

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

КУРБАН МАР'ЯНА МИКОЛАЇВНА

УДК 616.12-008.331.1-06:616.33-002-022.7]-078.4-07:616.633-07

**ГЕЛІКОБАКТЕРНА ІНФЕКЦІЯ ТА РІВЕНЬ ГОМОЦИСТЕЇНУ
У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ В ПОЄДНАННІ
З HELICOBACTER PYLORI АСОЦІЙОВАНИМ ГАСТРИТОМ**

14.01.02 – внутрішні хвороби

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Львів – 2017

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Дутка Роман Ярославович,
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького МОЗ України,
завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої
медицини №1.

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Волошина Олена Борисівна,
Одеський національний медичний університет
МОЗ України,
завідувач кафедри загальної практики та
медичної реабілітації;

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

Захист відбудеться 30 травня 2017 р. о 10 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.600.05 у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України за адресою: 79000, м. Львів, вул. Січових Стрільців, 6.

Автореферат розісланий 28 квітня 2017 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

Світлик Г.В.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Сьогодні не лише в Україні, а й у цілому світі стрімко зростає інтерес до досліджень поліморбідної патології (Caghey G.E., 2010, Белялов Ф.И., 2012, Букач О.П., 2013, Абрагамович О.О., 2015). Однією з найбільш поширених хвороб серцево-судинної системи вважають артеріальну гіпертензію (АГ), її частка у структурі серцево-судинних захворювань (ССЗ) дорослих в Україні становить 47,2% (Горбась І.М., 2013, Лашкул З.В., 2014). Серед супутніх АГ захворювань перші місця посідають ураження органів травлення (Фадєєнко Г.Д., 2013, Букач О.П., 2013), вагому частку серед яких займає хронічний гастрит (ХГ), який зазвичай є наслідком персистенції *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) у слизовій оболонці шлунка (СОШ). Часто маркером тяжкості захворювання виступає інфікування декількома штамми *H. pylori* (Tegtmeier N., 2011, Федів О.І., 2016). На сьогодні в Україні рівень інфікованості *H. pylori* серед дорослого населення досягає 70% (Дорофєєв А.Е., Руденко Н.Н., Ткач С.М., 2015), тоді як у світі – від 30% до 50% (Tonkic A., 2012, Zagari R.M., 2015). Беззаперечною є роль *H. pylori* у розвитку атрофічного гастриту, виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, раку шлунка. Також наявні дані про патогенетичну роль бактерії у розвитку атеросклерозу (Whincup P., 1996, Psceri V., 1998, Kalia N., 2003) та артеріальної гіпертензії (Shankar V., Kutty A., Annamalai N., 2012).

Не зважаючи на те, що за останні десятиріччя вдалося значно покращити діагностику та лікування як АГ, так і *H. pylori* асоційованого гастриту, залишається ще багато невирішених питань. Як показали дослідження останніх років, ці хвороби мають спільні ланки патогенезу (Harvey R.E. et al., 2011, Vinutha S., 2012, Franceschi F. et al., 2014). Зокрема, виявлено, що *H. pylori* асоційовані захворювання нерідко пов'язані із підвищенням рівнів загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС-ЛПНЩ) та зниженням вмісту холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ) (Amin K. et al., 2009, Sayilar E. et al., 2015). Тому актуальним є вивчення позагастральних впливів гелікобактерної інфекції і в першу чергу – уражень кардіоваскулярної системи.

Дослідження останніх років показали, що класичні фактори ризику повною мірою не дозволяють виявити пацієнтів з кардіоваскулярним ризиком та тих, хто потребує профілактики, а також пояснити прояви серцево-судинних ускладнень (Vanuzzo D., 2007). Тому значна увага науковців приділяється новим біомаркерам, одним з яких є гомоцистеїн (ГЦ) (Коваленко В.М. та ін. 2011, Ganguly P., 2015, Cheng Z., 2015). Гіпергомоцистеїнемію (ГГЦ) визнано незалежним фактором ризику розвитку атеросклерозу коронарних, церебральних та периферійних судин, АГ (Ganguly P., Alam F., 2015). Доведено, що збільшення концентрації ГЦ знижує вазодилатацію оксидом азоту (NO), збільшує оксидативний стрес, стимулює синтез ДНК у гладеньком'язових клітинах судинної стінки, викликаючи їх проліферацію, що змінює еластичні властивості судинної стінки і бере участь у патогенезі АГ (Свінціцький І.А., Лаврик О.А., 2009, Robinson K., 2013, Lai W.K., 2015). Зменшення

релаксуючого фактору поглиблює дисфункцію ендотелію, порушує активацію тромбоцитів та коагуляційні реакції (Cheng Z., 2013). З іншого боку, при гелікобактерній контамінації відбувається активація регіональної NO-системи (Соломенцева Т.А., 2013). До ГГЦ призводить також і зниження рівня вітаміну В12 (Waśkiewicz A., 2010, Mahmood L., 2014). Як відомо, тривала персистенція *H. pylori* у слизовій оболонці шлунку (СОШ) з подальшим її ураженням сприяє зниженню у крові рівнів вітаміну В12 (Malfertheiner P. et al., 2012), що призводить до ГГЦ (Шевага В.М. та ін., 2008, Redeen S., 2010), яка, своєю чергою, може провокувати судинні ускладнення.

Тому вдосконалення діагностики та лікування хворих з поєднанням АГ та *H. pylori* асоційованого ХГ дозволить знизити ризик виникнення ускладнень, покращить якість життя пацієнтів зі збереженням працездатності, що обумовлює актуальність дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана у рамках науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Особливості клінічного перебігу хронічної патології з врахуванням коморбідності», номер державної реєстрації 0116U004502, співвиконавцем якої є дисертант.

Мета дослідження: покращити діагностику та оптимізувати комплексне лікування *H. pylori* асоційованого гастриту, поєданого з артеріальною гіпертензією, на підставі вивчення клініки, гістологічної структури СОШ, добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ) та патофізіологічної ролі гомоцистеїну.

Завдання дослідження:

1. Дослідити клінічні особливості та гістологічні зміни СОШ у хворих на *H. pylori* асоційований гастрит, поєднаний з артеріальною гіпертензією.
2. Оцінити клінічні особливості, лабораторні зміни та показники ДМАТ при артеріальній гіпертензії за умов коморбідності з *H. pylori* асоційованим гастритом.
3. Визначити вплив інфікування *H. pylori* на перебіг хронічного гастриту та артеріальної гіпертензії.
4. Охарактеризувати вміст гомоцистеїну та вітаміну В12 за умов поєданого перебігу *H. pylori* асоційованого гастриту та артеріальної гіпертензії з врахуванням вікового та гендерного аспектів.
5. Підвищити ефективність комплексної патогенетичної терапії *H. pylori* асоційованого гастриту за наявності артеріальної гіпертензії з врахуванням обміну гомоцистеїну.

Об'єкт дослідження: *H. pylori* асоційований гастрит у поєднанні з артеріальною гіпертензією.

Предмет дослідження: клінічні прояви ХГ та АГ, інфікованість *H. pylori*, показники плазмового гомоцистеїну, вітаміну В12, ліпідного обміну, результати ендоскопічного обстеження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту з біопсією, параметри моніторингу артеріального тиску (АТ).

Методи дослідження: загальноклінічні (скарги, анамнез, об'єктивне обстеження, визначення індексу маси тіла (ІМТ) та абдомінального ожиріння), стандартні лабораторні (загальний аналіз крові та ліпідний спектр), імуноферментні (гомоцистеїн, вітамін В12, С-реактивний протеїн (СРП)), морфологічні, інструментальні (електрокардіографія, добовий моніторинг артеріального тиску (ДМАТ), ехокардіографія, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, фіброезофагогастроуденоскопія (ФЕГДС), Хелік-тест), анкетування (шкала Likert), статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше досліджено специфіку клінічної картини АГ та ХГ за умови їх коморбідного перебігу з врахуванням інфікованості *H. pylori*, що дало можливість виявити низку спільних патогенетичних ланок прогресування. Зокрема, доповнено наукові дані стосовно позагастральних проявів гелікобактерної інфекції, для якої властиві не лише локальні, а й системні запальні зміни, що підтверджується виявленням підвищеним рівнем СРП та дисліпідеміями. Встановлено зміни рівнів ГЦ та вітаміну В12 в залежності від інфікованості *H. pylori*, тривалості ХГ, вираженості атрофічних змін, локалізації та поширеності ураження СОШ та описано пряму залежність між частотою виявлення пангастриту та ГГЦ.

