## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

ХАРКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ЖУКОВА Вікторія Борисівна

УДК: 616.342-002:616.13-004.6]-092

**ВПЛИВ ЕРАДИКАЦІЇ ГЕЛІКОБАКТЕРНОЇ ІНФЕКЦІЇ НА ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЮ У ХВОРИХ**

**НА ХРОНІЧНИЙ АТРОФІЧНИЙ ГАСТРИТ У ПОЄДНАННІ З АТЕРОСКЛЕРОЗОМ**

14.01.02 – внутрішні хвороби

**Автореферат**

**дисертації на здобуття наукового ступеня**

**кандидата медичних наук**

Харків – 2007

**Дисертацією є рукопис**

Робота виконана в ДУ "Інститут терапії ім. Л.Т. Малої АМН України",

м. Харків

Науковий керівник: **заслужений діяч науки і техніки України,**

 **доктор медичних наук, професор**

Бабак Олег Якович**,**

 **ДУ "Інститут терапії ім. Л.Т. Малої**

 **АМН України", директор,**

 **Харківський державний медичний університет**

МОЗ України, завідувач кафедри госпітальної терапії та

 клінічної фармакології;

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор

 **Звягінцева Тетяна Дмитрівна,**

 Харківська медична академія післядипломної освіти

 МОЗ України,

завідувач кафедри гастроентерології

 доктор медичних наук, професор

 **Пасієшвілі Людмила Михайлівна,**

 Харківський державний медичний університет

 МОЗ України,

 завідувач кафедри загальної практики-сімейної медицини.

**Захист дисертації відбудеться "08" лютого 2008 р. о 1200 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04 при Харківському державному медичному університеті МОЗ України (61022, м. Харків, пр. Леніна, 4).**

**З дисертацією можна ознайомитись у науковій бібліотеці Харківського державного медичного університету (61022, м. Харків, пр.Леніна, 4).**

**Автореферат розісланий " " 2008 р.**

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04,

доктор медичних наук, доцент Фролова Т.В.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Протягом останніх років важливого медичного та соціально-економічного значення як в Україні, так і в світі набуває проблема поєднаного перебігу найбільш поширених захворювань. Їх сумісний перебіг може привносити особливості в клінічну картину кожного з них, впливати на лабораторно-інструментальні показники. Це потребує диференційованих підходів до лікування цієї категорії пацієнтів. Прикладом такої ситуації, зокрема, є поєднання хронічного атрофічного гастриту (ХАГ) з ішемічною хворобою серця (ІХС), переважною причиною розвитку якої є атеросклероз.

ХАГ в більшості випадків є наслідком довготривалої персистенції Нelicobacter pylori (H.pylori) у слизовій оболонці шлунку (СОШ) (Пиманов С.И., Макаренко Е.В, 2005; Бабак О.Я., 2006; Suovaniemi O., Harconen M., Sipponen P., 2002).

В свою чергу патологія серцево-судинної системи в усьому світі залишається основною причиною захворюваності, втрати працездатності, інвалідності та смертності (Коваленко В.М., 2004).

Тривалий час поєднання ХАГ з атеросклерозом розглядалося як наслідок їхньої широкої розповсюдженості. Однак, дослідження останніх років довели, що ці захворювання мають ряд спільних патогенетичних ланок, зокрема таких, як підвищення рівня гомоцистеїну (ГЦ) у крові та модифікація ліпідного обміну. Виявлено, що H.pylori-асоційовані захворювання нерідко взаємопов'язані із порушенням ліпідного обміну (Щупакова А.Н., 2006; A. Laurila, A. Bloigu, S. Naysa et al., 1999; G. Chimienti, F. Russo, Lamanussi B.L. et al., 2003). В свою чергу, роль порушень ліпідного спектру крові у розвитку та прогресуванні атеросклерозу є доказаною та незаперечною (Лутай М.І., 2003, 2004).

