluation of the potential inhibitory activity of a combination of L. acidophilus, L. rhamnosus and L. sporogenes on Helicobacter pylori: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. Chin J Integr Med. 2017;23(3):176-182. doi: 10.1007/s11655-016-2531-0.
182. Leja M, Axon A, Brenner H. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. Helicobacter. 2016 Sep;21(1):3-7. doi: 10.1111/hel.12332
183. Lesbros-Pantoflickova D, Corthesy-Theulaz I, Blum AL. Helicobacter pylori and probiotics. J Nutr. 2007 Mar;137(8):8125–85.
184. Li GQ, Xia HH, Chen MH, Gu Q, Wang JD, Peng JZ, et al. Effects of cyclooxygenase 1 and 2 gene disruption on Helicobacter pylori-induced gastric inflammation. J Infect Dis. 2006 Apr 1;193(7):1037-46. doi: 10.1086/500984
185. Li L, Zhou X, Xiao S, Ye F, Zhang G. The Effect of Helicobacter pylori Eradication on the Gastrointestinal Microbiota in Patients with Duodenal Ulcer. J Gastrointestin Liver Dis. 2016;25(2):139-46. doi: 10.15403/ jgld.2014.1121.252.hpe.
186. Liou JM, Lin JT, Wu MS. Bismuth and Non-bismuth Quadruple Therapy for Helicobacter pylori Eradication: Time to Make the Switch in Clinical Practice? Gastroenterology. 2017 Jan;152(1):301-302. doi: 10.1053/ j.gastro.2016.06.058.
187. Lippitz BE, Harris RA. Cytokine patterns in cancer patients: A review of the correlation between interleukin 6 and prognosis. Oncoimmunology. 2016;5(5):e1093722. doi: 10.1080/2162402X.2015.1093722.
188. Lippitz BE. Cytokine patterns in patients with cancer: a systematic review. Lancet Oncol. 2013;14(6):218-28. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70582-X.
189. Lv Z, Wang B, Zhou X, Wang F, Xie Y, Zheng H, et al.Efficacy and safety of probiotics as adjuvant agents for Helicobacter pylori infection:A meta-analysis. Experimental and Therapeutic Medicine. 2015;9:707–16. doi: 10.3892/etm.2015.2174.

190. Ma HJ, Wang JL. Quadruple therapy for eradication of Helicobacter pylori. World J Gastroenterol. 2013 Feb 14; 19(6): 931–5. doi: 10.3748/wjg.v19.i6.931.
191. Maciorkowska E, Panasiuk A, Kaczmarsk M. Concentrations of gastric mucosal cytokines in children with food allergy and Helicobacter pylori infection. World J Gastroenterol. 2005 Nov 21;11(43):6751-6.
192. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut. 2007 Jun;56(6):772-81.
193. Malfertheiner P. Maastricht guidelines: an evolving concept. Maastricht-3 Guidelines for Helicobacter pylori infection. United European Gastroenterology Week. Copenhagen; 2005. p. 126–8.
194. Manfredi M, Bizzarri B, Sacchero RI, Maccari S, Calabrese L, Fabbian F, et al. Helicobacter pylori infection in clinical practice: probiotics and a combination of probiotics + lactoferrin improve compliance, but not eradication, in sequential therapy. Helicobacter. 2012 Aug;17(4):254-63. doi: 10.1111/j.1523-5378.2012.00944.x.
195. Matsumoto H, Shiotani A, Katsumata R, Fujita M, Nakato R, Murao T, et al. Helicobacter pylori Eradication with Proton Pump Inhibitors or Potassium-Competitive Acid Blockers: The Effect of Clarithromycin Resistance. Dig Dis Sci. 2016 Nov;61(11):3215-3220. doi: 10.1007/s10620-016-4305-0
196. Matsuo Y, Kido Y, Yamaoka Y. Helicobacter pylori Outer Membrane Protein-Related Pathogenesis. Toxins (Basel). 2017 Mar;9(3):101. doi: 10.3390/toxins9030101.
197. McFarland LV, Huang Y, Wang L, Malfertheiner P. Systematic review and meta-analysis: Multi-strain probiotics as adjunct therapy for Helicobacter pylori eradication and prevention of adverse events. United European Gastroenterol J. 2016;4(4):546-61. doi: 10.1177/2050640615617358.

198. McHenry LJr, Vuyyuru L, Schubert ML. Helicobacter pylori and duodenal ulcer disease: the somatostatin linκ. Gastroenterology. 1993 May;104(5):1573-5.

199. Megraud F, Coenen S, Versporten A, Kist M, Lopez-Brea M, Hirschl AM, et al. Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. Gut. 2013 Jan;62(1):34-42. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302254.

200. Megraud F, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut. 2007 Jun;56(6):772-81. doi: 10.1136/gut.2006.101634

201. Meyer JM, Silliman NP, Wang W, Siepman NY, Sugg JE, Morris D, et al. Risk factors for Helicobacter pylori resistance in the United States: the surveillance of H. pylori antimicrobial resistance partnership (SHARP) study, 1993–1999. Ann Intern Med. 2002 Jan 1;136(1):13-24.

202. Moncada S, Higgs EA. The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology. Br J Pharmacol. 2006 Jan;147(1):193-201. doi: 10.1038/sj.bjp.0706458

203. Muhan LU, Shan Yu1, Jiaqi Deng, Qiong Yan1, Chun Yang1, Guodong Xia1, Xian Zhou1. Efficacy of Probiotic Supplementation Therapy for Helicobacter pylori Eradication: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. PLoS One. 2016;11(10):e0163743, doi:º10.1371/journal.pone.0163743..

204. Murakami K, Okimoto T, Kodama M, Tanahashi J, Fujioka T, Ikeda F, et al. Sitafloxacin activity against Helicobacter pylori isolates, including those with gyrA mutations. Antimicrob. Agents Chemother. 2009 Jul;53(7):3097-99. doi: 10.1128/AAC.01552-08

205. Nakano M, Yahiro K, Yamasaki E, Kurazono H, Akada J, Yamaoka Y, et al. Helicobacter pylori VacA, acting through receptor protein tyrosine phosphatase α, is crucial for CagA phosphorylation in human duodenum carcinoma cell line

AZ-521. Dis Model Mech. 2016 Dec 1;9(12):1473–81. doi: 10.1242/dmm.025361

206. Navarro-Rodriguez T, Silva FM, Barbuti RC, Mattar R, Moraes-Filho JP, de Oliveira MN, Bogsan CS, Chinzon D, Eisig JN. Association of a probiotic to a Helicobacter pylori eradication regimen does not increase efficacy or decreases the adverse effects of the treatment: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. BMC Gastroenterol. 2013;13:56. doi: 10.1186/1471-230X-13-56.
207. Nishizawa T, Suzuki H, Arano T, Yoshida S, Yamashita H, Hata K, et al. Characteristics of gastric cancer detected within 1 year after successful eradication of Helicobacter pylori. J Clin Biochem Nutr. 2016 Nov;59(3):226-230. doi: 10.3164/jcbn.16-43
208. Nista EC, Candelli M, Cremonini F, Cazzato IA, Zocco MA, Franceschi F, et al. Bacillus clausii therapy to reduce side-effects of anti-Helicobacter pylori treatment: randomized, double-blind, placebo controlled trial. Aliment Pharmacol Ther. 2004 Nov 15;20(10):1181-8. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.02274.x
209. Noh HM, Hong SJ, Han JP, Park KW, Lee YN, Lee TH, et al. Eradication Rate by Duration of Third-line Rescue Therapy with Levofloxacin after Helicobacter pylori Treatment Failure in Clinical Practice. Korean J Gastroenterol. 2016 Nov 25;68(5):260-264. doi: 10.4166/kjg.2016.68.5.260
210. Nonaka L, Connell SR, Taylor DE. 16S rRNA mutations that confer tetracycline resistance in Helicobacter pylori decrease drug binding in Escherichia coli ribosomes. J Bacteriol. 2005 Jun;187(11):3708-12. doi: 10.1128/JB.187.11.3708-3712.2005
211. Odum L, Petersen HD, Andersen IB, Hansen BF, Rehfeld JF. Gastrin and somatostatin in Helicobacter pylori infected antral mucosa. Gut. 1994 May; 35(5): 615–8.
212. Ohtsu T, Takagi A, Uemura N, Inoue K, Sekino H, Kawashima A, Uchida M, Koga Y. The Ameliorating Effect of Lactobacillus gasseri OLL2716 on

Functional Dyspepsia in Helicobacter pylori-Uninfected Individuals: A Randomized Controlled Study. Digestion. 2017;96(2):92-102. doi: 10.1159/000479000.

213. Padilla PI, Wada A, Yahiro K, Kimura M, Niidome T, Aoyagi H. Morphologic differentiation of HL-60 cells is associated with appearance of RPTP beta and induction of Helicobacter pylori VacA sensitivity. J Biol Chem. 2000. May;275(20):15200–06. doi: 10.1074/jbc.275.20.15200
214. Pajares Garcia JM, Pajares-Villarroya R, Gisbert JP. Helicobacter pylori infection: antibiotic resistance. Rev Esp Enferm Dig (Madrid). 2007;99(2):63-70.
215. Pan M, Wan C, Xie Q, Huang R, Tao X, Shah NP, Wei H. Changes in gastric microbiota induced by Helicobacter pylori infection and preventive effects of Lactobacillus plantarum ZDY 2013 against such infection. J Dairy Sci. 2016;99(2):970-81. doi: 10.3168/jds.2015-10510.
216. Panpetch W, Spinler JK, Versalovic J, Tumwasorn S. Characterization of Lactobacillus salivarius strains B37 and B60 capable of inhibiting IL-8 production in Helicobacter pylori-stimulated gastric epithelial cells.BMC Microbiol. 2016;16(1):242.
217. Papamichael KX, Papaioannou G, Karga H, Roussos A, Mantzaris GJ. Helicobacter pylori infection and endocrine disorders: Is there a link? World J Gastroenterol. 2009 Jun 14;15(22):2701–07. doi: 10.3748/wjg.15.2701
218. Park HG, Jung MK, Jung JT, Kwon JG, Kim EY, Seo HE, Lee JH, Yang CH, Kim ES, Cho KB, Park KS, Lee SH, Kim KO, Jeon SW. Randomised clinical trial: a comparative study of 10-day sequential therapy with 7-day standard triple therapy for Helicobacter pylori infection in naïve patients. Aliment Pharmacol Ther. 2012;35(1):56-65. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04902.x.
219. Park SK, Park DI, Choi JS, Kang MS, Park JH, Kim HJ, et al. The effect of probiotics on Helicobacter pylori eradication. Hepatogastroenterology. 2007 Oct-Nov;54(79):2032-6.

