

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
«УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»

СІЦІНСЬКА ІННА ОЛЕКСІЇВНА

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

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ЛІКУВАННЯ
ПЕПТИЧНОЇ ВИРАЗКИ ШЛУНКА І ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ У
ПОСДНАННІ З АРТЕРІАЛЬНОЮ
ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ**

14.01.02 – внутрішні хвороби

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Ужгород – 2017

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Вищому державному навчальному закладі України «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України. м. Чернівці.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор **Федів Олександр Іванович**, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України, завідувач кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор **Сірчак Єлизавета Степанівна** ДВНЗ «Ужгородський національний університет» МОН України, професор кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету

доктор медичних наук, професор **Склярів Євген Якович**, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького МОЗ України, завідувач кафедри терапії №1 та медичної діагностики факультету післядипломної освіти

Захист відбудеться «5» грудня 2017 року о 11⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 61.051.06 при ДВНЗ «Ужгородський національний університет» МОН України (88000, м. Ужгород, вул. Собранецька, 148)

З дисертацією можна ознайомитись у науковій бібліотеці ДВНЗ «Ужгородський національний університет» МОН України (88000, м. Ужгород, вул. Університетська, 14)

Автореферат розісланий «27» жовтня 2017 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 61.051.06,
кандидат медичних наук, доцент

С.В. Фейса

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Пептична виразка (ПВ) шлунка (Ш) 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 (Н.В. Харченко, О.Я. Бабак, 2017; Y. Matsuo., 2017).

На теперішній час основною причиною виникнення ПВ вважається інфікування слизової оболонки (СО) шлунка та ДПК *Helicobacter pylori* (HP) (І.П. Катеренчук, 2011; Г.Д. Фадеєнко, 2015), підвищену вірулентність якого детермінують гени *cagA*, *vacA*, *babA*, *iceA* (О.В. Костюк, 2012; С.Р. Vaudron, 2013; D.R. Bridge, D.S. Merrell, 2013; M.R. Kim et al., 2014). Наявність асоціації між інфікованістю токсигенними (*CagA+*/*VacA+*) штамами HP, тяжкістю перебігу хронічної гастродуоденальної патології та підвищенням серцево-судинного ризику (Т.Є. Козирєва, О.В. Колеснікова, 2016; І.Г. Палій, С.В. Заїка, 2015; С.М. Ткач та ін., 2015) зумовила дослідження механізмів впливу цієї інфекції на перебіг атеросклерозу, артеріальної гіпертензії (АГ), ішемічної хвороби серця (І.Е. Кушнір та ін., 2015; N. Figura et al., 2014).

Ризик інфікування HP зростає при цукровому діабеті типу 2 (ЦД 2), 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 ЦД2 (Є.С. Сірчак, С.В. Пацкун, 2017).

HP-асоційована ПВШ та ДПК часто супроводжується порушеннями кількісного та якісного складу мікрофлори кишечника (Y.J. Yang, B.S. Sheu, 2016), які, у свою чергу, відіграють певну роль у розвитку ожиріння, цукрового діабету (М.А. Машкова, Т.В. Мохорт, 2016), артеріальної гіпертензії (Е.В. Пастухова, 2016), дисліпідемії та атеросклерозу (Н.В. Харченко, Є.Я. Склярів та ін., 2015).

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 (Н.В. Харченко, О.Я. Бабак, 2017). Важливим є також вивчення впливу протигелікобактерної терапії на нормальну мікрофлору кишечника. 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 (D. Boltin et al., 2016; M. Pan, 2016; Ю.М. Степанов, І.Я. Будзак, 2017).

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 (F. Hendijani et al., 2017; A. Kachuei et al., 2016; K. Sharafedtinov et al., 2013).

Зважаючи на зазначене вище, дослідження впливу токсигенних штамів HP-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» «Генетичні, метаболічні аспекти, запалення, дисфункція ендотелію та лікування при поєднаній патології внутрішніх органів» (номер держреєстрації 0112U003546). Здобувач є виконавцем фрагменту цієї роботи.

Мета дослідження. Підвищити ефективність лікування хворих на пептичну виразку шлунка і дванадцятипалої кишки, асоційовану з токсигенними штамми *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+*) штамми *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 штамми *Helicobacter pylori*, у поєднанні з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2.

Об'єкт дослідження: ПВ шлунка та ДПК у поєднанні з АГ і ЦД 2.

Предмет дослідження: особливості клінічного перебігу, генотипи *Helicobacter pylori*, гістологічні та гістохімічні особливості СОШ та СОДПК, 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, посиленням 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 НР-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 НР, покращанням морфологічної картини СОШ та СОДПК.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані результати дослідження обґрунтовують необхідність визначення генів *cagA*, *vacA* НР з метою покращення прогнозування перебігу та визначення тактики лікування ПВШ та ДПК за її поєднання з АГ та ЦД 2.