Вперше показано вплив інфікованості *H. pylori* та ГГЦ на перебіг АГ, що проявлялось порушеннями добового профілю АТ: перевагою пацієнтів з профілем non-dipper та night-peaker на відміну від осіб без гелікобактерної інфекції. У *H. pylori* позитивних пацієнтів встановлено кореляційні зв'язки між рівнем ГЦ та традиційними чинниками кардіоваскулярного ризику: ІМТ та абдомінальним ожирінням. Вперше виявлено, що прогресування ступеня обсіменіння *H. pylori* та поширення розповсюдження бактерії у СОШ супроводжуються несприятливими змінами параметрів ДМАТ, передусім – індексів часу (ІЧ) та площі (ІП).

Вперше патогенетично обґрунтована доцільність та доведена ефективність комплексної ерадикаційної терапії з додаванням вітаміну В12 для лікування коморбідного перебігу АГ та ХГ, що призвело не тільки до клінічної та лабораторно підтвердженої ремісії, а й до нормалізації рівнів ГЦ, вітаміну В12, СРП та покращення добового профілю АТ.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані результати дають можливість практикуючим лікарям оптимізувати лікування пацієнтів з коморбідним перебігом АГ та ХГ шляхом ранньої корекції гіпергомоцистеїнемії, що виникає на тлі персистенції *H. pylori* у СОШ. На основі отриманих даних обґрунтована необхідність визначення рівнів ГЦ та вітаміну В12 у хворих з гелікобактерною інфекцією. Доведено, що наявність хронічного атрофічного гелікобактер-асоційованого пангастриту з ГГЦ сприяє розвитку системного запалення та чинить несприятливий вплив на перебіг АГ, що має враховуватися при лікуванні пацієнтів з коморбідною патологією.

Визначено прогностичні фактори несприятливого перебігу цих коморбідних хвороб, до яких відносять ГГЦ, низький вміст вітаміну В12, дисліпідемію, підвищення рівня СРП, порушення добового профілю АТ (недостатнє нічне зниження як САТ, так і ДАТ). Встановлено, що

передвісниками прогресування ХГ є зниження рівня вітаміну В12 та підвищення рівня ГЦ.

Розроблено рекомендації щодо включення до стандартної терапії Н. pylori асоційованого ХГ розчину вітаміну В12 у дозі 0,5 мг через добу курсом 20 ін'єкцій, що дозволяє, окрім успішної ерадикації, провести корекцію рівнів вітаміну В12 та ГЦ і чинить вплив на покращення показників ДМАТ, СРП та ліпідограми.

Результати дисертаційного дослідження впровадженні у клінічну практику терапевтичного відділення 5 міської комунальної клінічної лікарні м. Львова, Київської клінічної лікарні на залізничному транспорті №2 філії «ЦОЗ» ПАТ Укрзалізниця, Дублянської міської лікарні та Жовківської центральної районної лікарні, Червоноградської ЦПМСД Львівської області. Отримані результати також застосовуються у навчально-педагогічному процесі на кафедрах пропедевтики внутрішньої медицини №1 та внутрішньої медицини №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, що підтверджено актами впровадження.

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно проведено патентно-інформаційний пошук та огляд наукової літератури, разом з науковим керівником визначено мету та завдання дослідження. Самостійно розроблено методологію дослідження, сплановано його напрямки та сформовано групи хворих. Дисертант власноруч проводила ДМАТ та Хелік-тест, брала участь в обстеженні і лікуванні хворих, проаналізувала усі результати обстеження та лікування пацієнтів, провела статистичну обробку, інтерпретувала і узагальнила отримані результати дослідження, сформулювала основні положення та висновки. У публікаціях не було запозичень, ідей та розробок співавторів.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи представлені та обговорені на 9-th International scientific conference «European Applied Sciences: modern approaches in scientific researches» (Штутгарт, Німеччина, 2014), міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасної медицини: наукові дискусії» (Львів, 2014), XV конгресі СФУЛТ (Чернівці, 2014), міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні досягнення медичних наукових досліджень в Україні та країнах ближнього зарубіжжя» (Київ, 2015).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 11 наукових праць: 7 статей, з них 4 у провідних фахових наукових виданнях України, 3 – у закордонних виданнях, та 4 тез доповідей у матеріалах конгресів, з'їздів і конференцій.

Структура і обсяг дисертації. Робота складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалу та методів дослідження, 4 розділів з результатами власних досліджень, аналізу і узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Текст дисертації викладено на 161 сторінці, основний текст займає 128 сторінок. Робота ілюстрована 50 таблицями та 19 рисунками. Список використаних джерел охоплює 220 посилань, з них латиницею 123 та кирилицею 97.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал та методи дослідження. Дослідження виконане на кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини №1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. В амбулаторних умовах було обстежено 127 пацієнтів, які поділені на 2 групи: I група (основна) – 71 пацієнт з АГ та ХГ, II група (порівняння) – 56 пацієнтів з ХГ. Для порівняльної характеристики за наявністю *H. pylori* кожну групу додатково було поділено на підгрупи: Ia – пацієнти з коморбідним перебігом АГ та ХГ, *H. pylori* позитивні; Ib – *H. pylori* негативні; IIa – пацієнти з ізольованим ХГ, *H. pylori* позитивні; IIб – *H. pylori* негативні. Вік хворих коливався в межах 18-74 років, середній вік обстежених становив $50,5 \pm 14,8$ років. Серед обстежених пацієнтів було 52 чоловіки та 75 жінок.

Критерії виключення: до дослідження не залучалися пацієнти з важкою серцево-судинною недостатністю (III-IV ФК), III стадією та 3 ступенем АГ, перенесеним інфарктом міокарда, хворобами, які суттєво впливають на метаболізм ГЦ та вітаміну B12 (ендокринна патологія, ниркова недостатність, важка супутня патологія в стадії декомпенсації, анемії, онкологічні хвороби). Досліджувані не вживали препарати, що здатні впливати на рівень ГЦ (метотрексат, теофілін, фенітоїн, метилпреднізолон, контрацептиви, тощо).

Діагноз АГ встановлювали згідно з критеріями, затвердженими наказами МОЗ України №384 від 24.05.2012 року «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії» та №436 від 03.07.2006 року «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія». Діагноз ХГ було встановлено згідно з діагностичними критеріями, затвердженими МОЗ України 13.06.2005 року, наказ №271 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія».

Клінічне обстеження пацієнтів включало аускультацию серця, судин шиї, офісне визначення АТ на обох руках, вимірювання маси тіла та обводів талії і стегон, оцінку інтенсивності больового синдрому за шкалою Likert (1 – біль відсутній, 2 – біль спричиняє незначний неспокій, але можна не звертати на нього уваги, 3 – біль помірний, не порушує денної активності та сну, 4 – біль дуже турбує та порушує денну активність та сон, 5 – біль значно порушує або тимчасово робить неможливою денну активність і сон). Оцінка серцево-судинного ризику проводилася за шкалою SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation) з врахуванням статті, віку, тютюнопаління, систолічного АТ та рівня ЗХС. За даними Української асоціації кардіологів, нормальними вважалися обвід талії для чоловіків <94 см, для жінок – <80 см. За відношенням обводів талії та стегон розраховували індекс талія-стегно (ІТС). За значеннями ІТС проводилась стратифікація кардіоваскулярного ризику (низький ризик – ІТС 0,8 і менше для жінок та до 0,95 для чоловіків, середній – 0,8-0,85 для жінок та 0,96-1,0 для чоловіків, високий – >0,85 для жінок та >1,0 для чоловіків). Для визначення ІМТ проводили розрахунки за формулою А. Кеттле.

Лабораторні та біохімічні дослідження проводили на основі стандартних методик. Концентрацію показників ліпідного обміну визначали колориметричним ферментативним методом за допомогою біохімічного аналізатора «Stat Fax 303» (США) та реактивів фірми «HUMAN GBD» (Німеччина). Коефіцієнт атерогенності (КА) розраховували за формулою А.Н. Клімова (1984). Визначення рівня СРП в сироватці крові проводили імуноферментним методом за допомогою реактивів фірми «DRG» (США), а ГЦ в плазмі крові – з використанням тест-системи «Axis-Shield» (Великобританія) імуноферментним методом на аналізаторі «Stat Fax 303» (США). Для визначення рівня вітаміну В12 використовували реактиви «IMMULITE 1000 vitamin B12» для твердофазного конкурентного хемілюмінісцентного імуноферментного аналізу на аналізаторі «Stat Fax 303» (США).