220. Pellicano R, Franceschi F, Saracco G, Fagoonee S, Roccarina D, Gasbarrini A. Helicobacters and extragastric diseases. Helicobacter. 2009 Sep;14 Suppl 1:58-68. doi: 10.1111/j.1523-5378.2009.00699.x.

221. Porras C, Nodora J, Sexton R, Ferreccio C, Jimenez S, Dominguez RL, et al. Epidemiology of Helicobacter pylori infection in six Latin American countries (SWOG Trial S0701). Cancer Causes Control. 2013 Feb;24(2):209-15. doi: 10.1007/s10552-012-0117-5.

222. Qu B, Han X, Ren G, Jia Y, Liu Y, Su J, et al. Influence of H. pylori CagA Coupled with Alcohol Consumption on Cytokine Profiles in Men. Medicine (Baltimore). 2016 Feb;95(5):e2721. doi: 10.1097/MD.0000000000002721.

223. Qu B, Qu T. Causes of changes in carotid intima-media thickness: a literature review. Cardiovasc Ultrasound. 2015 Dec 15;13:46. doi: 10.1186/s12947-015-0041-4.

224. Qu B, Su J, Wang Z, Wang Y, Han X, Wang H, et al. Effect of H. pylori Infection on Cytokine Profiles and Oxidative Balance in Subjects with Chronic Alcohol Ingestion. PLoS One. 2015 Jun 18;10(6):e0129352. doi: 10.1371/journal.pone.0129352.

225. Qureshi NN, Morikis D, Schiller NL. Contribution of specific amino acid changes in penicillin binding protein 1 to amoxicillin resistance in clinical Helicobacter pylori isolates. Antimicrob Agents Chemother. 2011 Jan;55(1):101-9. doi: 10.1128/AAC.00545-10.

226. Rezaeifar A, Eskandari-Nasab E, Moghadampour M, Kharazi-Nejad E, Hasani SS, Asadi-Saghandi A, et al. The association of interleukin-18 promoter polymorphisms and serum levels with duodenal ulcer, and their correlations with bacterial CagA and VacA virulence factors. Scand J Infect Dis. 2013 Aug;45(8):584-92. doi: 10.3109/00365548.2013.794301.

227. Rhead JL, Letley DP, Mohammadi M, Hussein N, Mohagheghi MA, Eshagh Hosseini M, et al. A new Helicobacter pylori vacuolating cytotoxin determinant, the intermediate region, is associated with gastric cancer. Gastroenterology. 2007 Sep;133(3):926-36.

228. Riccio DA, Schoenfisch MH. Nitric oxide release: part I. Macromolecular scaffolds. Chem Soc Rev. 2012 May 21;41(10):3731-41. doi: 10.1039/c2cs15272j.

229. Rodrigo R, Gonzalez J, Paoletto F. The role of oxidative stress in the pathophysiology of hypertension. Hypertens Res. 2011 Apr;34(4):431-40. doi: 10.1038/hr.2010.264.

230. Rogha M, Dadkhah D, Pourmoghaddas Z, Shirneshan K, Nikvarz M, Pourmoghaddas M. Association of helicobacter pylori infection with severity of coronary heart disease. ARYA Atheroscler. 2012 Winter;7(4):138–41.

231. Rogha M, Nikvarz M, Pourmoghaddas Z, Shirneshan K, Dadkhah D, Pourmoghaddas M. Is Helicobacter pylori infection a risk factor for coronary heart disease? ARYA Atheroscleros. 2012 Spring;8(1):5-8.

232. Rush JW, Ford RJ. Nitric oxide, oxidative stress and vascular endothelium in health and hypertension. Clin Hemorh Microc. 2007;37(1-2):185-92.

233. Salas-Jara MJ, Sanhueza EA, Retamal-Díaz A, González C, Urrutia H, García A. Probiotic Lactobacillus fermentum UCO-979C biofilm formation on AGS and Caco-2 cells and Helicobacter pylori inhibition. Biofouling. 2016 Nov;32(10):1245-1257. doi: 10.1080/08927014.2016.1249367

234. Sasaki N, Matumoto T, Ikenaka Y and et. Repeated Treatment with Furazolidone Induces Multiple Cytochrome P450-Related Activities in Chicken Liver, but Not in Rat Liver. J Vet Med Sci. 2013;75(11):1497-1502.

235. Schulz E, Gori T, Munzel T. Oxidative stress and endothelial dysfunction in hypertension. Hypertens Res. 2011 Jun;34(6):665-73. doi: 10.1038/ hr.2011.39.

236. Seddik H, Ahid S, El Adioui T, El Hamdi FZ, Hassar M, Abouqal R, Cherrah Y, Benkirane A. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for Helicobacter pylori eradication: a prospective randomized study. Eur J Clin Pharmacol. 2013 Sep;69(9):1709-15. doi: 10.1007/s00228-013-1524-6.

237. Sereni G, Azzolini F, Camellini L, Formisano D, Decembrino F, Iori V, Tioli C, Cavina M, Di Mario F, Bedogni G, Sassatelli R. Efficacy of a therapeutic

strategy for eradication of Helicobacter pylori infection. World J Gastroenterol. 2012;18(33):4542-8. doi: 10.3748/wjg.v18.i33.4542.

238. Sewald X, Fischer W, Haas R. Sticky socks: Helicobacter pylori VacA takes shape. Trends Microbiol. 2008 Mar;16(3):89-92. doi: 10.1016/j.tim.2008.01.001.
239. Sewald X, Gebert-Vogl B, Prassl S, Barwig I, Weiss E, Fabbri M, et al. Integrin subunit CD18 Is the T-lymphocyte receptor for the Helicobacter pylori vacuolating cytotoxin. Cell Host Microbe. 2008 Jan 17;3(1):20-9. doi: 10.1016/j.chom.2007.11.003.
240. Sgouras DN, Trang TH, Yamaoka Y. Pathogenesis of Helicobacter pylori Infection. Helicobacter. 2015 Sep;20(1):8-16. doi: 10.1111/hel.12251
241. Sharafedtinov KK, Plotnikova OA, Alexeeva RI, Sentsova TB, Songisepp E, Stsepetova J, Smidt I, Mikelsaar M. Hypocaloric diet supplemented with probiotic cheese improves body mass index and blood pressure indices of obese hypertensive patients--a randomized double-blind placebo-controlled pilot study. Nutr J. 2013 Oct 12;12:138. doi: 10.1186/1475-2891-12-138.
242. Shavakhi A, Ahmad S,Tabesh E,Yaghoutkar A, Hashemi H, Tabesh F, et al. The effects of multistrain probiotic compound on bismuth-containing quadruple therapy for Helicobacter pylori infection:a randomized placebo-controlled triple-blind study. Helicobacter. 2013;18:280–4. doi: 10.1111/hel.12047.
243. Silva BR, Pernomian L, Bendhack LM. Contribution of oxidative stress to endothelial dysfunction in hypertension. Front Physiol. 2012 Dec;3:441. doi: 10.3389/fphys.2012.00441
244. Singh RK, McMahon AD, Patel H, Packard CJ, Rathbone BJ, Samani NJ. Prospective analysis of the association of infection with CagA bearing strains of Helicobacter pylori and coronary heart disease. Heart. 2002 Jul;88(1):43-6.
245. Skvarc M, Kopitar AN, Kos J, Obermajer N, Tepes B. Differences in the antigens of Helicobacter pylori strains influence on the innate immune response in the in vitro experiments. Mediators Inflamm. 2014;:287531. doi:

10.1155/2014/287531. [Електроний Ресурс https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3927579/].

246. Slomiany BL, Slomiany A. Platelet-activating factor modulates gastric mucosal inflammatory responses to Helicobacter pylori lipopolysaccharide. Biochem Biophys Res Commun. 2003 Jun 20;306(1):261-6.
247. Solomon TE, Jaworek J. Comparative potencies of cholecystokinin and gastrin for gastric and pancreatic secretion in dogs. Gastroenterology. 1984;86:1260.
248. Sonnenberg A. Review article: historic changes of Helicobacter pylori-associated diseases. Aliment Pharmacol Ther. 2013 Aug;38(4):329-42. doi: 10.1111/apt.12380.
249. Takeda S, Igoshi K, Tsend-Ayush C, Oyunsuren T, Sakata R, Koga Y, Arima Y, Takeshita M. Lactobacillus paracasei strain 06TCa19 suppresses inflammatory chemokine induced byHelicobacter pylori in human gastric epithelial cells. Hum Cell. 2017. doi: 10.1007/s13577-017-0172-z. [Ел. Ресурс https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28434172].
250. Tanigawa T, Watanabe T, Hamaguchi M, Sasaki E, Tominaga K, Fujiwara Y, et al. Anti-inflammatory effect of two isoforms of COX in H. pylori-induced gastritis in mice: possible involvement of PGE_2. Gastrointestinal and Liver Physiology. 2003 Dec;286(1):148-56. doi: 10.1152/ajpgi.00137.2003
251. Tankovic J, Lascols C, Sculo Q, Petit JC, Soussy CJ. Single and double mutations in gyrA but not in gyrB are associated with low- and high-level fluoroquinolone resistance in Helicobacter pylori. Antimicrob Agents Chemother. 2003 Dec;47(12):3942-4.
252. Tannert C, Lux W. Spreding of red blood cell suspensions on paper as simpel test of cell deformability. Acta Biol Med Germ. 1981;40(6):739-42.
253. Tegtmeyer N, Wessler S, Backert S. Role of the cag-pathogenicity island encoded type IV secretion system in Helicobacter pylori pathogenesis. FEBS J. 2011 Apr;278(8):1190-202. doi: 10.1111/j.1742-4658.2011.08035.x.
254. Tegtmeyer N, Zabler D, Schmidt D, Hartig R, Brandt S, Backert S. Importance of EGF receptor, HER2/Neu and Erk1/2 kinase signalling for host cell

elongation and scattering induced by the Helicobacter pylori CagA protein: antagonistic effects of the vacuolating cytotoxin VacA. Cell Microbiol. 2009 Mar;11(3):488-505. doi: 10.1111/j.1462-5822.2008.01269.x.