Розроблено способи діагностики ПВШ та ДПК у поєднанні з АГ та ЦД 2, які дають змогу виявити вплив токсигенних (*cagA+*, *vacA+*) штамів НР на функціональний стан ендотелію, стан системи гемостазу, цитокіновий профіль сироватки крові, ліпідний спектр крові, оксидантно-протиоксидантний гомеостаз (Пат. 104814 Україна, МПК (2016.01) А61В 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 поєднанні 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 поєднанні 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 СОШ і СОДПК, зменшує частоту виникнення рецидивів захворювання (Пат. №115286 Україна, МПК (2017.1), А61К 35/66 (2015.1), А61К31/00 (2006.1), А61І1/04 (2006.01), А61Р 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 обговорювались 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 статті 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.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У першому розділі «Пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2: патогенетичні особливості та лікування (огляд літератури)» проведено системний огляд наукової літератури за темою дослідження. Важливим чинником розвитку ПВШ та ДПК є дія токсигенних штамів НР, які можуть певною мірою впливати на вуглеводний та ліпідний обміни, спричинюючи розвиток АГ і ЦД2 (М.М. Місяченко, 2013). Вплив токсинів VacA та CagA НР призводить до порушення функції Т- і В- клітинної імунної відповіді, адгезії макрофагів, гранулоцитів та ендотеліальних клітин (А. Zullo, 2013). Впливаючи на процеси системного запалення через активацію пероксидного окиснення ліпідів, розвиток метаболічної інтоксикації (N. Figura et al., 2016), ендотеліальної дисфункції,

порушення системи гемостазу (В.А. Исаков, 2011), *saсA*-позитивні штами НР, ймовірно, можуть призводити до розвитку атеросклерозу і АГ (С.С. Chang et al., 2016), а також, не виключено, і ЦД (R. Rodrigo et al., 2011). Дія НР, що пригнічує синтез і вивільнення соматостатину з D-клітин шлунка, спричиняє підсилення синтезу та виділення гастрину (В. Qu et al., 2015) і супроводжується зменшенням антральної щільності D-клітин (D.N. Sgouras et al., 2015). У поєднанні із підвищеною кислотністю у ДПК збільшується секреція секретину ПЗ, стимулюється секреція інсуліну, що спричиняє розвиток ліпідного дисбалансу, стимуляцію прозапальних цитокінів, порушення оксидантно–антиоксидантної системи, підвищуючи ризик розвитку АГ та ЦД2 (D.N. Sgouras et al., 2015). Досліджено і патогенетичний зв'язок НР із макроангіопатією, нейропатією та мікроальбумінурією, який пояснюється імуніоопосередкованим ураженням ендотелію, вираженою системною запальною відповіддю на інфекцію та є початковим етапом розвитку ЦД (W.D. Chey et al., 2017).

У зв'язку із високою резистентністю штамів НР є обґрунтованим (Н.М. Noh et al., 2016) призначення пробіотика у комбінації з різними схемами ерадикаційної терапії з урахуванням наявності генів *saсA*, *vacA* інфекції НР (W.D. Chey et al., 2017), що дозволить підвищити ефективність лікувальної тактики. Використання пробіотичних штамів (*Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*) призводить до зниження адгезії НР до епітеліоцитів шляхом пригнічення її росту та інактивації рецепторів NFκB до інфекції.

У другому розділі «Матеріал та методи дослідження» висвітлено дизайн дослідження, яке включало 4 етапи. Метою першого етапу було вивчити поширеність токсигенних (*saсA*+, *vacA*+) штамів НР, 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 ХНАГ, асоційований з НР, без ознак АГ та ЦД2, група II – 11 хворих на ХНАГ, асоційований з НР, 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, ПВШ та ДПК проводили фіброгастродуоденоскопію за допомогою апарата «GIF Q-40» компанії «Olympus» (Японія) з прицільною біопсією. 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 уреазним дихальним тестом із використанням тест-системи «Хелік» з індикаторними трубками («АМА», Росія). Для ПЛР використовували біоптати СО з антрального відділу шлунка. Гени *saсA* і *vacA* НР у біоптатах визначали за допомогою наборів реагентів «Хелікопол» (“Літех”, Росія).

Визначення стадії та ступеня артеріальної гіпертензії (АГ) проведене згідно з критеріями, рекомендованими у 2013 році Європейським товариством гіпертензії (ESH) / Європейським товариством кардіологів (ESC). Діагноз ЦД2 встановлювали за стандартами ВООЗ 2006/2011.

Рівень глікемії досліджували глюкозооксидазним методом із використанням

стандартних наборів реактивів виробництва НПП "Філісит 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".

Другий етап полягав у дослідженні гістологічних та гістохімічних змін СОШ та СОДПК під впливом токсигенних (*sagA+*, *vacA+*) штамів НР у пацієнтів груп III і IV. Для цього отримані біоптати досліджували за допомогою забарвлення гематоксилином та еозином (для описової характеристики мікроскопічних змін), азур-ІІ-еозином (для визначення НР – подібних мікроорганізмів та для діагностики апоптотичних тілець), PAS-реакції (для оцінки слизопродукуючих властивостей різних епітеліальних клітин СОШ) (F. Venerucci, 2016), проводили гістохімічну методу визначення ОМБ (І.С. Давиденко, 2013). Морфометрію СОШ та ДПК проводили за допомогою програми ImageJ (T. Ferreira, 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 *sagA*-/*vacA*- генотип НР.