Усім хворим проводилася ФЕГДС приладом фірми «Olimpus GIF-E3» (Японія). Згідно Сіднейської класифікації оцінювалась локалізація та поширеність ХГ. Забір біоптатів здійснювали з 5 ділянок СОШ (3 з антруму, 2 з тіла) для подальшого гістологічного, морфологічного та бактеріологічного дослідження. Для оцінки ступеня та стадії ХГ використовували класифікацію OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment). Діагностику інфікування *H. pylori* здійснювали інвазивним та неінвазивним методами. Інвазивна діагностика гелікобактерної інфекції включала мікроскопію біопсійного матеріалу, забарвленого гематоксилін-еозином за методом Романовського-Гімзи. Неінвазивна діагностика проведена за допомогою тест-системи Хелік (Росія).

Добовий моніторинг АТ здійснювали за допомогою апарату «ВАТ 41-2» (Україна). Оцінювались середньодобові показники систолічного артеріального тиску (САТ) та діастолічного артеріального тиску (ДАТ), а також ІЧ та ІП, добовий індекс. Електрокардіографію проводили у 12 стандартних відведеннях за допомогою електрокардіографа «Hscreen 80D» (Угорщина), ехокардіографію здійснювали на апараті «Siemens S1000» (Японія) з оцінкою стану міокарда, розмірів камер серця, наявності гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ), фракції викиду.

Статистична обробка результатів проводилася за допомогою програм «Statistica 6.0» та «Microsoft Office Excel 2007 for Windows XP». Попередньо оцінювали характер змінних (якісні чи кількісні) та нормальність розподілу. Визначалось середнє значення показників та стандартна похибка ($M \pm m$). Для оцінки вірогідності між показниками у вибірках з нормальним розподілом визначали *t*-критерій Стьюдента. Для дослідження взаємозв'язків між показниками проводили кореляційний аналіз Пірсона. Різницю між показниками вважали статистично достовірною при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Встановлено, що ХГ мав певні особливості за умов коморбідного перебігу з АГ. Анамнестично з'ясовано, що у 53,52% таких пацієнтів тривалість ХГ становила 5-10 років, тоді як за умов ізольованого перебігу ХГ його тривалість частіше коливалась в межах 1-5 років. Вперше виявлений гастрит серед пацієнтів I групи зустрічався значно рідше на відміну від II групи (2,82% проти 16,07%, $p < 0,05$). Серед 80%

осіб з поєднаним перебігом ХГ та АГ гастрит маніфестував першим. Спостерігалася достовірна різниця у частоті виявлення клінічних синдромів поміж пацієнтами I та II груп: больового (73,24% проти 48,21%, $p < 0,05$), диспепсичного (86,14% проти 53,17%, $p < 0,05$) та астеноневротичного (64,79% проти 50,18%, $p < 0,05$).

За шкалою Likert у I групі середній бал оцінки больового синдрому становив $3,80 \pm 1,61$, у II групі – $2,27 \pm 0,90$ ($p > 0,05$). Щодо характеру болю, то істотно частіше у I групі на відміну від II групи пацієнти відмічали пекучий характер болю (26,76% проти 3,57%, $p < 0,05$) та його іррадіацію у ліві підбербер'я чи грудину (9,86% проти 1,79% $p < 0,05$).

Пацієнтів I групи істотно частіше турбував щоденний біль (59,16%), у той час як за умов ізольованого перебігу ХГ лише 19,64% ($p < 0,05$) пацієнтів мали таку скаргу. Для I групи характерними були наявність відрижки (53,52% проти 35,71%, $p < 0,05$), печії (81,69% проти 37,50%, $p < 0,05$), метеоризму (54,93% проти 16,07%, $p < 0,05$), відчуття розпирання в ділянці епігастрію (66,20% проти 44,64%, $p < 0,05$). Астеноневротичний синдром у I групі характеризувався зниженням працездатності (64,79% проти 12,50%, $p < 0,05$) та дратівливістю (26,76% проти 16,07%, $p < 0,05$).

При ендоскопічному обстеженні виявлено, що у пацієнтів з поєднаним перебігом ХГ та АГ істотно частіше виявляли пангастрит (52,11% проти 25,00%, $p < 0,05$), тоді як гастрит антрального відділу шлунка істотно частіше зустрічався за умов ізольованого перебігу ХГ (57,14% проти 38,03%, $p < 0,05$). Таким чином, коморбідність з АГ більш часто супроводжувалася тотальним ураженням СОШ. Встановлено наявність істотних відмінностей у частоті виявлення гастроєзофагального рефлюксу (ГЕР) у пацієнтів I та II груп (30,98% проти 19,64%, $p < 0,05$).

Крім того, виявлено залежність поширеності і локалізації ХГ від віку пацієнтів. Так, в осіб старшого віку суттєво частіше виявляли пангастрит ($r = 0,73$, $p < 0,01$), у той час як в осіб молодого віку домінував антральний гастрит.

За умов коморбідного перебігу ХГ та АГ встановлені певні відмінності у будові СОШ. У пацієнтів I групи істотно частіше, ніж у II групі виявляли ділянки атрофії (54,93% проти 16,07%, $p < 0,05$) та набряк слизової (80,28% проти 44,64%, $p < 0,05$).

Оцінка стадії атрофії під час гістологічного дослідження біоптатів згідно з системою OLGA показала, що за умов коморбідності істотно частіше зустрічалася помірна стадія атрофії (61,97% та 34,15%, $p < 0,05$) та рідше слабка (12,68% проти 56,10%, $p < 0,05$).

У I групі пацієнтів виражений ступінь інфільтрації СОШ лейкоцитами та плазматичними клітинами зустрічався достовірно частіше, ніж у пацієнтів II групи (33,80% проти 17,86%, $p < 0,05$), а слабкий ступінь – істотно рідше (21,13% проти 46,43%, $p < 0,05$). У 66,23% пацієнтів I групи та 47,3% II групи виявлялися лімфоїдні фолікули з світлими центрами. Окрім цього, на поверхні СОШ у 68,75% пацієнтів I групи та 43,00% пацієнтів II групи спостерігалися ерозії, вкриті фібрином.

Проведені дослідження показали, що АГ за умов коморбідного перебігу з ХГ також мала певні особливості перебігу. Так, аналіз тривалості АГ та віку пацієнтів, у якому вперше встановили діагноз, показав, що за умов поєднаного перебігу гіпертензія реєструвалася частіше у пацієнтів молодого віку. Значна частина пацієнтів відмічала головний біль (45,39%), серцебиття (38,07%), дискомфорт в ділянці серця (51,33%), загальну слабкість (80,18%), запаморочення (32,45%), задишку (16,93%). У частки пацієнтів (17%) АГ проявлялася лише ізольованим підвищенням САТ на фоні відсутності характерних скарг.

Аускультативно акцент ІІ тону над аортою вислуховували у 79% пацієнтів з коморбідним перебігом АГ та ХГ, ослаблення І тону над верхівкою – у 17%, систолічний шум на аорті – у 36% пацієнтів. Зазвичай, для більшості пацієнтів характерним був ритмічний, доброго наповнення та напруження пульс з частотою 65-100 ударів за хвилину (середня частота $76,00 \pm 7,31$ ударів/хв). При аналізі результатів ЕКГ ознаки ГЛШ виявляли у 48% пацієнтів, зміни ЧСС (тахікардія, брадикардія) – у 29%, порушення провідності – у 7% хворих.

У пацієнтів з коморбідним перебігом АГ та ХГ встановлено прямі кореляційні зв'язки між показниками ДМАТ та традиційними чинниками кардіоваскулярного ризику: середньодобовий САТ корелював з ІМТ ($r=0,66$, $p<0,05$), ІІІ САТ – з абдомінальним ожирінням ($r=0,72$, $p<0,05$).

Верифікація інфікованості *H. pylori* проведена за допомогою дихального Хелік-тесту, за результатами якого інфікованими серед усіх обстежених пацієнтів були 56%, а *H. pylori* негативними виявилися 44%. Серед 71 *H. pylori* позитивного пацієнта виявились 37 (52,11%) пацієнтів з коморбідною АГ (Ia підгрупа) та 33 (58,93%) пацієнти з ізольованим ХГ (IIa підгрупа).