255. Thiraworawong T, Spinler JK, Werawatganon D, Klaikeaw N, Venable SF, Versalovic J, Tumwasorn S. Anti-inflammatory properties of gastric-derived Lactobacillus plantarum XB7 in the context of Helicobacter pylori infection. Helicobacter. 2014;19(2):144-55. doi: 10.1111/hel.12105.
256. Touyz RM, Briones AM. Reactive oxygen species and vascular biology: implications in human hypertension. Hypertens Res. Oct;122(4):339-52. doi: 10.1007/s00418-004-0696-7
257. Tseng CH. Metformin and esophageal cancer risk in Taiwanese patients with type 2 diabetes mellitus. Oncotarget. 2017 Mar 21;8(12):18802-18810. doi: 10.18632/oncotarget.13390.
258. Upadrasta A, Madempudi RS, Probiotics and blood pressure: current insights. Integr Blood Press Control. 2016;9:33–42.doi: 10.2147/IBPC.S73246.
259. Vaira D, Zullo A, Vakil N, Gatta L, Ricci C, Perna F, et al. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for Helicobacter pylori eradication: a randomized trial. Ann Intern Med. 2007 Apr 17;146(8):556-63.
260. Vallance P, Chan N. Endothelial function and nitric oxide: clinical relevance. Heart. 2001 Mar; 85(3): 342–50. doi: 10.1136/heart.85.3.342
261. Van der Poorten D, Katelaris PH. The effectiveness of rifabutin triple therapy for patients with difficull-to-eradicate Helicobacter pylori in clinical practice. Aliment Pharmacol Ther. 2007 Dec;26(11-12):1537-42.
262. Venerucci F. Histopathology kits: methods and applications. – Bologna, Milan: Bio-Optica. 2016:98p.
263. von Scholten BJ, Reinhard H, Hansen TW, Schalkwijk CG, Stehouwer C, Parving HH, et al. Markers of inflammation and endothelial dysfunction are associated with incident cardiovascular disease, all-cause mortality, and progression of coronary calcification in type 2 diabetic patients with

microalbuminuria. J Diabetes Complications. 2016 Mar;30(2):248-55. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.11.005.

264. Waldum HL, Kleveland PM, Sørdal OF. Helicobacter pylori and gastric acid: an intimate and reciprocal relationship. Therap Adv Gastroenterol. 2016 Nov;9(6):836-844. doi: 10.1177/1756283X16663395
265. Wang B, Lv ZF, Wang YH, Wang H, Liu XQ, Xie Y, Zhou XJ. Standard triple therapy for Helicobacter pylori infection in China: a meta-analysis. World J Gastroenterol. 2014;20(40):14973-85. doi: 10.3748/wjg.v20.i40. 14973.
266. Wang F, Feng J, Chen P, Liu X, Ma M, Zhou R, Chang Y, Liu J, Li J, Zhao Q. Probiotics in Helicobacter pylori eradication therapy: Systematic review and network meta-analysis. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2017. doi: 10.1016/j.clinre.2017.04.004. [Ел. Ресурс https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28552432].
267. Wang HJ, Kuo CH, Yeh AA, Chang PC, Wang WC. Vacuolating toxin production in clinical isolates of Helicobacter pylori with different vacA genotypes. J Infect Dis. 1998 Jul;178(1):207-12.
268. Wang YH, Huang Y. Effect of Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium bifidum supplementation to standard triple therapy on Helicobacter pylori eradication and dynamic changes in intestinal flora. World J Microbiol Biotechnol.2014;30:847-53. doi:10.1007/s11274-013-1490-2.
269. Wang ZH, Gao QY, Fang JY. Meta-analysis of the efficacy and safety of Lactobacillus-containing and Bifidobacterium-containing probiotic compound preparation in Helicobacter pylori eradication therapy. J Clin Gastroenterol. 2013;47:25–32. doi: 10.1097/MCG.0b013e318266f6cf.
270. Weeks DL, Eskandari S, Scott DR, Sachs G. A H^+-gated urea channel: the link between Helicobacter pylori urease and gastric colonization. Science. 2000 Jan 21;287(5452):482-5. doi: 10.1126/science.287.5452.482
271. Weiss G, Forster S, Irving A, Tate M, Ferrero RL, Hertzog P, Frokiær H, Kaparakis-Liaskos M. Helicobacter pylori VacA Suppresses Lactobacillus

acidophilus-Induced Interferon Beta Signaling in Macrophages via Alterations in the Endocytic Pathway. 2013;4:1-10.

272. Wirth HP, Yang M, Peek RM, Tham KT, Blaser MJ. Helicobacter pylori Lewis expression is related to the host Lewis phenotype. Gastroenterology. 1997 Oct;113(4):1091-8.
273. Wu SC, Chen WT, Fang CW, Muo CH, Sung FC, Hsu CY. Association of vagus nerve severance and decreased risk of subsequent type 2 diabetes in peptic ulcer patients: An Asian population cohort study. Medicine (Baltimore). 2016 Dec;95(49):5489. doi: 10.1097/MD.0000000000005489
274. Xu Q, Dietrich H, Steiner HJ, Gown AM, Schoel B, Mikuz G, et al. Induction of arteriosclerosis in normocholesterolemic rabbits by immunization with heat shock protein. Arterioscler Thromb. 1992 Jul;12(7):789-99.
275. Yamada S, Kawakami T, Nakatsugawa Y, Suzuki T, Fujii H, Tomatsuri N, et al. Usefulness of vonoprazan, a potassium ion-competitive acid blocker, for primary eradication of Helicobacter pylori. World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2016 Nov 6;7(4):550-555. doi: 10.4292/wjgpt.v7.i4.550
276. Yang YJ, Sheu BS. Metabolic Interaction of Helicobacter pylori Infection and Gut Microbiota. Microorganisms. 2016 Feb 16;4(1). pii: E15. doi: 10.3390/microorganisms4010015.
277. Yao-Jong Y, Ching-Chun C, Hsiao-Bai Y, Cheng-Chan L, and Bor-Shyang S. Lactobacillus acidophilus ameliorates H. pylori-induced gastric inflammation by inactivating the Smad7 and NFκB pathways BMC Microbiol. 2012;12:38. doi: 10.1186/1471-2180-12-38 [Ел. ресурс https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3340303/].
278. Zhang Y, Gao W, Cheng H, Zhang X, Hu F. Tetracycline- and furazolidone-containing quadruple regimen as rescue treatment for Helicobacter pylori Infection: a single center retrospective study. Helicobacter. 2014 Oct;19(5):382-6. doi: 10.1111/hel.12143.

279. Zheng X, Lyu L, Mei Z. Lactobacillus-containing probiotic supplementation increases Helicobacter pylori eradication rate: evidence from a meta-analysis. Rev Esp Enferm Dig. 2013;105(8):445-53.

280. Zhu J, Katz RJ, Quyyumi AA, Canos DA, Rott D, Csako G, et al. Association of serum antibodies to heat-shock protein 65 with coronary calcification levels: suggestion of pathogen-triggered autoimmunity in early atherosclerosis. Circulation. 2004 Jan 6;109(1):36-41. doi: 10.1161/01.CIR.0000105513. 37677.B3

281. Zou J, Dong J, Yu X. Meta-analysis: Lactobacillus containing quadruple therapy versus standard triple first-line therapy for Helicobacter pylori eradication. Helicobacter. 2009 Oct;14(5):97-107. doi: 10.1111/j.1523-5378.2009.00716.x.

282. Zullo A, Ierardi E, Hassan C, de Francesco V. Furazolidone-based therapies for Helicobacter pylori infection: a pooled-data analysis. Saudi J Gastroenterol. 2012 Jan-Feb;18(1):11–7. doi: 10.4103/1319-3767.91729

283. Zullo A, Hassan C, Ridola L, De Francesco V, Vaira D. Standard triple and sequential therapies for Helicobacter pylori eradication: an update. Eur J Intern Med. 2013 Jan;24(1):16-9. doi: 10.1016/j.ejim.2012.07.006. [Ел. Ресурс. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28681177].

ДОДАТКИ

ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор з науково – педагогічної роботи Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»
Доцент І.В. Геруш
«06» 06 2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження**: Спосіб лікування пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2, із урахуванням штамів H.pylori
2. **Установа-розробник:** ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», 58002, м. Чернівці, вул.. Театральна,2, Сіцінська°І.О., Федів О.І.,
3. **Джерело інформації**: патент на корисну модель №115286u МПК (2017.1) A61K 35/66(2015.1) A61K 31/00(2006.1) A61P 1/04 (2006.01) A61P 31/00 , Сіцінська І.О., Федів О.І. «Спосіб лікування пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2, із урахуванням штамів H.pylori»
4. **Впроваджено** на кафедрі внутрішньої медицини та інфекційних хвороб **(протокол №** 39 від «27» квітня 2017 р.)
5. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження Сіцінської Інни Олексіївни в навчальному процесі дозволять поглибити знання студентів про особливості перебігу і способи лікування пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2.
6. **Термін впровадження:** з «06» 06 2016 р. по «06» 06 2017 р.
7. **Зауваження і пропозиції:**

Відповідальний за впровадження _____ Л.Я. Кушнір
(П.І.пБ, посада)

Завідувач кафедрою, професор _____ О.Ї. Фед'б

ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор з науково- педагогічної роботи Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»
доцент І.В. Геруш
«10» травня 2016р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. Назва пропозиції для впровадження Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпретензією і цукровим діабетом типу 2
2. Установа-розробник: Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет» 58002. м. Чернівці, пл. Театральна, 2;
автори: Федів О.І. - д.мед.н., професор кафедри внутрішньої медицини Сіцінська І.О. - аспірант кафедри внутрішньої медицини.
3. Джерело інформації: патент на корисну модель №104814 від 25.02.2016р. Федів О.І., Сіцінська І.О. «Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпретензією і цукровим діабетом типу 2»
4. Впроваджено на кафедрі внутрішньої медицини Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»
(протокол №14 від «05» травня 2016 р.)
5. Результати впровадження: використання результатів дослідження Федіва Олександра Івановича, Сіцінської Інни Олексіївни в навчальному процесі дозволять поглибити знання студентів про особливості перебігу пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2
6. Термін впровадження: з «5»06 2016 р. по «5»06 2017р.

7. Зауваження і пропозиції:
немає

Відповідальний за впровадження Л.Я. Кушнір
(П.І.пБ, посада)

Завідувач кафедрою, професор О.І. Федів

ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор з науково- педагогічної роботи Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»
доцент І.В. Геруш
«04» квітня 2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження** Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпретензією і цукровим діабетом типу 2
2. **Установа-розробник:** Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет» 58002. м. Чернівці, пл. Театральна, 2;
автори: Федів О.І. - д.мед.н., професор кафедри внутрішньої медицини Сіцінська І.О. - аспірант кафедри внутрішньої медицини.
3. **Джерело інформації:** патент на корисну модель №104305 від 25.01.2016р. Федів О.І., Сіцінська І.О. «Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпретензією і цукровим діабетом типу 2»
4. **Впроваджено** на кафедрі внутрішньої медицини Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»
(**протокол №** 14 від «03» жовтня 2016р.)
5. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження Федіва Олександра Івановича, Сіцінської Інни Олексіївни в навчальному процесі дозволять поглибити знання студентів про особливості перебігу пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2
6. **Термін впровадження:** з «03»01 201_ р. по «03»12 201_2р.