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

При цьому шляхом проведення імуноферментного аналізу на аналізаторі RT-2100 С («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) (Ю.А. Владимиров, А.І. Арчаков, 1972); вміст глутатіону відновленого (ГВ) (І.Ф. Мещишен, І.В. Петрова, 1983), активності глутатіонпероксидази (ГП) (І.Ф. Мещишен, 1982), глутатіон-S-трансферази (ГТ) (І.Ф. Мещишен, 1987) у крові. Активність зазначених 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 тромбoplastиновий час (АПТЧ), активність антитромбіну III (АТIII). 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). Досліджували також індекс деформабельності еритроцитів (ІДЕ) та відносну в'язкість еритроцитарної суспензії (ВВЕС) (З.Д. Федорова та ін., 1989).

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, Польща).

На четвертому етапі дослідження залучено 60 хворих на ПВ шлунка та ДПК, асоційовану з токсигенними (сagA+, 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 мг 2 р/д + тинідазол 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 «порятунку») – 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*) по 1 саше 2 рази на день впродовж 1 міс – 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 НР у фекаліях «СІТО TEST Н. pylori Ag» виробництва «Pharmasco» (Україна).

Статистичний аналіз проводили з використанням програми SPSS Statistics 17 Multilanguage. 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 коефіцієнтом Стьюдента (t). За вірогідну приймали різницю при $p < 0,05$.

У третьому розділі «Поширеність генів *cagA* і *vacA* *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» відображено результати власних досліджень.

За результатами обстеження виявлено, що при ХНАГ, асоційованому з НР, наявність генотипу *cagA+vacA+* НР діагностовано у 23,08% хворих, генотипу *cagA+vacA-* НР - у 30,77% хворих, генотипу *cagA-vacA+* НР – у 46,15% хворих (за відсутності АГ та ЦД2); у 63,64%, 9,09%, 27,27% хворих відповідно (за наявності АГ та ЦД2). При ПВ шлунка та ДПК зазначені показники склали 51,51% та 55%, 12,12% та 5%, 27,28% та 30% відповідно (за відсутності АГ та ЦД2), 33,33% та 32,14%, 15,39% та 10,72%, 38,46% та 50% відповідно (за наявності АГ та ЦД2).

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

При наявності генів *cagA+* та *vacA+* у хворих на ПВ шлунка та ДПК, поєднану з АГ і ЦД2, знижується якість життя на фоні підвищення болю, емоційної напруженості та зниження стійкості загального стану.

У четвертому розділі «Гістологічні та гістохімічні особливості слизової оболонки при пептичній виразці шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2» відображені морфологічні зміни СОШ та ДПК у хворих на ПВШ та ДПК у поєднанні з АГ і ЦД2.

За результатами оцінки окислювальної модифікації білків найсуттєвіші показники виявлені у СОШ при ПВ за генотипу *cagA+vacA+*, де коефіцієнт R/V у цитоплазмі ендотеліоцитів становив $(1,22 \pm 0,024)$, у цитоплазмі покривного епітелію – $(1,16 \pm 0,021)$, у цитоплазмі слизистих клітин – $(1,24 \pm 0,031)$. За поєднання ПВШ та ДПК із АГ і ЦД2 та наявності генів *cagA+* та *vacA+* НР коефіцієнт R/V в ендотеліоцитах кровоносних судин СОШ у середньому стає ще більшим, тоді, коли цей коефіцієнт мало змінюється у хворих на ПВШ за наявності генотипів *cagA+vacA-* або *cagA-vacA+*. У СОДПК спостерігається дещо інша картина, зокрема, при ПВ ДПК у поєднанні з АГ і ЦД2 за генотипу *cagA+vacA+* відмічається зростання коефіцієнту R/V у цитоплазмі ендотеліоцитів $(1,29 \pm 0,018)$, ентероцитів $(1,18 \pm 0,020)$, у порівнянні з групою хворих з генотипами *cagA+vacA-* або *cagA-vacA+*, в якій коефіцієнт R/V майже не змінився. При оцінці морфологічного стану СОШ та ДПК у хворих на ПВШ та ДПК у поєднанні з АГ і ЦД2 з урахуванням токсигенності (*cagA+vacA+*) штамів НР суттєвих змін у стані ендотелію СОШ та СОДПК не виявлено (дещо зменшувався об'єм ядер ендотелію - до $(24,1 \pm 1,2)$ та $(24,1 \pm 1,2)$ відповідно та збільшувався коефіцієнт варіації розподілу ядерного хроматину в ядрах ендотеліоцитів до $(14,0 \pm 0,4)$ та $(17,0 \pm 1,4)$

відповідно. Вплив *cagA+vacA+* штамів НР призводить також до розвитку істотного запалення СОШ та СОДПК, що супроводжується збільшенням інфільтрації поліморфноядерними лейкоцитами, виникненням явищ ексудації та набряку строми, стазу крові і сладжу еритроцитів та наявністю крововиливів.

При оцінці слизоутворення виявлено, що оптична густина PAS-реакції за наявності токсигенних штамів НР (*cagA+vacA+*) у хворих на ПВШ та ДПК в порівнянні з хворими на ПВ шлунка та ДПК, асоційовану з генотипами *cagA+/vacA-* або *cagA-/vacA+*, у слизистих шийкових клітинах знижувалася істотніше – до $(0,324 \pm 0,0020)$ од., у покривному епітелії – до $(0,263 \pm 0,0018)$ од., у поверхневому слизу – до $(0,186 \pm 0,0015)$ од. Причому, при наявності АГ і ЦД 2 у поєднанні з ПВШ та ДПК відмічається подальше поглиблення порушень процесів слизоутворення.