Аналіз специфічності та чутливості дихального Хелік-тесту проводили за порівнянням з гістологічним виявленням *H. pylori*. Встановлено, що специфічність дихального Хелік-тесту становила 96,55%, а чутливість 100%.

Проведені дослідження показали, що інфікування *H. pylori* впливало на перебіг ХГ. З'ясовано, що серед пацієнтів Ia підгрупи випадків вперше виявленого гастриту не було ($p<0,05$ порівняно з Ib), що підтверджує властивість *H. pylori* сприяти хронізації гастритів. Спостерігалася певна різниця в оцінці больового синдрому за шкалою Likert в залежності від наявності *H. pylori* (у позитивних $3,84 \pm 1,59$ балів, у негативних $2,50 \pm 1,53$ балів, $p>0,05$).

Морфологічно пангастрит істотно частіше виявляли у *H. pylori* позитивних пацієнтів (64,86% проти 38,24%, $p<0,01$). Серед пацієнтів Ia підгрупи частіше зустрічався дуоденогастральний рефлюкс (ДГР) (59,46% проти 23,53%, $p<0,05$). За результатами ендоскопічного обстеження пацієнтів з ізольованим перебігом ХГ встановлено, що у IIa підгрупі гелікобактерна інфекція сприяла розвитку антрум-гастриту (78,78% проти 26,08% $p<0,05$) та значно рідше гастриту тіла шлунку (3,03% проти 39,13% у IIб, $p<0,01$), а також прослідковувалася чітка залежність інфікованості та частоти виявлення ДГР (24,24% проти 8,70% в IIб, $p<0,05$). На нашу думку, наявність ДГР у *H. pylori*

позитивних пацієнтів сприяла масивній колонізації гелікобактерної інфекції у СОШ, а також атрофічним змінам.

Проведений аналіз частоти виявлення атрофії СОШ у пацієнтів I групи залежно від наявності *H. pylori*, показав, що тотальна атрофія (тіло та антрум) істотно частіше зустрічалася у *H. pylori* позитивних пацієнтів (72,34% проти 27,66%, $p < 0,05$). Однак частка пацієнтів з атрофією антруму (37,11% проти 62,89%, $p > 0,05$) та атрофією шлунку (43,27% проти 56,73%, $p > 0,05$) переважала серед *H. pylori* негативних пацієнтів. Результати аналізу локалізації атрофічних змін СОШ серед пацієнтів II групи показали, що серед *H. pylori* негативних пацієнтів атрофічні зміни зустрічалися істотно частіше, зокрема, атрофія тіла шлунку (72,00% проти 28,00%, $p < 0,05$), атрофія тіла та антруму (66,88% проти 33,12%, $p < 0,05$) атрофія антруму (52,74% проти 47,2%, $p > 0,05$).

Серед пацієнтів без гелікобактерної інфекції найчастішим місцем локалізації уражень СОШ був антральний відділ (47,06%) у той час як гастрит тіла виявляли лише у 14,7%.

Важливо, що інфікування *H. pylori* впливало і на перебіг коморбідної АГ. Середня тривалість АГ між підгрупами дещо відрізнялася, у Ia підгрупі становила $7,94 \pm 4,00$ років, в той час як Ib підгрупі $4,74 \pm 2,68$ років ($p > 0,05$). Оцінка величини ІМТ дозволила охарактеризувати Ia підгрупу як переважно пацієнтів з першим ступенем ожиріння (78,40% проти 17,00% Ib, $p < 0,05$), у той час як надлишкова маса тіла виявлялася рідше (20,47% проти 69,70% Ib, $p < 0,05$). Сумарний ризик за шкалою SCORE у пацієнтів Ia та Ib пігруп становив 4,78% (помірний ризик) та 2,17% (низький).

У пацієнтів з АГ та *H. pylori* позитивним ХГ відмічалася поліморфність болю в ділянці серця, який іррадіював у ліве підребер'я, ділянку епігастрію, або був пов'язаний з прийомом їжі, тоді як серед *H. pylori* негативних пацієнтів болі в ділянці серця мали, як правило, локальний характер. Статистично достовірної різниці у величині частоти серцевих скорочень (ЧСС) між Ia та Ib підгрупами не виявлено ($76,00 \pm 8,46$ та $76 \pm 6,57$ ударів/хв, $p > 0,05$), як і за ЕКГ-ознаками ГЛШ.

Встановлено, що інфікування *H. pylori* також впливало на результати ДМАТ. У Ia підгрупі істотно частіше виявляли пацієнтів з недостатнім зниженням нічного систолічного тиску (non-dipper: 49,52% проти 33,6% в Ib, $p < 0,05$) та навіть з підвищенням САТ у нічний період (night-peaker: 7,56%), тоді як серед пацієнтів Ib підгрупи цей добовий профіль взагалі не виявляли ($p < 0,05$), що може свідчити про цілодобове перевантаження тиском та зростання ризику розвитку ускладнень АГ. За профілем ДАТ основна частка пацієнтів Ia підгрупи були over-dipper (36,52%) та non-dipper (31,61%), хоча було виявлено і 7,24% пацієнтів з профілем night-peaker. Зіставлення результатів моніторингу добового АТ у пацієнтів Ia та Ib пігруп показало істотну різницю між показниками нічного САТ (САТ(Н): $143,87 \pm 7,75$ мм. рт. ст. проти $114,39 \pm 12,31$ мм. рт. ст., $p < 0,05$), ІЧ нічного САТ ($72,34 \pm 2,5$ проти $41,43 \pm 5,38$, $p < 0,05$), ІЧ нічного ДАТ ($58,64 \pm 4,68$ проти $17,77 \pm 6,42$, $p < 0,05$) та індексу площі САТ(Н) ($542,70 \pm 20,36$ проти $391,95 \pm 17,01$, $p < 0,05$).

Встановлено ряд кореляційних зв'язків параметрів ДМАТ у пацієнтів з АГ та *H. pylori* асоційованим гастритом. Так, добовий САТ(24) корелював з ІМТ ($r=0,83$, $p<0,05$) та абдомінальним ожирінням ($r=0,82$, $p<0,05$), ІЧ САТ – з ІМТ ($r=0,62$, $p<0,05$) та також абдомінальним ожирінням ($r=0,51$, $p<0,05$), ІІ САТ – з індексом талія/стегно ($r=0,58$, $p<0,05$), ІЧ ДАТ – з ІМТ ($r=0,63$, $p<0,05$). Натомість у підгрупі Іб виявлено лише істотний кореляційний зв'язок між САТ(24) та ІМТ ($r=0,65$, $p<0,05$).

При оцінці показників ліпідного обміну було виявлено, що пацієнти Іа підгрупи порівняно з Іб підгрупою характеризувалися вищим рівнем ЗХС на 17,66% ($6,40\pm 0,57$ ммоль/л проти $5,27\pm 0,96$ ммоль/л), ТГ на 16,98% ($2,12\pm 1,05$ ммоль/л проти $1,76\pm 0,78$ ммоль/л), ХС-ЛПНЩ на 27,09% ($4,43\pm 1,0$ ммоль/л проти $3,23\pm 0,78$ ммоль/л). Зміни ліпідного метаболізму частіше виявлялись за умов значної атрофії СОШ та значного бактеріального обсіменіння. Так, серед пацієнтів з III-IV стадіями атрофії СОШ у 62,6% та 74,8% виявляли порушення ліпідного обміну та у 57,5% пацієнтів з тяжким ступенем засіву СОШ бактеріями проти 23,89% у пацієнтів без гелікобактерій.

Для з'ясування впливу *H. pylori* на системне запалення, маркером якого виступає СРП, було проведено аналіз його вмісту у пацієнтів Іа та Іб підгруп, що засвідчив тенденцію до зростання ($7,41\pm 1,37$ мг/л проти $5,87\pm 0,99$ мг/л, $p>0,05$). Важливо, що рівень СРП у всіх обстежених пацієнтів корелював як з тривалістю АГ ($r=0,54$, $p<0,05$), так і з тривалістю ХГ ($r=0,77$, $p<0,01$). Незалежно від коморбідності з АГ, у пацієнтів з помірним та тяжким ступенем інфільтрації СОШ бактеріями рівень СРП був істотно вищим ($7,27\pm 1,04$ мг/л, та $8,13\pm 1,25$ мг/л) порівняно з легким ступенем інфільтрації ($4,75\pm 1,02$ мг/л, обидва $p<0,05$). За умов коморбідного перебігу ХГ та АГ виявлено істотні зміни рівня СРП в залежності від ступеня обсіменіння СОШ гелікобактеріями (табл. 1).