7. **Зауваження і пропозиції:**
немає

Відповідальний за впровадження _____ І.В. Кушнір
(П.І.пБ, посада)

Завідувач кафедрою, професор О.І. Федів

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Головний лікар
Борщівської ЦРЛ Тернопільської області
(назва лікувального закладу)
Прокопович О. Р.
(керівник закладу, в якому проведено впровадження)
« 06» 05 2016р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2

2. Установа-розробник, адреса, автори: ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м.Чернівці, Театральна пл., 2. Федів О.І., Сіцінська І.О.

3. Джерело інформації: патент на корисну модель №104305 від 25.01.2016р. Федів О.І., Сіцінська І.О. «Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2»

4. Впроваджено згідно плану впровадження підрозділу закладу-розробника п. **) ВДНЗ, ВД.114

5. Термін впровадження **) 01.02.2016 – 1.05.2018

6. Загальна кількість хворих, яким застосована запропонована розробка)**

65 хворих

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації п. **): Підвищення ранньої діагностики; своєчасне виявлення порушень та підбір ефективного лікування.

Показники**)**	**За даними**	
	Розробників*)	**Впроваджуючої організації***)**
Клінічні показники: - підвищення рівня ранньої та своєчасної діагностики розвитку артеріальної гіпертензії у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки, (%)	60%	64%
- підвищення рівня ранньої та своєчасної діагностики впливу цукрового діабету типу 2 на розвиток артеріальної гіпертензії та пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, (%);	70%	74%
- *зменшення ускладнень та функціональних* порушень, (%).	80%	83%
Підвищення точності та глибше розкриття стан пероксидної системи у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2, орієнтація на обґрунтований підбір лікування на основі визначення патологічних станів (виразка лунка та дванадцятипалої кишки, артеріальна гіпертензія та цукровий діабет типу 2), що посилюють схильність до метаболічних порушень.		

Соціальні: - покращання якості життя хворого; - зменшення ступеня інвалідизації, (%); - повернення до суспільно-корисної праці, (%). **Економічні:** (визначають вплив впровадження нових технологій на сукупні витрати лікувально-діагностичного процесу, якщо це обгрунтовано конкретними розрахунками у гривнях).	–	–

8. Зауваження, пропозиції ***) _____

_____

«06» 05 2016 р.

Особа, відповідальна за впровадження: в.о. зав. терапевтичним відділенням (посада) підпис І.П.Б. Лівко В.О.

*) заповнюється розробником
**) тільки по пропозиціям, які включені до плану впровадження підрозділу закладу-розробника
***) заповнюється організацією, яка впроваджує розробку
****) в акт вдруковуються тільки ті показники, на які впливає впроваджена розробка.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Головний лікар
_____
(назва лікувального закладу)
_____
(керівник закладу, в якому проведено впровадження)
«27» 10 2016 р. _____

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** « Оцінка реологічних властивостей крові (індекс деформабельності еритроцитів та відносна в`язкість еритроцитів) у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2».
2. **Ким запропоновано, адреса виконавців:** Буковинський державний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини; 58001 м. Чернівці, пл. Театральна, 2; Сіцінська Інна Олексіївна.
3. **Джерело інформації:** Сіцінська І.О. Дисліпідемія та реологічні зміни крові у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2./ О.І. Федів, І.О. Сіцінська // Буковинський медичний вісник , 2015- №3 - С. 192-193.
4. **Термін впровадження :** 20__р. – 20__р.
5. **Загальна кількість хворих, яким застосована запропонована розробка:** клінічні обстеження проведено 65 хворим. З них: 15 осіб – практично здорові, 25 осіб хворіють на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки, 25 осіб – з пептичною виразкою шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднаної з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2.
6. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** підвищення діагностичних даних за допомогою визначення реологічних властивостей крові при порушеннях судинної стінки на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки із артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2 на 80 %.

7. **Зауваження, пропозиції** _____

«27» 10 2016 р.

Особа, відповідальна за впровадження: _____
(посада, підпис, І.П.П.)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Головний лікар КУ "Кельменецька ЦРЛ"
_____
(назва лікувального закладу)
_____
(керівник закладу, в якому проведено впровадження)
«15» червня 2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Оцінка пероксидних процесів (малоновий альдегід у еритоцитах та плазмі крові) у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2».
2. **Ким запропоновано, адреса виконавців:** Буковинський державний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини; 58001 м. Чернівці, пл. Театральна, 2; Сіцінська Інна Олексіївна.
3. **Джерело інформації:** Сіцінська І.О. Дисліпідемія та реологічні зміни крові у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2./ О.І. Федів, І.О. Сіцінська // Буковинський медичний вісник, 2015 - №3 - С. 192-193.
4. **Термін впровадження :** 2015 р. – 2016 р.
5. **Загальна кількість хворих, яким застосована запропонована розробка:** клінічні обстеження проведено 65 хворим. З них: 15 осіб – практично здорові, 25 осіб хворіють на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки, 25 осіб – з пептичною виразкою шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднаної з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2.
6. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** підвищення ефективності діагностики деструкцій структурних елементів слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки у хворих на виразку шлунка із артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2 на 75 %.
7. **Зауваження, пропозиції**
   _____

«15» червня 2016 р.

Особа, відповідальна за впровадження:_____
(посада, підпис, І.П.П.)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Головний лікар
_____
(назва лікувального закладу)
_____
(керівник закладу, в якому проведено впровадження)
«__» _____ 2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Роль десквамованих ендотеліальних клітин у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2».
2. **Ким запропоновано, адреса виконавців:** Буковинський державний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини; 58001 м. Чернівці, пл. Театральна, 2; Сіцінська Інна Олексіївна.
3. **Джерело інформації:** Сіцінська І.О. Дисліпідемія та реологічні зміни крові у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2./ О.І. Федів, І.О. Сіцінська // Буковинський медичний вісник , 2015- №3 - С. 192-193.
4. **Термін впровадження :** 2016р. – 2017р.
5. **Загальна кількість хворих, яким застосована запропонована розробка:** клінічні обстеження проведено 65 хворим. З них: 15 осіб – практично здорові, 25 осіб хворіють на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки, 25 осіб – з пептичною виразкою шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднаної з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2.
6. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** підвищення діагностичних даних за допомогою визначення реологічних властивостей крові при порушеннях судинної стінки на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки із артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2 на 80 %.

7. **Зауваження, пропозиції**

«14» 03 2016р.

Особа, відповідальна за впровадження: _____
(посада, підпис, І.П.П.)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Головний лікар
_____
(назва лікувального закладу)
_____
(керівник закладу, в якому проведено впровадження)
«14» 03 2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Оцінка ліпідного спектру (ліпопротеїди високої та низької щільності, коефіцієнт атерогенності) у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2».
2. **Ким запропоновано, адреса виконавців:** Буковинський державний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини; 58001 м. Чернівці, пл. Театральна, 2; Сіцінська Інна Олексіївна.
3. **Джерело інформації:** Сіцінська І.О. Дисліпідемія та реологічні зміни крові у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2./ О.І. Федів, І.О. Сіцінська // Буковинський державний медичний вісник, 2015 - №3 - С. 192-193.
4. **Термін впровадження :** 2016 р. – 20__ р.
5. **Загальна кількість хворих, яким застосована запропонована розробка:** клінічні обстеження проведено 65 хворим. З них: 15 осіб – практично здорові, 25 осіб хворіють на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки, 25 осіб – з пептичною виразкою шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднаної з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2.
6. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** підвищення оцінки ліпідних властивостей в судинній стінці у хворих на виразку шлунка із артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2 на 75 %.
7. **Зауваження, пропозиції**

«14» 03 2016р.

Особа, відповідальна за впровадження: _____
(посада, підпис, І.П.П.)

ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор з науково – педагогічної роботи Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»
Доцент І.В. Геруш
«11» 04 2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** УДОСКОНАЛЕННЯ ДІАГНОСТИКИ ДИСЛІПІДЕМІЇ ТА РЕОЛОГІЧНИХ ЗМІН В КРОВІ У ХВОРИХ НА ПЕПТИЧНУ ВИРАЗКУ ШЛУНКА ТА ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ, ПОЄДНАНОЇ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2
2. **Установа-розробник:** ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», 32000, м. Чернівці, вул.. Театральна,2 завідувач кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб Федів Олександр Іванович, аспірант кафедри Сіцінська Інна Олексіївна.
3. ***Джерело інформації:*** Fediv A.O., Sithinska I.O. «DYSLIPIDEMIA AND RHEOLOGICAL CHANGES IN THE BLOOD BY PATIENTS WITH PEPTIC ULCER OF STOMACH AND DUODENUM, COMBINED WITH HYPERTENSION AND DIABETES MELLITUS TYPE2»/O.I., Fediv Sithinska I.O.// Буковинський медичний вісник.– 2015. – № 3(75). – С. 192 – 194.
4. **Впроваджено** на кафедрі внутрішньої медицини та інфекційних хвороб **(протокол №** 12 від «16» 04 2016 р.)
5. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження Федіва Олександра Івановича,Сіцінської Інни Олексіївни в навчальному процесі дозволять поглибити знання студентів про поширеність штамів H.pylori у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2.
6. **Термін впровадження:** з «11» 04 2016 р. по «21» 04 2017 р.
7. **Зауваження і пропозиції:**

Відповідальний за впровадження _____
(П.І.пБ, посада)