У н'ятому розділі «Патогенетичні особливості пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 залежно від наявності генів cagA і vacA Helicobacter pylori» представлені зміни функціонального стану ендотелію, цитокінового профілю, системи гемостазу та морфо-функціональних властивостей еритроцитів.

Найбільш виражені зміни показників ендотеліальної дисфункції та цитокінового профілю виявлено у хворих на ПВ шлунка та ДПК у поєднанні з АГ і ЦД2 за наявності генотипу *cagA+vacA+* НР. При цьому спостерігається підвищення вмісту ДЕК у 6,6 раз, рівня нітратів/нітритів – у 1,6 раза, вмісту ЕТ-1 – у 6,75 рази, вмісту sVCAM-1 - у 6,87 раз, ІЛ-6 – у 12,18 раза, ІЛ-12 – у 6,61 раза, ІЛ-18 – у 7 раз на фоні зниження ІЛ-10 – на 57,14%. Більш низькими є зазначені показники у хворих на ПВ шлунка та ДПК за генотипів *cagA+vacA-* або *cagA-vacA+*.

У всіх хворих на ПВ шлунка та ДПК виявлені зміни системи гемостазу. Однак більш суттєві порушення відмічено за асоціації з генотипом *cagA+vacA+* НР, при якому ЧРПК був у 1,5 рази нижчим від такого у ПЗО, у той час як при генотипах *cagA+vacA-* або *cagA-vacA+* він знижувався у 1,23 раза ($p < 0,05$). На фоні АГ і ЦД2 у хворих на ПВ шлунка та ДПК за генотипу *cagA+vacA+* НР відмічається зниження даного показника у 2,26 рази ($p < 0,05$), а за наявності *cagA* або *vacA* – у 1,24 рази ($p < 0,05$). Водночас асоціація з генотипом *cagA+vacA+* НР у хворих на ПВШ та ДПК із АГ і ЦД2 супроводжується зниженням ПТЧ (у 1,99 рази), ТЧ (у 1,6 рази), АПТЧ (у 1,32 рази), АТ III (у 1,68 раза).

За поєднання ПВ шлунка та ДПК з АГ та ЦД2 виявлено також порушення протеолітичної та фібринолітичної активностей крові, особливо за поєднання генів *cagA* та *vacA* НР (СФА зменшилась у 2,07 рази, НФА – у 1,64 рази, ФФА – у 1,63 рази, лізис азоальбуміну знизився у 1,27 рази, лізис азоказеїну – у 1,49 раза, лізис азоколу – в 1,5 раза).

Виявлено деякий вплив токсигенних штамів НР на ліпідний спектр крові у хворих на ПВ шлунка та ДПК у поєднанні із АГ і ЦД2 з наявністю комбінації генів *cagA+* та *vacA+* (підвищення вмісту ЗХ у 1,36 рази, ТГ у 1,47 рази на фоні зниження ЛПВЩ у 1,56 рази, підвищення ЛПНЩ у 2,62 рази).

Шостий розділ «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» демонструє результати оцінки ефективності запропонованих схем антигелікобактерної терапії у комбінації із пробіотиком, що містить *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, у хворих на ПВ шлунка та ДПК, асоційовану з токсигенними штамами НР, у поєднанні з АГ і ЦД2.

При використанні комбінованого пробіотика на тлі ерадикаційної терапії спостерігається зниження вмісту 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 (у 1,28 рази ($p<0,05$), у 1,28 рази ($p<0,05$), у 1,37 рази ($p<0,05$), у 1,5 рази ($p<0,05$)) та підвищення ІЛ-10 (у 1,28 рази ($p<0,05$), на 7,41%, на 7,78%, на 16,04% ($p<0,05$)) відповідно до запропонованих схем лікування.

В основних групах хворих виявлено також зниження вмісту sVCAM-1 (у 1,62 рази ($p<0,05$), у 1,55 рази ($p<0,05$), 1,69 рази ($p<0,05$), у 1,60 рази ($p<0,05$)), ET-1 (у 2,12 рази ($p<0,05$), у 1,86 рази ($p<0,05$), у 2 рази ($p<0,05$), у 2,2 рази ($p<0,05$)), рівня нітратів/нітритів (на 7,72%, на 8,18%, на 11,18%, на 11,41%), рівня ДЕК (у 1,54 рази ($p<0,05$), на 15,33% ($p<0,05$), на 19,35% ($p<0,05$), на 20,05% ($p<0,05$)) на фоні істотного покращання оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, стану системи гемостазу, фібринолітичної та протеолітичної активностей крові.

Застосування комбінованого пробіотика на тлі ерадикаційної терапії призводило також до збільшення об'єму ядер ендотеліоцитів, зниження відсотку судин з явищами десквамації ендотелію та явищами стазу еритроцитів у СОШ та СОДПК. 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 кватротерапії 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 фуразолідомом – 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%.

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 болювого 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, 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, ET-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 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.