Таблиця 1 – Рівень С-реактивного протеїну у пацієнтів з хронічним гастритом та АГ залежно від ступеня обсіменіння слизової оболонки *H. pylori*

Ступінь обсіменіння СОШ	Середній рівень СРП (мг/л)
<i>H. pylori</i> відсутні	$4,35\pm 0,42$
Легкий	$5,01\pm 0,70$
Помірний	$6,34\pm 0,49^*$
Тяжкий	$7,92\pm 1,02^*$

Примітка: * – різниця істотна відносно пацієнтів без обсіменіння ($p<0,05$).

Визначення рівнів ГЦ та вітаміну В12 показало, що, хоча пацієнти з ХГ, поєднаним з АГ, мали лише дещо вищий рівень ГЦ порівняно з хворими на ХГ без АГ ($16,53\pm 5,36$ мкмоль/л, проти $12,38\pm 3,4$ мкмоль/л, $p>0,05$), проте ГЦ у них визначалася істотно частіше (53,52%), на противагу II групі, де ГЦ зустрічалася лише у 25,31% пацієнтів ($p<0,05$). Вмісти ГЦ та вітаміну В12 залежали також від віку та статі пацієнтів, інфікування *H. pylori* (табл. 2).

Таблиця 2 – Рівні гомоцистеїну та вітаміну В12 у пацієнтів з поєднаним перебігом ХГ та АГ залежно від віку, статі та інфікованості *H. pylori*

Критерій розподілу	Підгрупи	Стать/вік	ГЦ, мкмоль/л	Вітамін В12, пг/мл
Стать	Ia (n=37)	Чоловіки (n=14)	19,31±4,01	178,28±58,31
		Жінки (n=23)	18,59±1,70	196,19±37,64
	Iб (n=34)	Чоловіки (n=15)	17,94±3,30	379,84±36,30
		Жінки (n=19)	17,55±1,05	385,57±57,17
Вік	Ia (n=37)	18-44 років (n=6)	18,07±2,20	232,17±51,73
		45-59 років (n=23)	18,83±3,71	178,56±33,56
		60-74 років (n=8)	22,50±2,48	156,12±45,34
	Iб (n=34)	18-44 років (n=3)	14,50±0,73	368,37±48,33
		45-59 років (n=18)	15,60±3,70	210,55±63,47
		60-74 років (n=15)	19,32±1,94	173,38±55,94

Звертає увагу факт, що за умов наявності *H. pylori* інфекції рівні ГЦ завжди були вищими, а вітаміну В12 нижчими. Крім того, встановлено прямий кореляційний зв'язок вмісту ГЦ з віком пацієнтів ($r=0,7$, $p<0,05$).

При порівнянні рівня ГЦ та локалізації ХГ виявлено істотну залежність між частотою виявлення пангастриту та ГГЦ ($r=0,72$, $p<0,05$). При оцінці рівня ГЦ в залежності від атрофічних змін СОШ встановлено, що у пацієнтів з помірною чи тяжкою стадією атрофії рівень ГЦ був вищим (19,63±3,16 мкмоль/л), ніж у пацієнтів з легкою стадією атрофії (15,2±0,12 мкмоль/л, $p<0,05$). Серед пацієнтів з ГГЦ у 67,86% виявляли помірний і тяжкий ступінь обсіменіння СОШ, тоді як легкий зустрічався лише у 32,14% пацієнтів ($p<0,05$).

Знайдений кореляційний зв'язок між ГГЦ та тривалістю ХГ ($r=0,62$, $p<0,05$) незалежно від коморбідності. За умов поєданого перебігу у пацієнтів I групи рівень ГЦ істотно корелював з середньодобовим САТ ($r=0,84$, $p<0,01$), індексом часу САТ ($r=0,52$, $p<0,05$), ЗХС (Ia $r=0,86$, $p<0,05$, Iб $r=0,47$, $p<0,05$; IIa $r=0,36$, $p<0,05$), ХС-ЛПНЩ (Ia $r=0,67$, $p<0,05$, Iб $r=0,51$, $p<0,05$), ТГ (Ia $r=0,53$, $p<0,05$, Iб $r=0,38$, $p<0,05$), тоді як за умов ізольованого перебігу ХГ таких кореляцій не виявлено, крім асоціації у IIa підгрупі.

Загалом, вміст вітаміну В12 був нижчим у чоловіків, в осіб старшого віку та за умов інфікування *H. pylori*. У пацієнтів обох підгруп спостерігалось зниження рівня вітаміну В12 з віком: у Ia підгрупі встановлено дещо нижчий рівень серед хворих віком 60-74 років порівняно з 18-44 років (156,12±45,34 пг/мл проти 232,17±51,73 пг/мл, $p>0,05$), що набуло істотності у Iб підгрупі (173,38±55,94 пг/мл проти 368,37±48,33 пг/мл, $p<0,05$). В обох підгрупах встановлені зворотні кореляційні зв'язки між тривалістю ХГ та рівнем вітаміну В12, причому у пацієнтів з *H. pylori* коефіцієнт кореляції був вищим ($r=-0,72$, $p<0,05$, та $r=-0,66$, $p<0,05$).

Проведений комплекс досліджень зумовив необхідність з'ясування потреби та ефективності корекції рівня вітаміну В12 у пацієнтів з ГГЦ. Загалом, серед усіх обстежених пацієнтів виявлено 61 особи з ГГЦ, з них 47 (66,63%) хворих з коморбідним перебігом АГ і ХГ та 14 (25,31%) пацієнтів з ізольованим

ХГ. У залежності від застосованого лікування усі пацієнти з ГЦ були поділені на 2 групи: група А (n=31) отримувала стандартну ерадикаційну терапію 10 днів (інгібітор протонної помпи рабепразол у дозі 20 мг двічі на день + кларитроміцин 500 мг двічі на день + амоксицилін 1000 мг двічі на день) та вітамін В12 (0,5 мг через добу в/м курсом 20 ін'єкцій), група Б (n=30) отримувала лише аналогічну ерадикаційну терапію. Контроль ерадикації здійснювали згідно з рекомендаціями Маастрихт IV через 4 тижні після завершення курсу ерадикаційної терапії, а рівень ГЦ повторно визначали через 2 місяці після проведеного лікування.

Встановлено, що середній рівень ГЦ у пацієнтів групи А після оптимізованого запропонованого лікування достовірно знизився з $19,30 \pm 2,03$ мкмоль/л до $13,53 \pm 3,7$ мкмоль/л ($p < 0,05$), тоді як у групі Б спостерігалася менш виражена динаміка (з $18,9 \pm 1,81$ мкмоль/л до $16,55 \pm 2,12$ мкмоль/л, $p > 0,05$). Таким чином, у групі А рівень ГЦ знизився на 24,72% ($p < 0,05$), у групі Б – лише на 12,44% ($p > 0,05$). Підвищеним понад норму (15,0 мкмоль/л) ГЦ залишався у 12,9% пацієнтів групи А та вдвічі частіше (26,66%) серед пацієнтів групи Б, при цьому у всіх цих осіб спостерігалася важка стадія атрофічних змін СОШ. Рівні ГЦ та вітаміну В12 залишались у тісному кореляційному зв'язку і після оптимізованого лікування (рис. 1).