Із підвищеним рівнем ГЦ крові пов'язують низку метаболічних змін: окислення холестерину ліпопротеїдів низької та дуже низької густини у ендотелії та плазмі крові, **порушення функції ендотелію,** активацію тромбоцитів та коагуляційного каскаду. На сьогоднішній час гіпергомоцистеїнемію визнано незалежним фактором розвитку атеросклерозу коронарних, церебральних та периферичних судин (Вrattstrom L., Wilcken D., 2000; E.S. Ford, S.J. Smith, D.F. Stroupe et al., 2002). За думкою окремих авторів підвищений рівень ГЦ пов’язаний з атеросклерозом навіть тісніше, ніж гіперхолестеринемія (O. Nygard, J. Nordrehaug, H. Refsum et al., 1997; Pearson T.A, 2002).

При наявності атеросклерозу погіршується мікроциркуляція гастродуоденальної зони, підсилюється агрегація еритроцитів, підвищується проникність капілярів, розвивається гіпоксія у гастродуоденальній зоні, що зменшує резистентність CОШ до агресивних чинників (Коркушко О.В., Коваленко Л.И., 2001).

**Таким чином, перебіг H.pylori - асоційованого ХАГ на тлі атеросклерозу, крім наявності спільних патогенетичних ланок, характеризується взаємообтяжливим впливом захворювань. Існуючи методи корекції гіпергомоцистеїнемії в переважній більшості симптоматичні. В той же час, загальноприйнятим методом лікування H.pylori-асоційованого хронічного атрофічного гастриту є ерадикаційна терапія. Вплив останньої на гіпергомоцистеїнемію у хворих H.pylori-асоційованим ХАГ у поєднанні з атеросклерозом спеціально не вивчався.**

Отже, вивчення впливу ерадикації гелікобактерної інфекції на гіпергомоцистеїнемію у хворих H.pylori-асоційованим ХАГ у поєднанні з атеросклерозом може бути перспективним напрямком патогенетичної терапії підвищеного рівня гомоцистеїну у такої категорії хворих.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана у відповідності із планом науково-дослідних робіт ДУ "Інститут терапії ім. Л.Т. Малої АМН України", затвердженим АМН України, і є фрагментом науково-дослідної роботи відділу захворювань печінки і шлунково-кишкового тракту: “Розробити методи діагностики і профілактики прогресування Нelicobacter pylori-асоційованого гастриту” (номер державної реєстрації 0105U000757). Роль автора розробка клініко-патогенетично обґрунтованої схеми лікування гіпергомоцистеїнемії у хворих хронічним атрофічним гастритом у поєднанні з атеросклерозом.

**Мета і завдання дослідження:** розробити спосіб патогенетично обґрунтованої терапії гіпергомоцистеїнемії у хворих на хронічний атрофічний гастрит у поєднанні з атеросклерозом на підставі вивчення в них особливості клінічної картини, ендоскопічних, ультрасонографічних, біохімічних, імуноферментних, морфологічних та гістологічних показників.

Відповідно до мети роботи були поставлені наступні **завдання**:

1. Вивчити характер та частоту клінічних ознак у хворих на хронічний атрофічний гастрит, який перебігає на тлі ішемічної хвороби серця.
2. Дослідити особливості ендоскопічних, морфологічних та гістологічних показників у пацієнтів з хронічним атрофічним гастритом, що перебігає на тлі ішемічної хвороби серця.
3. Визначити зміни в показниках плазмового гомоцистеїну у хворих на хронічний атрофічний гастрит, що перебігає на тлі ішемічної хвороби серця, дослідити його залежність від клінічного варіанту ішемічної хвороби серця.
4. Проаналізувати зміни в показниках ліпідного спектру крові у хворих на хронічний атрофічний гастрит, що перебігає на тлі ішемічної хвороби серця, з урахуванням типу дисліпідемії та рівня гомоцистеїну крові.
5. Встановити ультрасонографічні особливості стану загальних сонних артерій при перебігу хронічного атрофічного гастриту на тлі ІХС та дослідити їх залежність від вмісту гомоцистеїну в крові.
6. Оцінити ефективність антигелікобактерної терапії на клінічні, ендоскопічні та гістологічні прояви хронічного атрофічного гастриту, який перебігає на тлі ішемічної хвороби серця , та рівень гомоцистеїнемії.