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 штамми *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 ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Sitsinska I.O. 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 / I.O. Sitsinska, O.I.Fediv, V.V. Vivsianyk // *Deutscher Wissenschaftsherold • German Science Herald*. - 2016. - №4 – P.6-8. *(Дисертантка проводила підбір, клініко-лабораторне обстеження та лікування тематичних хворих, статистичну*

- обробку результатів, разом із співавтором аналіз отриманих даних).*
2. Сіцінська І.О. Стан системи протеолізу та фібринолізу у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2 / І.О.Сіцінська // Biodiversity after the Chernobyl Accident. the scientific proceedings of the International network AgrobioNet. Slovak University of Agriculture in Nitra, Slovak Republic. – 2016. - Part I. - P. 225-229. *(Дисертантка проводила підбір, клініко-лабораторне обстеження та лікування тематичних хворих статистичну обробку результатів проведеного лікування, аналіз отриманих даних).*
 3. Федів О.І. Поширеність токсигенних штамів *H.pylori* серед хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 / О.І. Федів, І.О.Сіцінська, І.С. Давиденко // Буковинський медичний вісник. - 2016. - Т.20, №2 (78). – С. 172-174. *(Дисертантка проводила підбір, клініко-лабораторне обстеження та разом із співавтором статистичну обробку результатів, аналіз отриманих даних)*
 4. Fediv O.I. 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, I.O.Sithinska // Буковинський медичний вісник. - 2015. - Том 19, №3 (75) – С. 192-194. *(Дисертантка проводила підбір, клініко-лабораторне обстеження тематичних хворих статистичну обробку результатів, аналіз отриманих даних).*
 5. Сіцінська І.О. Деякі патогенетичні особливості поєднання *сagA* і *vacA* *H.pylori* у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднаної з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 / І.О.Сіцінська // Світ медицини та біології. - 2016. - № 2(56) – С.80-82. *(Дисертантка проводила підбір, клініко-лабораторне обстеження та лікування тематичних хворих статистичну обробку результатів, аналіз отриманих даних).*
 6. Сіцінська І.О. Патогенетичні особливості пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки в поєднанні з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу / І.О.Сіцінська // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2016. - №2(74). – С. 96-101. *(Дисертантка проводила підбір, клініко-лабораторне обстеження та лікування тематичних хворих статистичну обробку результатів проведеного лікування, аналіз отриманих даних).*
 7. Сіцінська І.О. 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 поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 / І.О. Сіцінська // Клінічна та експериментальна патологія. – 2016. – том XV, №2 (56), Ч. 2, 2016. – С. 74 – 77.*(Дисертантка проводила підбір, клініко-лабораторне обстеження та лікування тематичних хворих статистичну обробку результатів, аналіз отриманих даних).*

Опубліковані праці апробаційного характеру

8. Сіцинська І.О. 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 / Федів О.І., Волошина Л.О., Сіцинська І.О. та ін. / 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), 6-7 жовтня 2016^ор. – С. 162-164. *(Дисертантка самостійно проводила підбір, клініко-лабораторне обстеження та разом із співавтором лікування тематичних хворих статистичну обробку результатів, написання та підготовку тез до друку)*
9. Сіцинська І.О., Федів О.І. Загальний коагуляційний потенціал крові у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднаної із артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2. / І.О. Сіцинська, О.І.Федів // Матеріали 97-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу БДМУ, Чернівці, 2016.- С. 119-120. *(Здобувач самостійно проводила підбір, клініко-лабораторне обстеження та лікування тематичних хворих статистичну обробку результатів, написання та підготовку тез до друку).*
10. Федів О.І. Оцінка якості життя у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 / О.І. Федів, І.О. Сіцинська // 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), 6-7 жовтня 2016 р. – С. 244-246. *(Дисертантка самостійно проводила підбір, клініко-лабораторне обстеження та разом із співавтором лікування тематичних хворих статистичну обробку результатів, написання та підготовку тез до друку).*
11. Федів О.І. Розповсюдженість штамів *CapA*, *VacA* *H. pylori*.у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 / О.І. Федів, І.О.Сіцинська // Матеріали науково-практичної конференції з участю міжнародних спеціалістів присвяченої дню науки в Україні «Медична наука та клінічна практика - 2016» 20 травня 2016 року. – С.78. *(Дисертантка самостійно проводила підбір, клініко-лабораторне обстеження та разом із співавтором лікування тематичних хворих статистичну обробку результатів, написання та підготовку тез до друку).*
12. Сіцинська І.О. Гістологічні особливості пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднаної з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2 / І.О. Сіцинська, О.І.Федів // Матеріали 96-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу БДМУ, Чернівці, 16, 18, 23 лютого 2015. – С. 110. *(Дисертантка самостійно проводила підбір, клініко-лабораторне обстеження та разом із співавтором лікування тематичних хворих статистичну обробку результатів,*