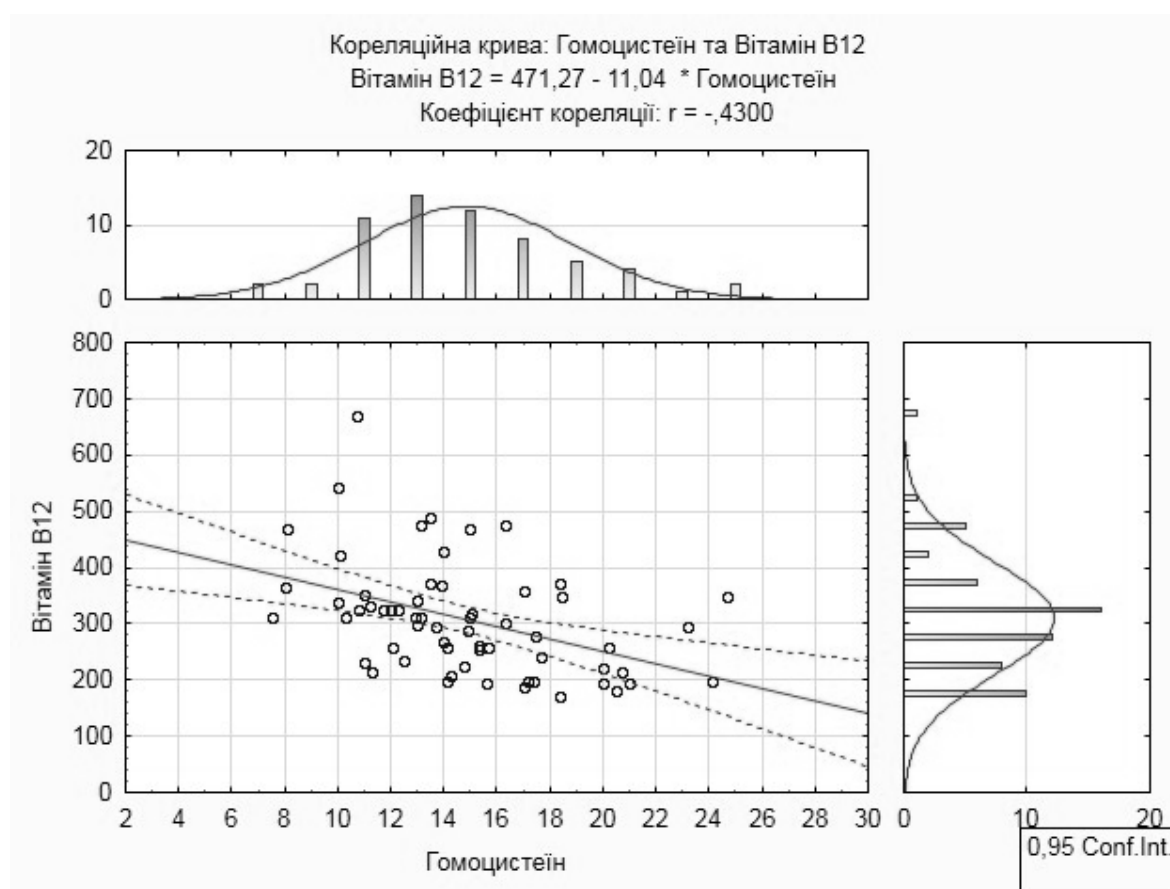


Рисунок 1 – Кореляційна крива рівня гомоцистеїну та вітаміну В12 після оптимізованого лікування

Аналіз динаміки рівня вітаміну В12 також засвідчив високу ефективність запропонованої схеми лікування. Так, рівень вітаміну В12 у групі А зріс на 43,26% ($p < 0,05$), у той час, як у групі Б лише на 12,62% ($p > 0,05$) (рис. 2.)

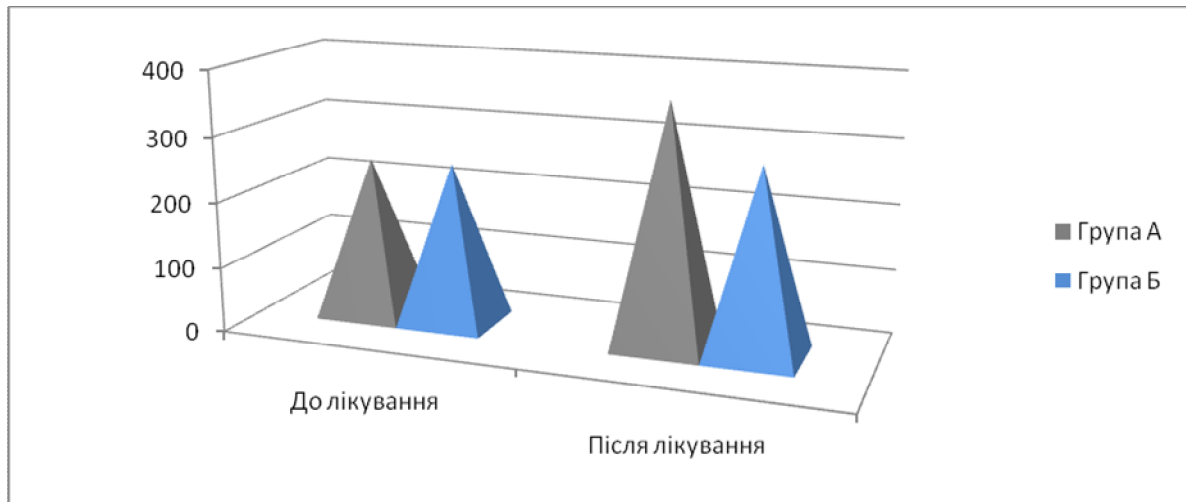


Рисунок 2 – Рівні вітаміну В12 до та після лікування

Аналіз динаміки рівня вітаміну В12 також засвідчив високу ефективність запропонованої схеми лікування. Так, рівень вітаміну В12 у групі А зріс на 43,26% ($p < 0,05$), у той час, як у групі Б лише на 12,62% ($p > 0,05$).

При оцінці впливу двох схем терапії на рівень СРП встановлено істотне зниження його в обох групах: в групі А з $7,56 \pm 0,18$ мг/л до $5,71 \pm 0,21$ мг/л ($p < 0,05$) та у групі Б з $7,41 \pm 0,12$ мг/л до $6,34 \pm 0,32$ мг/л ($p < 0,05$), однак ступінь зниження за умов застосування оптимізованої нами схеми був більшим (24,5%), ніж за умов стандартної схеми (14,4%).

Отримані в ході дослідження зміни показників ДМАТ у пацієнтів групи А також свідчать про ефективність проведеної терапії. Так, ІЧ САТ(24) вдалося знизити з $78,85 \pm 20,84\%$ до $41,83 \pm 22,23\%$, ІЧ САТ(Н) з $89,34 \pm 21,91\%$ до $49,33 \pm 18,47\%$ та підвищити ступінь нічного зниження САТ з $5,18 \pm 2,20\%$ до $8,69 \pm 2,34\%$. У динаміці лікування цих пацієнтів групи А також виявлено істотну різницю за ІЧ ДАТ(Н) (з $89,35 \pm 21,96\%$ до $32,35 \pm 12,45\%$, $p < 0,05$) та нічним зниженням ДАТ (з $5,18 \pm 2,17\%$ до $10,23 \pm 3,02\%$, $p > 0,05$).

ВИСНОВКИ

В дисертації подано теоретичне узагальнення і нове вирішення науково-практичного завдання – покращення діагностики та оптимізація комплексного лікування Н. рулогі асоційованого гастриту, поєднаного з артеріальною гіпертензією, на підставі вивчення клінічної картини, гістологічної структури слизової оболонки шлунка, добового моніторингу артеріального тиску та патофізіологічної ролі гомоцистеїну.

1. Особливостями перебігу хронічного гастриту за умов поєднаного перебігу з АГ є частіші прояви больового (73,2%, $p < 0,05$), диспепсичного (86,1%, $p < 0,05$), астеноневротичного (64,8%, $p < 0,05$) синдромів, частіший розвиток пангастриту (52,1% проти 14,0%, $p < 0,05$) з атрофією (54,9% проти

16,1%, $p < 0,05$) помірної стадії (62,0% та 34,1%, $p < 0,05$), набряком слизової (80,3% проти 44,7%, $p < 0,05$), більш частий гастроезофагальний рефлюкс (31,0% проти 19,6%, $p < 0,05$).

2. За умов коморбідності з хронічним гастритом артеріальна гіпертензія реєструвалася частіше у пацієнтів молодого віку, характерними були наявність ожиріння (у 78,4%) чи надлишкової маси тіла (у 20,5%); відмічалася поліморфність болю в ділянці серця. Виявлені прямі кореляційні зв'язки між показниками ДМАТ та традиційними чинниками кардіоваскулярного ризику (САТ(24) та ІМТ: $r = 0,66$, $p < 0,05$; ІІІ САТ та абдомінальним ожирінням: $r = 0,72$, $p < 0,05$).