Завідувач кафедрою, професор _____

ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор з науково – педагогічної роботи Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»
Доцент _____ І.В. Геруш
«04» 11 2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** ОЦІНКА ПОШИРЕНОСТІ ШТАМІВ H.PYLORI У ХВОРИХ НА ПЕПТИЧНУ ВИРАЗКУ ШЛУНКА ТА ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ У ПОЄДНАНІ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ І ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2
2. **Установа-розробник:** ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», 32000, м. Чернівці, вул.. Театральна,2 завідувач кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб Федів Олександр Іванович, аспірант кафедри Сіцінська Інна Олексіївна.
3. **Джерело інформації:** Федів О.І., Сіцінська І.О., Давиденко І.С. «Поширеність штамів H.pylori у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2»/ Федів О.І., Сіцінська І.О. Давиденко І.С. // Буковинський медичний вісник.– 2016. – № 2(78). – С. 172 – 173.
4. **Впроваджено** на кафедрі внутрішньої медицини та інфекційних хвороб **(протокол №** 29 від «04» вересня 2017р.)
5. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження Федіва Олександра Івановича,Сіцінської Інни Олексіївни в навчальному процесі дозволять поглибити знання студентів про поширеність штамів H.pylori у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2.
6. **Термін впровадження:** з «04» 11 2016 р. по «02» 11 2017 р.
7. **Зауваження і пропозиції:**

Відповідальний за впровадження _____ Л.Д. Кирилюк
(П.І.пБ, посада)

Завідувач кафедрою, професор _____

ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор з науково – педагогічної роботи Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»
Доцент _____ І.В. Геруш
«__» _____ 201 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** УДОСКОНАЛЕННЯ ДІАГНОСТИКИ ДИСЛІПІДЕМІЇ ТА РЕОЛОГІЧНИХ ЗМІН В КРОВІ У ХВОРИХ НА ПЕПТИЧНУ ВИРАЗКУ ШЛУНКА ТА ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ, ПОЄДНАНОЇ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2
2. **Установа-розробник:** ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», 32000, м. Чернівці, вул.. Театральна,2 завідувач кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб Федів Олександр Іванович, аспірант кафедри Сіцінська Інна Олексіївна.
3. ***Джерело інформації:*** Fediv A.O., Sithinska I.O. «DYSLIPIDEMIA AND RHEOLOGICAL CHANGES IN THE BLOOD BY PATIENTS WITH PEPTIC ULCER OF STOMACH AND DUODENUM, COMBINED WITH HYPERTENSION AND DIABETES MELLITUS TYPE2»/O.I., Fediv Sithinska I.O.// Буковинський медичний вісник.– 2015. – № 3(75). – С. 192 – 194.
4. **Впроваджено** на кафедрі внутрішньої медицини та інфекційних хвороб **(протокол №** 19 від «04» вересня 20 17 р.)
5. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження Федіва Олександра Івановича,Сіцінської Інни Олексіївни в навчальному процесі дозволять поглибити знання студентів про поширеність штамів H.pylori у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2.
6. **Термін впровадження:** з «04» 11 2016 р. по «04» 11 2016 р.
7. **Зауваження і пропозиції:**

Відповідальний за впровадження _____ Я.Д. Кучмір
(П.І.пБ, посада)

Завідувач кафедрою, професор _____

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Головний лікар
Р.Вишневська ОКА
(назва лікувального закладу)
(керівник закладу, в якому проведено впровадження)
«11» 01 2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження**: Оцінка порушення ліпідного обміну у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2

2. **Установа-розробник, адреса, автори:** ДВНЗ «Буковинський державний медичний університет», м.Чернівці, Театральна пл., 2. Федів О.І., Сіцінська І.О.

3. **Джерело інформації:** стаття: «Дисліпідемія та реологічні зміни крові у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу»/Федів О.І., Сіцінська І.О.//Буковинський державний медичний вісник, №3(1), 2015- С. 192 - 194.

4. **Впроваджено згідно плану впровадження підрозділу закладу-розробника п. **)** ВДНЗ, ВДНЗ

5. **Термін впровадження **)** 2016 – 2017

6. **Загальна кількість хворих, яким застосована запропонована розробка**)** **65 хворих**

7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації п. **):** Підвищення ранньої діагностики; своєчасне виявлення порушень та підбір ефективного лікування.

Показники**)**	**За даними**	
	Розробників*)	**Впроваджуючої організації***)**
Клінічні показники: - підвищення рівня ранньої та своєчасної діагностики розвитку артеріальної гіпертензії у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки, (%)	75%	89%
- підвищення рівня ранньої та своєчасної діагностики впливу цукрового діабету типу 2 на розвиток артеріальної гіпертензії та пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, (%);	60%	64%
- зменшення ускладнень та функціональних порушень, (%).	80%	89%
Підвищення точності та глибше розкриття зміни рівня ліпідного обміну у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2, орієнтація на обґрунтований підбір лікування на основі визначення патологічних станів (виразка лунка та дванадцятипалої кишки,		

артеріальна гіпертензія та цукровий діабет типу 2), що посилюють схильність до метаболічних порушень. **Соціальні:** - покращання якості життя хворого; - зменшення ступеня інвалідизації, (%); - повернення до суспільно-корисної праці, (%). **Економічні:** (визначають вплив впровадження нових технологій на сукупні витрати лікувально-діагностичного процесу, якщо це обґрунтовано конкретними розрахунками у гривнях).		

8. **Зауваження, пропозиції** ***) немає

«14» 01 **20**16 **р.**

Особа, відповідальна за впровадження: _____
(посада, підпис, І.П.П.)

*) заповнюється розробником
**) тільки по пропозиціям, які включені до плану впровадження підрозділу закладу-розробника
***) заповнюється організацією, яка впроваджує розробку
****) в акт вдруковуються тільки ті показники, на які впливає впроваджена розробка.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Головний лікар
_____
(назва лікувального закладу)
_____
(керівник закладу, в якому проведено впровадження)
2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2

2. Установа-розробник, адреса, автори: ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м.Чернівці, Театральна пл., 2. Федів О.І., Сіцінська І.О.

3. Джерело інформації: патент на корисну модель №104814 від 25.02.2016р. Федів О.І., Сіцінська І.О. «Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2»

4. Впроваджено згідно плану впровадження підрозділу закладу-розробника п. **) ОКУ і Чернівецька ОКЛ

5. Термін впровадження **) 2016 – 2018

6. Загальна кількість хворих, яким застосована запропонована розробка **)

65 хворих

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації п. **): Підвищення ранньої діагностики; своєчасне виявлення порушень та підбір ефективного лікування.

Показники **)**	**За даними**	
	Розробників *)	**Впроваджуючої організації ***)**
Клінічні показники: - підвищення рівня ранньої та своєчасної діагностики розвитку артеріальної гіпертензії у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки, (%)	60%	67%
- підвищення рівня ранньої та своєчасної діагностики впливу цукрового діабету типу 2 на розвиток артеріальної гіпертензії та пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, (%);	70%	72%
- *зменшення ускладнень та функціональних* порушень, (%).	80%	71%
Підвищення точності та глибше розкриття стан пероксидної системи у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2, орієнтація на обгрунтований підбір лікування на основі визначення патологічних станів (виразка лунка та дванадцятипалої кишки, артеріальна гіпертензія та цукровий діабет типу 2), що посилюють схильність до метаболічних порушень.		

Соціальні: - покращання якості життя хворого; - зменшення ступеня інвалідизації, (%); - повернення до суспільно-корисної праці, (%). **Економічні:** (визначають вплив впровадження нових технологій на сукупні витрати лікувально-діагностичного процесу, якщо це обгрунтовано конкретними розрахунками у гривнях).		

8. Зауваження, пропозиції ***) немає

«16» 03 2016 р.

Особа, відповідальна за впровадження: _____ Дан М.В.
(посада, підпис, І.П.П.)

*) заповнюється розробником
**) тільки по пропозиціям, які включені до плану впровадження підрозділу закладу-розробника
***) заповнюється організацією, яка впроваджує розробку
****) в акт вдруковуються тільки ті показники, на які впливає впроваджена розробка.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Головний лікар
_____
(назва вкладеного закладу)
_____
(керівник закладу, в якому проведено впровадження)
05 2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження**: Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2
2. **Установа-розробник, адреса, автори:** ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м.Чернівці, Театральна пл., 2. Федів О.І., Сіцінська І.О.
3. **Джерело інформації:** патент на корисну модель №104305 від 25.01.2016р. Федів О.І., Сіцінська І.О. «Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2»
4. **Впроваджено згідно плану впровадження підрозділу закладу-розробника п. **)** ОКУ м. Чернівців окл
5. **Термін впровадження **)** 2016 – 2017
6. **Загальна кількість хворих, яким застосована запропонована розробка**)**

65 хворих

7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації п. **):** Підвищення ранньої діагностики; своєчасне виявлення порушень та підбір ефективного лікування.

Показники**)**	**За даними**	
	Розробників*)	**Впроваджуючої організації***)**
Клінічні показники: - підвищення рівня ранньої та своєчасної діагностики розвитку артеріальної гіпертензії у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки, (%)	60%	70%
- підвищення рівня ранньої та своєчасної діагностики впливу цукрового діабету типу 2 на розвиток артеріальної гіпертензії та пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, (%);	70%	72%
- *зменшення ускладнень та функціональних* порушень, (%).	80%	71%
Підвищення точності та глибше розкриття стан пероксидної системи у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2, орієнтація на обґрунтований підбір лікування на основі визначення патологічних станів (виразка лунка та дванадцятипалої кишки, артеріальна гіпертензія та цукровий діабет типу 2), що посилюють схильність до метаболічних порушень.		

Соціальні: - покращання якості життя хворого; - зменшення ступеня інвалідизації, (%); - повернення до суспільно-корисної праці, (%). **Економічні:** (визначають вплив впровадження нових технологій на сукупні витрати лікувально-діагностичного процесу, якщо це обґрунтовано конкретними розрахунками у гривнях).		

8. Зауваження, пропозиції *)** немає

«16» 03 2016 р.

Особа, відповідальна за впровадження: _____
(посада, підпис, І.П.П.)

*) заповнюється розробником
**) тільки по пропозиціям, які включені до плану впровадження підрозділу закладу-розробника
***) заповнюється організацією, яка впроваджує розробку
****) в акт вдруковуються тільки ті показники, на які впливає впроваджена розробка.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Головний лікар
Ужгородської ОМКЛ
(назва лікувального закладу)
Кирах І.І.
(керівник закладу, в якому проведено впровадження)
«28» 06 2016р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2

2. Установа-розробник, адреса, автори: ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м.Чернівці, Театральна пл., 2. Федів О.І., Сіцінська І.О.

3. Джерело інформації: патент на корисну модель №104305 від 25.01.2016р. Федів О.І., Сіцінська І.О. «Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2»

4. Впроваджено згідно плану впровадження підрозділу закладу-розробника п. **) ВДНЗ "БДМУ"

5. Термін впровадження **) 2016 - 2017р

6. Загальна кількість хворих, яким застосована запропонована розробка **)
65 хворих

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації п. **): Підвищення ранньої діагностики; своєчасне виявлення порушень та підбір ефективного лікування.