- написання та підготовку тез до друку).*
13. Сицинская И.А. Гистологическая характеристика больных с пептической язвой желудка и двенадцатиперстной кишки в сочетании с артериальной гипертензией и сахарным диабетом типа 2 у лиц пожилого возраста / И.А.Сицинская // Материалы научно-практической конференции с международным участием “Актуальные проблемы геронтологии и гериатрии”. Научный журнал по теоретическим и практическим проблемам биологии и медицины, 3-4 ноября 2016, Самарканд. – № 3.1 (90). - С.109 - 110. *(Дисертантка самостійно проводила підбір, клініко-лабораторне обстеження та лікування тематичних хворих статистичну обробку результатів, написання та підготовку тез до друку).*
 14. Сицинская И.А. 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 / И.А. Сицинская // Материалы международной научно-практической конференции молодых учёных “Наука и здоровье”, 18 ноября 2016 г., Семей, Казахстан. - С. 155. *(Дисертантка самостійно проводила підбір, клініко-лабораторне обстеження та лікування тематичних хворих статистичну обробку результатів, написання та підготовку тез до друку).*
 15. Федів О.І. Стан ендотеліальних клітин при пептичній виразці шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2 / Федів О.І.Сіцінська І.О. // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 210-річчю з дня заснування ХНМУ та 75-річчю з дня народження професора В.М. Хворостінки «Міждисциплінарні аспекти цукрового діабету», Харків, 2014 р.- С.117-118. *(Дисертантка самостійно проводила підбір, клініко-лабораторне обстеження та разом із співавтором лікування тематичних хворих статистичну обробку результатів, написання та підготовку тез до друку).*
 16. Сицинская И.А. 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 Н. рylogi / Сицинская И.А., Волошина Л.А. // Материалы IV международной научной конференции молодых ученых и студентов «Перспективы развития биологии, медицины и фармации», 9-10 декабря 2016 года, г. Шымкент, Республика Казахстан, - С. 66-67. *(Дисертантка самостійно проводила підбір, клініко-лабораторне обстеження та разом із співавтором лікування тематичних хворих статистичну обробку результатів, написання та підготовку тез до друку).*
 17. Федів О.І. Морфологічні особливості слизової пептичної виразки шлунка і дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом 2-го типу на фоні антихелікобактерної схеми лікування із використанням пробіотика “Лаціум” / О.І Федів, І.О.Сіцінська // Матеріали 98-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу БДМУ, 13, 15, 20 лютого 2017 року м. Чернівці. - С. 107-108.

- (Дисертантка самостійно проводила підбір, клініко-лабораторне обстеження та разом із співавтором лікування тематичних хворих статистичну обробку результатів, написання та підготовку тез до друку).*
18. Федів О.І. Роль структурного стану еритроцитів у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 / О.І. Федів, Л.О. Волошина, І.О.Сіцінська // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики XXI століття», 23-24 квітня 2015 року, м. Харків, - С. 286. *(Дисертантка самостійно проводила підбір, клініко-лабораторне обстеження та разом із співавтором лікування тематичних хворих статистичну обробку результатів, написання та підготовку тез до друку).*
 19. Федив А.И. Патогенетические связи антиоксидантной системы и гемостаза у больных на пептическую язву желудка и двенадцатиперстной кишки в сочетании с артериальной гипертензией и сахарным диабетом типа 2 / А.И.Федив, И.А. Сицинская // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання: медикаментозна та немедикаментозна профілактика неінфекційних захворювань: погляд у майбутнє», 20 квітня 2017 року, м. Харків. - С.300. *(Дисертантка самостійно проводила підбір, клініко-лабораторне обстеження та разом із співавтором лікування тематичних хворих статистичну обробку результатів, написання та підготовку тез до друку).*
 20. Сіцінська І.О. Патогенетичні особливості та лікування хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 / І.О. Сіцінська, О.І. Федів // Матеріали 86-ої науково-практичної конференції студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині» 23-24 березня 2017 року, м.Івано-Франківськ. - С.130 *(Дисертантка самостійно проводила підбір, клініко-лабораторне обстеження та разом із співавтором лікування тематичних хворих статистичну обробку результатів, написання та підготовку тез до друку).*
 21. Сіцінська І.О. Вміст ІЛ-6 при впливі токсигенних штамів (Сага, Vasa) Н.рулогі у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 / І.О.Сіцінська, Я.В. Бовгар // Матеріали IV Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених «Інновації та перспективи сучасної медицини, Всеукраїнський медичний журнал молодих вчених «Хист», 2017. - С.65. *(Дисертантка самостійно проводила підбір, клініко-лабораторне обстеження та лікування тематичних хворих, разом із співавтором статистичну обробку результатів, написання та підготовку тез до друку).*

Опубліковані праці, які додатково відображають наукові результати дослідження:

- 22.Івашук О.І. Різноманітність схем лікування пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим

- діабетом типу 2 / О.І. Іващук, О.І. Федів, І.О. Сіцінська, В.В. Вівсяник // Biodiversity after the Chernobyl Accident. The scientific proceedings of the International network AgrobioNet. Slovak University of Agriculture in Nitra, Slovak Republic. - 2016. - Part II. - P. 99-103. *(Дисертантка проводила підбір, клініко-лабораторне обстеження та разом із співавтором лікування тематичних хворих статистичну обробку результатів, аналіз отриманих даних).*
23. Сіцінська І.О. Судинно-ендотеліальна дисфункція у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2. / І.О. Сіцінська // Медичний форум. – 2015. - №5(05). – С. 62-65. *(Дисертантка проводила підбір, клініко-лабораторне обстеження та лікування тематичних хворих статистичну обробку результатів, аналіз триманих даних)*
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 / І.О. Сіцінська // Збірник праць XXI Міжнародної наукової інтернет- конференції «Тенденції та перспективи розвитку науки і освіти в умовах глобалізації», 31 січня 2017р. Випуск 21, м. Переяслав – Хмельницький. – С. 727-731. *(Дисертантка проводила підбір, клініко-лабораторне обстеження та лікування тематичних хворих статистичну обробку результатів, аналіз триманих даних).*
25. Сіцінська І.О. 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. / І.О. Сіцінська // Збірник праць X міжнародної міждисциплінарної науково-практичної конференції «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини» (до 25-річчя НДІ фітотерапії ДВНЗ «Ужгородський національний університет»), 21-22 квітня 2017р., м.Ужгород. - С. 347-350. *(Дисертантка проводила підбір, клініко-лабораторне обстеження та лікування тематичних хворих статистичну обробку результатів, аналіз триманих даних).*
26. Пат. 104305 Україна, МПК (2006.01) G01N 33/483. «Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні 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.
27. 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 поєднанні 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.

28. Пат. 115286 Україна, МПК (2017.01) А61К 35/66, А61К 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*» / Сіцинська 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.

АНОТАЦІЯ

Сіцинська І.О. Клініко-патогенетичні особливості та лікування пептичної виразки шлунка і дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу. - Рукопис.

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

Дисертація присвячена оптимізації лікування хворих на пептичну виразку шлунка і дванадцятипалої кишки, асоційовану з токсигенними штамми *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 пробіотику одночасно з антигелікобактерною терапією.

Проаналізована частота генотипів *cagA* і *vacA* *Helicobacter pylori*, вивчені клінічні особливості та якість життя у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднану з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2. Вивчені патоморфологічні та гістохімічні особливості слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки, досліджено вміст деяких цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-12, ІЛ-18) у сироватці крові, з'ясовані зміни оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, функціонального стану ендотелію, гемокоагуляції, фібринолізу, протеолітичної активності плазми крові, морфо-функціональних властивостей еритроцитів та ліпідного спектру крові при зазначеній коморбідній патології за інфікування токсигенними (*cagA+*, *vacA+*) штамми *Helicobacter pylori*.

Доведено, що застосування комбінованого пробіотику на фоні різних схем протигелікобактерної терапії (стандартної потрійної терапії, квадротерапії, послідовної терапії, терапії «порятунку») при НР-асоційованій пептичній виразці шлунка та дванадцятипалої кишки за її поєднання з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2 супроводжується позитивною динамікою параметрів цитокінового профілю, функціонального стану ендотелію, гемокоагуляції та фібринолізу, підвищенням ефективності ерадикації НР, покращанням морфологічної картини слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки.

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

АННОТАЦИЯ

Сицинская И.А. Клинико-патогенетические особенности и лечение пептической язвы желудка и двенадцатиперстной кишки в сочетании с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. - Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 «Внутренние болезни». – ГВНУ «Ужгородский национальный университет» МОН Украины, Ужгород, 2017.

Диссертация посвящена оптимизации лечения больных пептической язвой желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с токсигенными штаммами *Helicobacter pylori*, при ее сочетании с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа, на основании новых научных данных о клинико-патогенетических особенностях указанной коморбидной патологии путем применения комбинированного пробиотика одновременно с антихеликобактерной терапией.

Установлено, что генотип *cagA+vacA+* *Helicobacter pylori* чаще всего выявлялся среди больных хроническим неатрофическим гастритом в сочетании с артериальной гипертензией и сахарным диабетом типа 2 (63,6%) и среди пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки без сопутствующей патологии (52,8 %); генотип *cagA+vacA-* - среди больных хроническим неатрофическим гастритом без сопутствующих заболеваний (30,8%), а генотип *cagA-vacA+* - среди пациентов с хроническим неатрофическим гастритом без сопутствующей патологии (46,1%) и с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в сочетании с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа (50%).

При ассоциации язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки с генотипом *cagA+vacA+* *Helicobacter pylori*, наблюдалась высокая частота и большая интенсивность болевого синдрома и более существенное снижение качества жизни. В то же время при наличии генотипов *cagA+vacA/cagA-vacA+* чаще встречался и был более выраженным диспепсический синдром.

Влияние токсигенных штаммов *Hp* приводит к более выраженным морфологическим изменениям у носителей *cagA+vacA+*, чем у носителей *cagA+vacA-* или *cagA-vacA+*, которые характеризуются высоким процентом сосудов с явлениями десквамации эндотелия, усилением альтерации сосудов путем уменьшения объема ядер эндотелиоцитов на фоне повышенного коэффициента вариации распределения ядерного хроматина в ядрах эндотелиоцитов. При наличии *cagA+vacA+* существеннее, чем при *cagA+ vacA-* или *cagA-vacA+*, снижается оптическая плотность PAS-реакции в поверхностной слизи желудка и в клетках брунеровских желез двенадцатиперстной кишки, что свидетельствует о нарушении процессов слизиобразования, которое углубляется при присоединении артериальной гипертензии и сахарного диабета 2-го типа.