3. Інфікування слизової оболонки шлунку Н. pylori проявлялось розвитком пангастриту (64,9% проти 38,2%, $p < 0,05$) та дуодено-гастральним рефлюксом (59,5% проти 23,5%, $p < 0,05$), частішим розвитком тотальної атрофії (72,3% проти 27,7% $p < 0,05$). Тяжкий ступінь обсіменіння супроводжувався порушеннями ліпідного спектру (57,5% проти 23,9%, $p < 0,05$). Н. pylori інфекція у пацієнтів з АГ сприяла порушенням добового профілю АТ (49,5% non-dipper, 7,6% night-peaker) та збільшенню варіабельності САТ та ДАТ: (САТ(Н) вищий на 20,49%, ІЧ САТ(Н) на 42,73%, ІЧ ДАТ(Н) на 69,7% та ІІІ САТ(Н) на 27,78%).

4. Вміст ГЦ крові залежав від віку ($r = 0,7$, $p < 0,05$) та статі пацієнтів, тривалості ХГ ($r = 0,62$, $p < 0,05$), але завжди був вищим за наявності Н. pylori, прямо корелював з САТ(24) ($r = 0,84$, $p < 0,01$), ІЧ САТ ($r = 0,52$, $p < 0,05$), ЗХС ($r = 0,86$, $p < 0,05$), ХС-ЛПНЦ ($r = 0,67$, $p < 0,05$), ТГ ($r = 0,53$, $p < 0,05$) та обернено – з вмістом вітаміну В12 ($r = -0,72$, $p < 0,05$). За умов поєднання АГ та ХГ частіше виявлялась ГГЦ (53,5% проти 25,3%, $p < 0,05$). Рівень вітаміну В12 був дещо нижчим у чоловіків, в осіб старшого віку та корелював з тривалістю ХГ, більш тісно за умов інфікування слизової оболонки шлунку Н. pylori ($r = -0,72$, $p < 0,05$ та $r = -0,66$, $p < 0,05$).

5. Включення до стандартної схеми ерадикаційної терапії парентерального введення вітаміну В12 сприяло істотному зниженню рівня гомоцистеїну (на 29,9%, $p < 0,05$), зростанню вмісту в крові вітаміну В12 (на 43,26%, $p < 0,05$) при істотному зниженні рівня СРП, що супроводжувалось нормалізацією показників ДМАТ: зниженням індексів часу САТ(24) з 78,8% до 41,8%, САТ(Н) з 89,3% до 49,3%, ДАТ(Н) з 89,3% до 32,3% ($p < 0,05$) та зростанням ступенів нічного зниження САТ з 5,2% до 8,7% та ДАТ з 5,2% до 10,2%.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для оцінки кардіоваскулярного ризику у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та хронічним гастритом поряд із стандартними методами дослідження доцільно проводити не тільки визначення гелікобактерної інфекції, але й рівнів гомоцистеїну та вітаміну В12, що дозволить виокремити хворих з ГГЦ для зниження цього кардіоваскулярного фактора ризику.

2. Усім пацієнтам з АГ та Н. pylori асоційованим гастритом окрім базової ерадикаційної терапії для корекції гіпергомоцистеїнемії слід включати до лікування вітамін В12 1 мл (0,5 мг) в/м через добу курсом 20 ін'єкцій.

3. Діагностика *H. pylori* інфекції у хворих на АГ та ХГ може проводитись з використанням неінвазивного Хелік-тесту (Росія), який має високі чутливість (98%) та специфічність (100%) і є достатньо простим для амбулаторного використання.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Курбан М. М. Діагностичне значення рівня гомоцистеїну в клініці внутрішніх хвороб / М. М. Курбан // Практична медицина. – 2012. – №4, Том XVIII. – С. 59-66.
2. Дутка Р. Я. *Helicobacter pylori* у пацієнтів з хронічним гастритом і її вплив на перебіг артеріальної гіпертензії, як коморбідної патології / Р. Я. Дутка, М. М. Курбан // Архів клінічної медицини. – 2014. – № 1(20). – С. 26-28 (Дисертант провела клінічне та інструментальне обстеження пацієнтів, здійснила узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до друку).
3. Курбан М. М. Клінічні аспекти перебігу хронічного гастриту у пацієнтів з супутньою артеріальною гіпертензією / М. М. Курбан, Р. Я. Дутка, З. Р. Леонтєва // Science Rise. – 2015. – № 3(15). – С. 107-111 (Дисертант провела клінічне та інструментальне обстеження пацієнтів, здійснила узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до друку).
4. Курбан М. М. Кардіоваскулярний ризик та рівень плазмового гомоцистеїну у пацієнтів з хронічним гастритом та артеріальною гіпертензією / М. М. Курбан // Експериментальна і клінічна медицина. – 2015. – № 3(68). – С. 53-56.
5. Kurban M. M. Interdependence of inflammatory activity, homocysteine and lipid abnormalities in patient with chronic *Helicobacter pylori* associated gastritis in combination with hypertension / M. M. Kurban // «European Applied Sciences: modern approaches in scientific researches» 9-th International scientific conference (31 March 2014, Stuttgart, Germany). – 2014. – P. 35-37.
6. Стратифікація ризику виникнення ерозивно-виразкових гастропатій у хворих з гострим коронарним синдромом / Л. О. Тишко, Г. В. Башта, М. М. Курбан, Л. М. Копчак // DNY VEDY – Lekarstvi Chemie a chemiska technologie materialy X mezinarodni vedecko-prakticka conference (Praha, 27.03.2014 – 05.04.2014). – 2014. – №26. – С. 26-29 (Дисертант провела огляд літератури, клінічне та інструментальне дослідження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз отриманих даних).
7. Kurban M. M. Daily monitoring of blood pressure in patient with arterial hypertension and comorbid chronic gastritis / M. M. Kurban, A. Y. Bazylevych, S. I. Gerych // European Journal of Medical Technologies. – 2016. – № 4(13). – P. 42-47 (Дисертант провела клінічне та інструментальне обстеження пацієнтів, здійснила узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до друку).
8. Курбан М. М. Роль *Helicobacter pylori* (Hр) в прогресуванні артеріальної гіпертензії на тлі хронічного гастриту / М. М. Курбан, О. М. Матущак, Г. В. Данилова // Українські медичні вісті. Матеріали XII з'їзду ВУЛТ, Київ, 5-7

вересня 2013 р. – №1-4 (76-79). – С. 144 (*Дисертант провела клінічне та інструментальне обстеження пацієнтів, здійснила узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до друку*).

9. Дутка Р. Я. Показники ліпідного обміну, рівні гомоцистеїну та СРП у хворих з хронічним гастритом в поєднанні з артеріальною гіпертензією / Р. Я. Дутка, О. М. Матушак, М. М. Курбан // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції, Львів, 26-27 вересня 2014 р. – С. 48-50 (*Дисертант провела клінічне та інструментальне обстеження пацієнтів, здійснила узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до друку*).

10. Курбан М. М. Особливості ліпідного обміну та рівень СРП в крові у пацієнтів з хронічним гастритом / М. М. Курбан, О. М. Матушак, Г. В. Башта // XV конгрес СФУЛТ, м. Чернівці, 16-18 жовтня 2014 р. – № 1-4(80-83). – С. 117 (*Дисертант провела клінічне та інструментальне обстеження пацієнтів, здійснила узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до друку*).

11. Башта Г. В. Добовий моніторинг артеріального тиску, як метод ранньої діагностики артеріальної гіпертензії / Г. В. Башта, М. М. Курбан, О. М. Матушак // Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні досягнення медичних наукових досліджень в Україні та країнах ближнього зарубіжжя», Київ, 2-3 жовтня 2015 р. – С. 70-71 (*Дисертант провела клінічне та інструментальне обстеження пацієнтів, здійснила узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до друку*).

АНОТАЦІЯ

Курбан М.М. Гелікобактерна інфекція та рівень гомоцистеїну у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з *Helicobacter pylori* асоційованим гастритом. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2017.

У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення і вирішення актуального наукового завдання – підвищення ефективності діагностики та лікування пацієнтів з коморбідним перебігом артеріальної гіпертензії та хронічного гастриту шляхом корекції гіпергомоцистеїнемії та ерадикації *Helicobacter pylori*.

Показано, що за умов коморбідного перебігу АГ та ХГ достовірно частіше виявляли важчий перебіг ХГ, що характеризувався розвитком тотального ураження слизової оболонки шлунка з її подальшою атрофією. Порушення добового профілю артеріального тиску істотно частіше виявляли у пацієнтів з тяжким ступенем обсіменіння гелікобактерною інфекцією. Доведено, що наявність гелікобактерної інфекції у хворих з артеріальною гіпертензією сприяє більш частому виникненню гіпергомоцистеїнемії, гіповітамінозу В12, підвищенню рівня С-реактивного протеїну та дисліпідемій,

що супроводжується несприятливими змінами добового профілю артеріального тиску. Призначення лікування з врахуванням обсіменіння *H. pylori* слизової оболонки шлунка та з додатковим включенням до комплексної терапії парентерального введення вітаміну В12 дозволило підвищити ефективність лікування, що було підтверджено зниженням рівнів гомоцистеїну, С-реактивного протеїну, підвищенням вмісту вітаміну В12 та покращенням показників добового моніторингу артеріального тиску.