Показники **)**	**За даними**	
	Розробників *)	**Впроваджуючої організації ***)**
Клінічні показники: - підвищення рівня ранньої та своєчасної діагностики розвитку артеріальної гіпертензії у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки, (%)	60%	65%
- підвищення рівня ранньої та своєчасної діагностики впливу цукрового діабету типу 2 на розвиток артеріальної гіпертензії та пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, (%);	70%	71%
- зменшення ускладнень та функціональних порушень, (%).	80%	70%
Підвищення точності та глибше розкриття стан пероксидної системи у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2, орієнтація на обгрунтований підбір лікування на основі визначення патологічних станів (виразка лунка та дванадцятипалої кишки, артеріальна гіпертензія та цукровий діабет типу 2), що посилюють схильність до метаболічних порушень.		

Соціальні: - покращання якості життя хворого; - зменшення ступеня інвалідизації, (%); - повернення до суспільно-корисної праці, (%). **Економічні:** (визначають вплив впровадження нових технологій на сукупні витрати лікувально-діагностичного процесу, якщо це обґрунтовано конкретними розрахунками у гривнях).		

8. Зауваження, пропозиції ***) _____

«28» 06 2018 р.

Особа, відповідальна за впровадження: зав. гістолог.-фарколог.лаб. Січка А.С.
(посада, підпис, І.П.П.)

відділення Ургентної хірургії УМКЛ Січка А.С.

*) заповнюється розробником
**) тільки по пропозиціям, які включені до плану впровадження підрозділу закладу-розробника
***) заповнюється організацією, яка впроваджує розробку
****) в акт вдруковуються тільки ті показники, на які впливає впроваджена розробка.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Зав. кафедрою загальної практики (сімейної медицини), фізичної реабілітації та спортивної медицини
професор Міщук В. Г.
«05» 09 2016 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ
у навчальний процес матеріалів наукових досліджень

1. **Назва пропозиції для впровадження**: «Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2».
2. **Установа-розробник, адреса, автори**: Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», 58002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2; автори: Сіцінська Інна Олексіївна – асистент кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, Федів Олександр Іванович професор, д.мед.н., професор кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб.
3. **Джерело інформації:** патент на корисну модель №104814 Федів О.І., Сіцінська І.О. «Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2» // 25.02.2016.
4. **Установа, яка проводить впровадження:** ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет»
5. **Форма впровадження:** Впровадження у навчальний процес під час читання лекцій та проведення практичних занять зі студентами, лікарями-інтернами та лікарями-слухачами зі спеціальності «сімейна медицина», «внутрішні хвороби», «гастроентерологія» при викладенні питань прогнозування перебігу пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки.
6. **Термін впровадження:** 09 2016 р. - 09 2017 р.
7. **Ефективність впровадження:** підвищення рівня знань/вмінь студентів, лікарів-інтернів і лікарів-слухачів зі спеціальності «сімейна медицина», «внутрішні хвороби», «гастроентерологія» при викладенні питань прогнозування перебігу пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки.

Відповідальний за впровадження: асистент Бойчук В. Б.

«05» 09 2016 р.

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
Директор університетської
клініки ДВНЗ ІФНМУ
М. М. Семотюк
керівник установи, в якій проведено впровадження
" 26 " квітня 2016.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2».

2. Установа-розробник, адреса, автори: Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», 58002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2; автори: Сіцінська Інна Олексіївна – асистент кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, Федів Олександр Іванович - професор, д.мед.н., професор кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб.

3. Джерело інформації: патент на корисну модель №104814 Федів О.І., Сіцінська І.О. «Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2» // 25.02.2016.

4. Установа, яка проводить впровадження: клініка ДВНЗ ІФНМУ
ДВНЗ "ДДМУ"

5. Результати використання методу:
Загальна кількість спостережень 65
Позитивні (кількість спостережень) 64
Негативні (кількість спостережень) 1
Невизначені (кількість спостережень) -

6. Термін впровадження: 05 2016р. - 05 2017р.

7. Ефективність впровадження: вчасне виявлення у пацієнтів з пептичною виразкою шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 та вчасне призначення антихелікобактерної терапії з метою сповільнення темпів прогресування пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки.

8. Зауваження, пропозиції: Спосіб оцінки прогнозу перебігу пептичної виразки шлунка у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 пропонується для впровадження в практику спеціалізованих медичних закладів.

Відповідальний за впровадження

Заступник директора з лікувальної роботи Доц. М. І. Яворський

«26» квітня 2016

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Головний лікар
_____
(назва лікувального закладу)
_____
(керівник закладу, в якому проведено впровадження)
«03» 06 2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** « Оцінка ліпідного спектру (ліпоптротеїди високої та низької щільності, коефіцієнт атерогеності) у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2».
2. **Ким запропоновано, адреса виконавців:** Буковинський державний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини; 58001 м. Чернівці, пл. Театральна, 1; Сіцінська Інна Олексіївна.
3. **Джерело інформації:** Сіцінська І.О. Дисліпідемія та реологічні зміни крові у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною *гіпертензією та цукровим діабетом типу 2./ О.І. Федів, І.О. Сіцінська // Буковинський* державний медичний вісник, 2015.
4. **Термін впровадження :** 20__р. – 20__р.
5. **Загальна кількість хворих, яким застосована запропонована розробка:** клінічні обстеження проведено 65 хворим. З них: 15 осіб – практично здорові, 25 осіб хворіють на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки, 25 осіб – з пептичною виразкою шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднаної з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2.
6. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** підвищення оцінки ліпідних властивостей в судинній стінці у хворих на виразку шлунка із артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2 на 75 %.
7. **Зауваження, пропозиції** _____

«07» 06 2015р.

Особа, відповідальна за впровадження: _____
(посада, підпис, І.П.П.)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Головний лікар
КЗ "Рівненський обласний онкологічний диспансер"
(назва лікувального закладу)
(керівник закладу, в якому проведено впровадження)
«14» 03 2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Деякі патогенетичні особливості поєднання CagA і VacA H.Pylori у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2

2. Установа-розробник, адреса, автори: ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м.Чернівці, Театральна пл., 2. Сіцінська І.О.

3. Джерело інформації: Сіцінська І.О. «Деякі патогенетичні особливості поєднання CagA і VacA H.Pylori у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2»/Сіцінська І.О.// Світ біології і медицини.– 2016. – № 2(56). – С. 80 – 82.

4. Впроваджено згідно плану впровадження підрозділу закладу-розробника п. **) ВДНЗ ВДНЗ

5. Термін впровадження **) 14.03.2016 – 14.03.17

6. Загальна кількість хворих, яким застосована запропонована розробка) 120 хворих**

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації п. **): Підвищення ранньої діагностики, своєчасне виявлення порушень та підбір ефективного лікування.

Показники ****)	За даними	
	Розробників*)	Впроваджуючої організації***)
Клінічні показники: - підвищення рівня ранньої та своєчасної діагностики розвитку артеріальної гіпертензії у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки, (%)	58%	63%
- підвищення рівня ранньої та своєчасної діагностики впливу цукрового діабету типу 2 на розвиток артеріальної гіпертензії та пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, (%);	74%	78%
- зменшення ускладнень та функціональних порушень, (%).	38%	45%
Підвищення точності та глибше розкриття стан пероксидної системи у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2, орієнтація на обґрунтований підбір лікування на основі визначення патологічних станів (виразка лунка та дванадцятипалої кишки, артеріальна гіпертензія та цукровий діабет типу 2), що посилюють схильність до метаболічних порушень.		
Соціальні:		

- покращання якості життя хворого; - зменшення ступеня інвалідизації, (%); - повернення до суспільно-корисної праці, (%). **Економічні:** (визначають вплив впровадження нових технологій на сукупні витрати лікувально-діагностичного процесу, якщо це обґрунтовано конкретними розрахунками у гривнях).		

8. Зауваження, пропозиції ***) —

«14» 03 2016 р.

Особа, відповідальна за впровадження: Шитий Гуменовська
(посада, підпис, І.П.П.)

*) заповнюється розробником
**) тільки по пропозиціям, які включені до плану впровадження підрозділу закладу-розробника
***) заповнюється організацією, яка впроваджує розробку
****) в акт вдруковуються тільки ті показники, на які впливає впроваджена розробка.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор з науково-педагогічної роботи ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського», професор

_____ А. Г. Шульгай

«12» ____12____ 2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів дисертаційної роботи у навчальний процес

Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2

Установа-розробник (найменування; адреса): ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», кафедра внутрішньої медицини та інфекційних хвороб; вул. Театральна площа 2, м. Чернівці, Україна, 32000

Автор розробки: Сіцінська Інна Олексіївна, аспірант кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб

Джерело інформації: патент на корисну модель №104305 від 25.01.2016р. Федів О.І., Сіцінська І.О. «Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2»

Установа, в якій проведено впровадження (найменування; адреса): ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», кафедра внутрішньої медицини та інфекційних хвороб; вул. Театральна площа 2, м. Чернівці, Україна, 32000
Дата початку впровадження: 19.09.2016 р.

Форма впровадження та її результат: результати досліджень впроваджено у навчальний процес (лекційний курс, практичні та семінарські заняття для студентів 4-6 курсів) при викладанні розділу «Хвороби гастроентерологічного та ендокринологічного профілю», що дозволило розширити відомості про патогенез, діагностику, прогнозування та лікування пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2

Зауваження та пропозиції: пропонується подальше широке впровадження і використання результатів дослідження Сіцінської І.О. в навчальному процесі кафедр терапевтичного профілю медичних навчальних закладів.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2,
доктор медичних наук, професор С. І. Сміян

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Головний лікар
Кам'янець-Подільська міська
(назва лікувального закладу)
поліклініка
(керівник закладу, в якому проведено впровадження)
Гвігуть «13» грудня 2016р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2

2. Установа-розробник, адреса, автори: ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м.Чернівці, Театральна пл., 2. Федів О.І., Сіцінська І.О.

3. Джерело інформації: патент на корисну модель №104305 від 25.01.2016р. Федів О.І., Сіцінська І.О. «Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2»

4. Впроваджено згідно плану впровадження підрозділу закладу-розробника п. **) Кам'янець-Подільської МПК

5. Термін впровадження **) 2016 – 2017

6. Загальна кількість хворих, яким застосована запропонована розробка)**

65 хворих

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації п. **): Підвищення ранньої діагностики; своєчасне виявлення порушень та підбір ефективного лікування.