Сочетание язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori* (генотип *cagA+vacA+*), с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа сопровождается существенным повышением содержания ИЛ-6 (в 12,2 раз), ИЛ-12 (в 6,6 раз), ИЛ-18 (в 7 раз) в сыворотке крови, при одновременном существенном снижении уровня ИЛ-10 (на

44,5%), что обусловлено, прежде всего, углублением проявлений воспалительных реакций в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки.

Во время обострения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки при ее сочетании с артериальной гипертензией и сахарным диабетом типа 2 и ассоциации с генотипом *cagA+vacA+ Helicobacter pylori*, наблюдаются более выраженные, чем при язвенной болезни без сопутствующей патологии и ассоциированной с генотипами *cagA+vacA-/cagA-vacA+ Helicobacter pylori*, нарушения функционального состояния эндотелия (возросло число десквамированных эндотелиоцитов в 6,6 раза; повышалось содержание эндотелина-1 в сыворотке крови - в 2,3 раза; увеличивалось содержание sVCAM-1 в 4,2 раза), существенные изменения гемокогуляции, фибринолиза, протеолитической активности плазмы крови, липидного спектра крови, морфо-функциональных свойств эритроцитов, оксидантно-протокидантного гомеостаза.

Применение комбинированного пробиотика (*Bifidobacterium, Lactobacillus, Enterococcus*) одновременно с различными схемами антихеликобактерной терапии у больных пептической язвой желудка и двенадцатиперстной кишки в сочетании с артериальной гипертензией и сахарным диабетом типа 2 способствует более эффективному устранению нарушений цитокинового профиля, функционального состояния эндотелия, расстройств гемокоагуляции и фибринолиза, увеличению степени эрадикации *Helicobacter pylori* (с 71,4% до 87,1% - при применении на фоне стандартной тройной терапии и квадритерапии, с 75% до 85,7% - при применении на фоне последовательной терапии), уменьшению интенсивности воспалительного процесса, явлений десквамации эпителиальных структур, нарушений микроциркуляции и эндотелиальной дисфункции с одновременным усилением слизиобразования в слизистой оболочке, улучшению качества жизни пациентов.

Ключевые слова: пептическая язва, желудок, двенадцатиперстная кишка, артериальная гипертензия, сахарный диабет, *Helicobacter pylori*, пробиотик.

SUMMARY

Sitsinska I. Clinical pathogenic features and treatment of peptic ulcer of stomach and duodenum combined with hypertension and type 2 diabetes mellitus. - Manuscript.

Thesis for obtaining the degree of Candidate of Medical Science, speciality 14.01.02 "Internal Diseases". – Higher State Educational Establishment "Uzhhorod National University" of the Ministry of Education of Ukraine, Uzhhorod, 2017.

The thesis studies optimization of the treatment of patients with peptic ulcer of stomach and duodenum associated with toxigenic strains *Helicobacter pylori*, combined with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. It is grounded on the new scientific data on the clinical pathogenic features of the mentioned comorbide pathology and using of the combined probiotic simultaneously with anti-helicobacter therapy.

There conducted an analysis of *cagA* i *vacA* *Helicobacter pylori* genotype frequency, studied the clinical features and quality of life of the patients with peptic ulcer of stomach and duodenum, combined with arterial hypertension and type 2

diabetes mellitus. The pathomorphological and histochemical specifics of stomach and duodenum lining are studied, the content of some cytokines (IL-6, IL-10, IL-12, IL-18) in blood serum is analyzed; there detected the changes of oxidant and anti-oxidant homeostasis, functional state of endothelium, hemocoagulation, fibrinolysis, proteolytic activity of blood plasma, as well as morphological and functional peculiarities of erythrocytes and lipid composition of blood in case of the mentioned comorbid pathology with infection of toxigenic (cagA+, vacA+) *Helicobacter pylori* strains.

It is proved that use of complex probiotic together with various anti-helicobacter schemes (standard triple therapy, quadrotherapy, sequence therapy? "salvage therapy") in case of HP-associated peptic ulcer of stomach and duodenum, combined with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus is attended with upward trend of the parameters of cytokine profile, endothelium functional state, hemocoagulation and fibrinolysis, improvement of the effectiveness of HP-eradication, and improvement of morphological state of stomach and duodenum lining.

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

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія
 АПТЧ – активований парціальний тромбoplastиновий час
 АТ III – антитромбін III
 ДЕК – десквамовані ендотеліальні клітини
 ДПК – дванадцятипала кишка
 ДЛ – дисліпідемія
 ЕТ-1 – ендотелін - 1
 ЗХ – загальний холестерин
 ІА – індекс атерогенності
 ІЛ – інтерлейкін
 ІПП – інгібітор протонної 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
 ПВШ – пептична виразка шлунка
 ПЗО – практично здорові особи
 ПОЛ – пероксидне окислення ліпідів
 ПТЧ – протромбіновий час
 СОШ – слизова оболонка шлунка
 СФА – сумарна фібринолітична активність
 ТЧ – тромбіновий час

ТГ – тригліцериди

ФФА – ферментативна фібринолітична активність

ХНАГ – хронічний неатрофічний гастрит

ЦД 2 – цукровий діабет типу 2

ЧРПК – час рекальцифікації плазми крові

CagA – цитотоксин - асоційований ген А

H. pylori – *Helicobacter pylori*

sVCAM-1 – молекула клітинної адгезії 1

VacA – вакуолізуючий цитотоксин