Ключові слова: хронічний гастрит, артеріальна гіпертензія, гомоцистеїн, *Helicobacter pylori*, вітамін В12.

АННОТАЦІЯ

Курбан М.Н. Геликобактерная инфекция и уровень гомоцистеина у больных артериальной гипертензией в сочетании с *Helicobacter pylori* ассоциированным гастритом. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – внутренние болезни. – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого МЗ Украины, Львов, 2017.

В диссертационной работе представлены теоретическое обобщение и решение актуальной научной задачи – повышение эффективности диагностики и лечения пациентов с коморбидным течением артериальной гипертензии и хронического гастрита путем ранней коррекции гипергомоцистеинемии и эрадикации *Helicobacter pylori*.

Исследованиями установлено, что при коморбидном течении артериальной гипертензии и хронического гастрита достоверно чаще выявляли более тяжелое течение хронического гастрита, что характеризировалось развитием тотального поражения слизистой оболочки желудка с ее дальнейшей атрофией. Нарушение суточного профиля артериального давления достоверно чаще обнаруживали у пациентов с тяжелой степенью обсеменения геликобактерной инфекцией. Доказано, что наличие хеликобактерной инфекции способствует более частому возникновению гипергомоцистеинемии, гиповитаминозу В12, повышению уровня С-реактивного протеина и дислипидемий, что сопровождается неблагоприятными изменениями суточного профиля артериального давления. Назначение лечения с учетом обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки желудка и дополнительное включение в комплексную терапию парентерального введения витамина В12 позволяет повысить эффективность лечения, что подтверждается снижением уровня гомоцистеина, С-реактивного протеина, повышением содержания витамина В12 и улучшением показателей суточного мониторинга артериального давления.

Ключевые слова: хронический гастрит, артериальная гипертензия, гомоцистеин, *Helicobacter pylori*, витамин В12.

SUMMARY

Kurban M. M. Helicobacter pylori and homocysteine level in patients with arterial hypertension combined with Helicobacter pylori associated gastritis. –
On the rights of the manuscript.

The dissertation for the scientific degree of the Candidate of Medical Sciences obtaining in specialty 14.01.02 – Internal diseases. – Danylo Halytsky Lviv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2017.

The dissertation was aimed at improving of diagnosis and correction of comorbid pathology in patients with arterial hypertension and Helicobacter pylori associated gastritis.

Totally 127 persons were included into the study. The main group (I) was comprised with 71 patients with arterial hypertension combined with chronic gastritis (37 patient were Helicobacter pylori positive persons and 34 – Helicobacter negative); 56 patient with chronic gastritis were included into the comparison group II (33 patient were Helicobacter pylori positive and 23 – Helicobacter negative). All participants underwent anthropometry, general examination, as well as comprehensive laboratory testing, particularly measurement of serum level of homocysteine, vitamin B12, C-reactive protein, lipid profile, 24-hour monitoring of blood pressure, ECG, the investigation of stomach (fibrogastroscopy with biopsy of stomach mucosa); we used 2 methods for diagnostic Helicobacter pylori infection: breathing test – Helic test and microscopy investigation.

As the result of the study, we found that the presence of Helicobacter pylori infection in patient with arterial hypertension and chronic gastritis causes increasing of cardiovascular risk, especially increased serum homocysteine level, C-reactive protein, decreased level of vitamin B12 and changes profile of blood pressure.

Also it was stated that patient with arterial hypertension and chronic gastritis has some peculiarities, in particular 52.11% of patients have pangastritis (total gastritis) with atrophy (54.93%), moderate stage with edema of mucosa and erosive damage. Patient with Helicobacter pylori infection in 64.86% have pangastritis as Helicobacter pylori negative persons only in 38.24%, $p < 0.05$. More of patients with arterial hypertension and Helicobacter pylori associated gastritis have duodenogastral reflux (59.46%, $p < 0.05$) and total atrophy of stomach mucosa (72,34%). Significant changes of lipid metabolism ($p < 0.05$) were found in case of patients with severe degree of Helicobacter pylori contamination.

Presents of Helicobacter pylori in patient with arterial hypertension and chronic gastritis contributed violation daily profile of blood pressure, increased variables systolic and diastolic pressure. Analysis of the daily monitoring of the blood pressure showed that patients in group II compared with group I had significant variability in systolic blood pressure as well as diastolic blood pressure, in both groups the index of night time systolic blood pressure differed significantly (72.34 ± 2.5 vs 41.43 ± 5.38 , $p < 0.05$), as well as the index of night time diastolic blood pressure (58.64 ± 4.68 to 17.77 ± 6.42) and the area index of night systolic blood pressure (542.70 ± 20.36 to 391.95 ± 17.01 , $p < 0.05$).

For an integrated evaluation of the factors influencing the daily blood pressure, a correlation analysis of indicators of cardiovascular risk factors such as standard body mass index, index waist/hip and abdominal obesity was conducted. In patients of the I group daily systolic blood pressure correlated with body mass index ($r=0.83$, $p<0.05$) and abdominal obesity ($r=0.82$, $p<0.05$), time index of systolic blood pressure correlated with body mass index ($r=0.62$, $p<0.05$) and abdominal obesity ($r=0.72$, $p<0.05$), area index of systolic blood pressure correlated with waist/hip index ($r=0.58$, $p<0.05$) and abdominal obesity ($r=0.51$, $p<0.05$), time index of diastolic blood pressure with a body mass index ($r=0.63$, $p<0.05$). In the group II a significant correlation between systolic blood pressure and body mass index ($r=0.65$, $p<0.05$) was found.

Elevated serum level of homocysteine were associated with patients age ($r=0.7$, $p<0.05$), and duration of the chronic gastritis ($r=0.62$, $p<0.05$), also level of vitamin B12 was associated with duration of the chronic gastritis ($r=-0.72$, $p<0.05$), it shows negative influence of chronic gastritis for hyperhomocysteinemia, as cardiovascular risk marker. Level of vitamin B12 was lower for men comparing to woman, in oldest people and the *Helicobacter pylori* infections contamination. Inverse correlation connectivity between duration of chronic gastritis and level of vitamin B12 represents pathogenetic role of chronic gastritis not only hypovitaminosis B12 and in hyperhomocysteinemia.

Inclusion to standards eradication therapy solution vitamin B12 for injections every other day in daily dose 0.5 mg, shows better result for corrections of increased level of homocysteine and C-reactive protein. Regarding patients who received combined therapy, we saw changes profile daily blood pressure, especially time index for systolic blood pressure and level of systolic blood pressure.

Keywords: chronic gastritis, arterial hypertension, homocysteine, *Helicobacter pylori*, vitamin B12.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	– артеріальна гіпертензія
АТ	– артеріальний тиск
ГЕР	– гастроезофагальний рефлюкс
ГЦ	– гомоцистеїн
ГГЦ	– гіпергомоцистеїнемія
ГЛШ	– гіпертрофія лівого шлуночка
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск
ДГР	– дуоденогастральний рефлюкс
ДІ	– добовий індекс
ДМАТ	– добовий моніторинг артеріального тиску
ЕКГ	– електрокардіографія
ЗХС	– загальний холестерин
ХС-ЛПВЩ	– ліпопротеїни високої щільності
ХС-ЛПДНЩ	– ліпопротеїни дуже низької щільності
ХС-ЛПНЩ	– ліпопротеїни низької щільності
ІМТ	– індекс маси тіла
ІП	– індекс площі
ІПП	– інгібітор протонної помпи
ІТС	– індекс талія-стегно
ІЧ	– індекс часу
КА	– коефіцієнт атерогенності
ХГ	– хронічний гастрит
САТ	– систолічний артеріальний тиск
СОШ	– слизова оболонка шлунку
ССЗ	– серцево-судинні захворювання
ТГ	– тригліцериди
ФЕГДС	– фіброгастродуоденоскопія
ЧСС	– частота серцевих скорочень
<i>H. pylori</i>	– <i>Helicobacter pylori</i>