Показники**)**	**За даними**	
	Розробників*)	**Впроваджуючої організації***)**
Клінічні показники:		
- підвищення рівня ранньої та своєчасної діагностики розвитку артеріальної гіпертензії у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки, (%)	60%	65%
- підвищення рівня ранньої та своєчасної діагностики впливу цукрового діабету типу 2 на розвиток артеріальної гіпертензії та пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, (%);	70%	44%
- зменшення ускладнень та функціональних порушень, (%).	80%	84%
Підвищення точності та глибше розкриття стан пероксидної системи у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2, орієнтація на обгрунтований підбір лікування на основі визначення патологічних станів (виразка лунка та дванадцятипалої кишки, артеріальна гіпертензія та цукровий діабет типу 2), що посилюють схильність до метаболічних порушень.		

Соціальні: - покращання якості життя хворого; - зменшення ступеня інвалідизації, (%); - повернення до суспільно-корисної праці, (%). **Економічні:** (визначають вплив впровадження нових технологій на сукупні витрати лікувально-діагностичного процесу, якщо це обгрунтовано конкретними розрахунками у гривнях).		

8. Зауваження, пропозиції *)** _____

_____

«13» грудня 2016 р.

Особа, відповідальна за впровадження: гол. лікар Довгун Борис Станіславович
(посада, підпис, І.П.П.)

*) заповнюється розробником
**) тільки по пропозиціям, які включені до плану впровадження підрозділу закладу-розробника
***) заповнюється організацією, яка впроваджує розробку
****) в акт вдруковуються тільки ті показники, на які впливає впроваджена розробка.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Зав. кафедрою загальної практики (сімейної медицини), фізичної реабілітації та спортивної медицини
професор Міщук В. Г.
«05» 09 2016 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ
у навчальний процес матеріалів наукових досліджень

1. **Назва пропозиції для впровадження**: «Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2».
2. **Установа-розробник, адреса, автори**: Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», 58002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2; автори: Сіцінська Інна Олексіївна – асистент кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, Федів Олександр Іванович професор, д.мед.н., професор кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб.
3. **Джерело інформації:** патент на корисну модель №104814 Федів О.І., Сіцінська І.О. «Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2» // 25.02.2016.
4. **Установа, яка проводить впровадження:** ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет»
5. **Форма впровадження:** Впровадження у навчальний процес під час читання лекцій та проведення практичних занять зі студентами, лікарями-інтернами та лікарями-слухачами зі спеціальності «сімейна медицина», «внутрішні хвороби», «гастроентерологія» при викладенні питань прогнозування перебігу пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки.
6. **Термін впровадження:** 09 2016 р. - 09 2017 р.
7. **Ефективність впровадження:** підвищення рівня знань/вмінь студентів, лікарів-інтернів і лікарів-слухачів зі спеціальності «сімейна медицина», «внутрішні хвороби», «гастроентерологія» при викладенні питань прогнозування перебігу пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки.

Відповідальний за впровадження: асистент Бойчук В. Б.

«05» 09 2016 р.

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
Директор університетської
клініки ДВНЗ ІФНМУ
М. М. Семотюк
керівник установи, в якій проведено впровадження
" 26 " квітня 2016.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2».

2. Установа-розробник, адреса, автори: Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», 58002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2; автори: Сіцінська Інна Олексіївна – асистент кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, Федів Олександр Іванович - професор, д.мед.н., професор кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб.

3. Джерело інформації: патент на корисну модель №104814 Федів О.І., Сіцінська І.О. «Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2» // 25.02.2016.

4. Установа, яка проводить впровадження: клініка ДВНЗ ІФНМУ
ДВНЗ "ДДМУ"

5. Результати використання методу:
Загальна кількість спостережень 65
Позитивні (кількість спостережень) 64
Негативні (кількість спостережень) 1
Невизначені (кількість спостережень) -

6. Термін впровадження: 05 2016р. - 05 2017р.

7. Ефективність впровадження: вчасне виявлення у пацієнтів з пептичною виразкою шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 та вчасне призначення антихелікобактерної терапії з метою сповільнення темпів прогресування пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки.

8. Зауваження, пропозиції: Спосіб оцінки прогнозу перебігу пептичної виразки шлунка у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 пропонується для впровадження в практику спеціалізованих медичних закладів.

Відповідальний за впровадження

Заступник директора з лікувальної роботи Доц. М. І. Яворський

«26» квітня 2016

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Головний лікар
_____
(назва лікувального закладу)
_____
(керівник закладу, в якому проведено впровадження)
«03» 06 2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** « Оцінка ліпідного спектру (ліпоптротеїди високої та низької щільності, коефіцієнт атерогеності) у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2».
2. **Ким запропоновано, адреса виконавців:** Буковинський державний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини; 58001 м. Чернівці, пл. Театральна, 1; Сіцінська Інна Олексіївна.
3. **Джерело інформації:** Сіцінська І.О. Дисліпідемія та реологічні зміни крові у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною *гіпертензією та цукровим діабетом типу 2./ О.І. Федів, І.О. Сіцінська // Буковинський* державний медичний вісник, 2015.
4. **Термін впровадження :** 20__р. – 20__р.
5. **Загальна кількість хворих, яким застосована запропонована розробка:** клінічні обстеження проведено 65 хворим. З них: 15 осіб – практично здорові, 25 осіб хворіють на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки, 25 осіб – з пептичною виразкою шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднаної з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2.
6. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** підвищення оцінки ліпідних властивостей в судинній стінці у хворих на виразку шлунка із артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2 на 75 %.
7. **Зауваження, пропозиції** _____

«07» 06 2015р.

Особа, відповідальна за впровадження: _____
(посада, підпис, І.П.П.)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор з науково-педагогічної роботи ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського», професор

_____ А. Г. Шульгай

«12» ____12____ 2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів дисертаційної роботи у навчальний процес

Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2

Установа-розробник (найменування; адреса): ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», кафедра внутрішньої медицини та інфекційних хвороб; вул. Театральна площа 2, м. Чернівці, Україна, 32000

Автор розробки: Сіцінська Інна Олексіївна, аспірант кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб

Джерело інформації: патент на корисну модель №104305 від 25.01.2016р. Федів О.І., Сіцінська І.О. «Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2»

Установа, в якій проведено впровадження (найменування; адреса): ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», кафедра внутрішньої медицини та інфекційних хвороб; вул. Театральна площа 2, м. Чернівці, Україна, 32000
Дата початку впровадження: 19.09.2016 р.

Форма впровадження та її результат: результати досліджень впроваджено у навчальний процес (лекційний курс, практичні та семінарські заняття для студентів 4-6 курсів) при викладанні розділу «Хвороби гастроентерологічного та ендокринологічного профілю», що дозволило розширити відомості про патогенез, діагностику, прогнозування та лікування пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2

Зауваження та пропозиції: пропонується подальше широке впровадження і використання результатів дослідження Сіцінської І.О. в навчальному процесі кафедр терапевтичного профілю медичних навчальних закладів.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2,
доктор медичних наук, професор С. І. Сміян

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Головний лікар
Кам'янець-Подільська міська
(назва лікувального закладу)
поліклініка
(керівник закладу, в якому проведено впровадження)
«13» грудня 2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2

2. Установа-розробник, адреса, автори: ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м.Чернівці, Театральна пл., 2. Федів О.І., Сіцінська І.О.

3. Джерело інформації: патент на корисну модель №104305 від 25.01.2016р. Федів О.І., Сіцінська І.О. «Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2»

4. Впроваджено згідно плану впровадження підрозділу закладу-розробника п. **) Кам'янець-Подільської МПК

5. Термін впровадження **) 2016 – 2019

6. Загальна кількість хворих, яким застосована запропонована розробка)**

65 хворих

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації п. **): Підвищення ранньої діагностики; своєчасне виявлення порушень та підбір ефективного лікування.

Показники**)**	**За даними**	
	Розробників*)	**Впроваджуючої організації***)**
Клінічні показники: - підвищення рівня ранньої та своєчасної діагностики розвитку артеріальної гіпертензії у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки, (%)	60%	65 %
- підвищення рівня ранньої та своєчасної діагностики впливу цукрового діабету типу 2 на розвиток артеріальної гіпертензії та пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, (%);	70%	44 %
- зменшення ускладнень та функціональних порушень, (%).	80%	84 %
Підвищення точності та глибше розкриття стан пероксидної системи у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2, орієнтація на обгрунтований підбір лікування на основі визначення патологічних станів (виразка лунка та дванадцятипалої кишки, артеріальна гіпертензія та цукровий діабет типу 2), що посилюють схильність до метаболічних порушень.		

Соціальні: - покращання якості життя хворого; - зменшення ступеня інвалідизації, (%); - повернення до суспільно-корисної праці, (%). **Економічні:** (визначають вплив впровадження нових технологій на сукупні витрати лікувально-діагностичного процесу, якщо це обгрунтовано конкретними розрахунками у гривнях).		

8. Зауваження, пропозиції *)** _____

_____

«13» грудня 2016 р.

Особа, відповідальна за впровадження: гол. лікар Довгун Борис Станіславович
(посада, підпис, І.П.П.)

*) заповнюється розробником
**) тільки по пропозиціям, які включені до плану впровадження підрозділу закладу-розробника
***) заповнюється організацією, яка впроваджує розробку
****) в акт вдруковуються тільки ті показники, на які впливає впроваджена розробка.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Головний лікар
КЗ "Чернівецької обласної
лікарні" головний лікар
Максимець О. Ю.
(керівник закладу, в якому проведено впровадження)
«14» 03 2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Спосіб лікування пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2, із урахуванням штамів H.pylori».

2. Ким запропоновано, адреса виконавців: ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», кафедра внутрішньої медицини та інфекційних хвороб; 58001 м. Чернівці, пл. Театральна, 2; Сіцінська Інна Олексіївна, Федів Олександр Іванович.

3. Джерело інформації: Патент на корисну модель №115286u МПК (2017.1) A61K 35/66(2015.1) A61K 31/00(2006.1) A61P 1/04 (2006.01) A61P 31/00 , Сіцінська І.О., Федів О.І. «Спосіб лікування пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2, із урахуванням штамів H.pylori»

4.Термін впровадження : 2016 р. – 2017 р.

5.Загальна кількість хворих, яким застосована запропонована розробка: клінічні обстеження проведено 65 хворим. З них: 15 осіб – практично здорові, 25 осіб хворіють на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки, 25 осіб – з пептичною виразкою шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднаної з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2.

6. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: підвищення ефективності діагностики деструкцій структурних елементів слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки у хворих на виразку шлунка із артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2 на 75 %.

7.Зауваження, пропозиції —

«14» 03 2016 р.

Особа, відповідальна за впровадження: Щегловська Т.Д.
(посада, підпис, І.П.П.)

ф«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Головний лікар
Львів
(назва регіонального закладу)
(керівник закладу, в якому проведено впровадження)
«__» 20__ р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження**: Оцінка порушення ліпідного обміну у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2

2. **Установа-розробник, адреса, автори:** ДВНЗ «Буковинський державний медичний університет», м.Чернівці, Театральна пл., 2. Федів О.І., Сіцінська І.О.

3. **Джерело інформації:** стаття: «Дисліпідемія та реологічні зміни крові у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу»/Федів О.І., Сіцінська І.О.//Буковинський державний медичний вісник, №3(1), 2015- С. 192 - 194.

4. **Впроваджено згідно плану впровадження підрозділу закладу-розробника п. **)** ДВНЗ "БДМУ"

5. **Термін впровадження **)** 2016 – 2017

6. **Загальна кількість хворих, яким застосована запропонована розробка**)** 65 хворих

7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації п. **):** Підвищення ранньої діагностики; своєчасне виявлення порушень та підбір ефективного лікування.

Показники**)**	**За даними**	
	Розробників*)	**Впроваджуючої організації***)**
Клінічні показники: - підвищення рівня ранньої та своєчасної діагностики розвитку артеріальної гіпертензії у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки, (%)	75%	76
- підвищення рівня ранньої та своєчасної діагностики впливу цукрового діабету типу 2 на розвиток артеріальної гіпертензії та пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, (%);	60%	65
- зменшення ускладнень та функціональних порушень, (%).	80%	82
Підвищення точності та глибше розкриття зміни рівня ліпідного обміну у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2, орієнтація на обгрунтований підбір лікування на основі визначення патологічних станів (виразка лунка та дванадцятипалої кишки,		

артеріальна гіпертензія та цукровий діабет типу 2), що посилюють схильність до метаболічних порушень. **Соціальні:** - покращання якості життя хворого; - зменшення ступеня інвалідизації, (%); - повернення до суспільно-корисної праці, (%). **Економічні:** (визначають вплив впровадження нових технологій на сукупні витрати лікувально-діагностичного процесу, якщо це обгрунтовано конкретними розрахунками у гривнях).		

8. **Зауваження, пропозиції** ***) —

«21» 06 2017 р.

Особа, відповідальна за впровадження: зав. ендокринол. відд. (посада, підпис, І.П.П.)

*) заповнюється розробником
**) тільки по пропозиціям, які включені до плану впровадження підрозділу закладу-розробника
***) заповнюється організацією, яка впроваджує розробку
****) в акт вдруковуються тільки ті показники, на які впливає впроваджена розробка.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Головний лікар
КЗ "Буковинська"
(назва лікувального закладу)
(керівник закладу, в якому проведено впровадження)
«03» 06 2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** « Оцінка ліпідного спектру (ліпоптротеїди високої та низької щільності, коефіцієнт атерогеності) у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2».
2. **Ким запропоновано, адреса виконавців:** Буковинський державний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини; 58001 м. Чернівці, пл. Театральна, 1; Сіцінська Інна Олексіївна.
3. **Джерело інформації:** Сіцінська І.О. Дисліпідемія та реологічні зміни крові у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднані з артеріальною *гіпертензією та цукровим діабетом типу 2./ О.І. Федів, І.О. Сіцінська // Буковинський* державний медичний вісник, 2015.
4. **Термін впровадження :** 20__р. – 20__р.
5. **Загальна кількість хворих, яким застосована запропонована розробка:** клінічні обстеження проведено 65 хворим. З них: 15 осіб – практично здорові, 25 осіб хворіють на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки, 25 осіб – з пептичною виразкою шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднаної з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2.
6. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** підвищення оцінки ліпідних властивостей в судинній стінці у хворих на виразку шлунка із артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2 на 75 %.
7. **Зауваження, пропозиції** немає

«03»_____06_____2015р.

Особа, відповідальна за впровадження: _____
(посада, підпис, І.П.П.)

П О С В І Д Ч Е Н Н Я

НА РАЦІОНАЛІЗАТОРСЬКУ ПРОПОЗИЦІЮ

№ 83/16 31.08.2016р.
дата подачі

Відповідно до п. 35 Тимчасового положення про правову охорону об'єктів промислової власності та раціоналізаторських пропозицій в Україні, затвердженого Указом Президента України від 18 вересня 1992 року № 479/92 це посвідчення видане

Сіцінська І.О., Федів О.І.
прізвище, ім'я, по батькові

на пропозицію, яка подана Вищому державному навчальному закладу України «Буковинський державний медичний університет»
назва підприємства, установи, організації

і визнана раціоналізаторською під назвою

Корекція рівноваги оксидантно- та антиоксидантної системам організму на у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 з урахуванням штамів інфекції H. pylori (CagA+VacA+)

М.П.

Ректор
Вищого державного
навчального закладу України
«Буковинський державний
медичний університет»
Т.М. Бойчук

П О С В І Д Ч Е Н Н Я

НА РАЦІОНАЛІЗАТОРСЬКУ ПРОПОЗИЦІЮ

№ 84/16 31.08.2016 р.
дата подачі

Відповідно до п. 35 Тимчасового положення про правову охорону об'єктів промислової власності та раціоналізаторських пропозицій в Україні, затвердженого Указом Президента України від 18 вересня 1992 року № 479/92 це посвідчення видане

Сіцінська І.О., Федів О.І.
прізвище, ім'я, по батькові

на пропозицію, яка подана Вищому державному навчальному закладу України «Буковинський державний медичний університет»
назва підприємства, установи, організації

і визнана раціоналізаторською під назвою

Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2

М.П. 02010971 2016

Ректор
Вищого державного
навчального закладу України
«Буковинський державний
медичний університет»
Т.М. Бойчук

П О С В І Д Ч Е Н Н Я

НА РАЦІОНАЛІЗАТОРСЬКУ ПРОПОЗИЦІЮ

№ 85/16 31.08.2016 р.
дата подачі

Відповідно до п. 35 Тимчасового положення про правову охорону об'єктів промислової власності та раціоналізаторських пропозицій в Україні, затвердженого Указом Президента України від 18 вересня 1992 року № 479/92 це посвідчення видане

Сіцінська І.О., Федів О.І.
прізвище, ім'я, по батькові

на пропозицію, яка подана Вищому державному навчальному закладу України «Буковинський державний медичний університет»
назва підприємства, установи, організації

і визнана раціоналізаторською під назвою

Корекція рівноваги оксидантно- та антиоксидантної системам організму на у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 з урахуванням штамів інфекції H. pylori (CagA+VacA-/CagA-VacA+)

М.П. 02010971 201 р.

Ректор
Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»
Т.М. Бойчук

П О С В І Д Ч Е Н Н Я

НА РАЦІОНАЛІЗАТОРСЬКУ ПРОПОЗИЦІЮ

№ 99/16 16.09.2016р.
дата подачі

Відповідно до п. 35 Тимчасового положення про правову охорону об'єктів промислової власності та раціоналізаторських пропозицій в Україні, затвердженого Указом Президента України від 18 вересня 1992 року № 479/92 це посвідчення видане

Сіцінська І.О., Федів О.І.
прізвище, ім'я, по батькові

на пропозицію, яка подана Вищому державному навчальному закладу України «Буковинський державний медичний університет»
назва підприємства, установи, організації

і визнана раціоналізаторською під назвою Удосконалення діагностики дисфункції ендотелію у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2

М.П. 02010971 201 р.

Ректор
Вищого державного
навчального закладу України
«Буковинський державний
медичний університет»
Т.М. Бойчук

П О С В І Д Ч Е Н Н Я

НА РАЦІОНАЛІЗАТОРСЬКУ ПРОПОЗИЦІЮ

№ 98/16 16.09.2016 р.
дата подачі

Відповідно до п. 35 Тимчасового положення про правову охорону об'єктів промислової власності та раціоналізаторських пропозицій в Україні, затвердженого Указом Президента України від 18 вересня 1992 року № 479/92 це посвідчення видане

Сіцінська І.О., Федів О.І.
прізвище, ім'я, по батькові

на пропозицію, яка подана Вищому державному навчальному закладу України «Буковинський державний медичний університет»
назва підприємства, установи, організації

і визнана раціоналізаторською під назвою

Спосіб лікування хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки з урахуванням штамів Helicobacter pylory

М.П.

«__» 201__ р.

Ректор
Вищого державного
навчального закладу України
«Буковинський державний
медичний університет»
Т.М. Бойчук

П О С В І Д Ч Е Н Н Я

НА РАЦІОНАЛІЗАТОРСЬКУ ПРОПОЗИЦІЮ

№ 100/16 16.09.2016р.
дата подачі

Відповідно до п. 35 Тимчасового положення про правову охорону об'єктів промислової власності та раціоналізаторських пропозицій в Україні, затвердженого Указом Президента України від 18 вересня 1992 року № 479/92 це посвідчення видане

Сіцінська І.О., Федів О.І.
прізвище, ім'я, по батькові

на пропозицію, яка подана Вищому державному навчальному закладу України «Буковинський державний медичний університет»
назва підприємства, установи, організації

і визнана раціоналізаторською під назвою

Спосіб лікування хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2

М.П. 02010871 2016 р.

Ректор
Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»
Т.М. Бойчук

УКРАЇНА

ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

№ 115286

СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ПЕПТИЧНОЇ ВИРАЗКИ ШЛУНКА ТА ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ У ПОЄДНАННІ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ І ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2, ІЗ УРАХУВАННЯМ ШТАМІВ H. PYLORI

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі **10.04.2017.**

В.о. Голови Державної служби
інтелектуальної власності України А.А.Малиш

Державна служба інтелектуальної власності України
Ідентифікаційний код 37552556
№1

УКРАЇНА

ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

№ 104305

СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА ПЕПТИЧНУ ВИРАЗКУ ШЛУНКА ТА ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ У ПОЄДНАННІ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ І ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі **25.01.2016.**

Голова Державної служби
інтелектуальної власності України А.Г. Жарінова

Державна служба інтелектуальної власності України
Ідентифікаційний код 37552556
№1

УКРАЇНА

ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

№ 104814

СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА ПЕПТИЧНУ ВИРАЗКУ ШЛУНКА ТА ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ У ПОЄДНАННІ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ І ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі **25.02.2016.**

В.о. Голови Державної служби
інтелектуальної власності України А.А.Малиш

Державна служба інтелектуальної власності України
Ідентифікаційний код 37552556
№1