##### Об’єкт дослідження: *H.pylori-асоційований хронічний атрофічний гастрит в поєднанні з атеросклерозом.*

*Предмет дослідження*: показники плазмового гомоцистеїну, показники ліпідного обміну, параметри ультрасонографічного дослідження загальних сонних артерій та серця, параметри відеоендоскопічного обстеження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, біопсійний матеріал СОШ, H.pylori, результати лікування.

*Методи дослідження*: клінічні (опитування, фізикальне обстеження), лабораторні (показники клінічних аналізів крові та сечі) та біохімічні (рівень загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів високої густини, холестерину ліпопротеїдів низької та дуже низької густини, коефіцієнт атерогенності, виявлення гелікобактерій у гастробіоптатах за допомогою уреазного тесту); імуноферментні (визначення рівня плазмового гомоцистеїну, виявлення фекального антигену гелікобактерій); інструментальні (верхня відеоендоскопія з біопсією СОШ, ультрасонографічне дослідження серця та загальних сонних артерій, велоергометрія, електрокардіографія); морфологічні та гістологічні (оцінка стану СОШ, виявлення H.pylori), статистичні (визначення середніх величин, їх помилок, коефіцієнтів кореляції, достовірність статистичних показників).

**Наукова новизна отриманих результатів.** Визначено ступінь змін гомоцистеїну крові при оцінці клінічної картини, основних показників ліпідного обміну, гістологічного та морфологічного стану СОШ, ультрасонографічних показників загальних сонних артерій і серця у хворих на H.pylori-асоційований хронічний атрофічний гастрит, що перебігає на тлі ІХС. Патогенетично обґрунтовано доцільність проведення антигелікобактерної терапії в лікуванні гіпергомоцистеїнемії у хворих на H.pylori-асоційований хронічний атрофічний гастрит у поєднанні з атеросклерозом.

**Практичне значення отриманих результатів.** Результати проведеного дослідження розширюють уявлення щодо особливостей перебігу асоційованого з Helicobacter pylori хронічного атрофічного гастриту в поєднанні з атеросклерозом. Доведено, що наявність ІХС негативно впливає на перебіг хронічного атрофічного гастриту, а саме проявляється особливостями клінічних, морфологічних змін, показників обміну гомоцистеїну та ліпідів, стану загальних каротидних судин. Виявлено взаємозв’язок між виразністю змін біохімічних показників крові, ультрасонографічних параметрів загальних сонних артерій та ступенем атрофії й ступенем засіву гелікобактеріями СОШ, клінічним варіантом ІХС. Розроблено та апробовано патогенетично обґрунтований спосіб лікування гіпергомоцистеїнемії у хворих на Helicobacter pylori-асоційований хронічний атрофічний гастрит у поєднанні з атеросклерозом.

Результати дослідження впроваджено в роботу Харківської обласної клінічної лікарні, обласного спеціалізованого диспансеру радіаційного захисту населення, ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої» АМН України, обласного шпиталю для інвалідів війни.

**Особистий внесок здобувача.** Внесок автора в отриманні результатів дослідження полягає в підборі, обстеженні та лікуванні хворих на H.pylori-асоційований хронічний атрофічний гастрит у поєднанні з атеросклерозом. Здобувачем визначені клініко-патогенетичні особливості перебігу H.pylori-асоційованого хронічного атрофічного гастриту у поєднанні з атеросклерозом, розроблена патогенетично обґрунтована схема лікування гіпергомоцистеїнемії у цієї категорії хворих. Автор самостійно виконувала ендоскопічне дослідження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, проводила прицільну біопсію СОШ, визначала наявність H.pylori за допомогою уреазного та імунохроматографічного фекального тестів. Дисертант безпосередньо приймала участь при інтерпретації морфологічних та гістологічних досліджень біопсійного матеріалу, нею проведено аналіз отриманих даних, статистичну обробку результатів та впровадження їх у практику.

**Апробація результатів роботи.** Основні положення дисертації доповідалися на науково-практичній конференції „Щорічні терапевтичні читання: терапевтична клініка від науки до практичної охорони здоров'я”, присвячені пам'яті академіка Л.Т. Малої (Харків, 2006 рік); на конференції „Щорічні терапевтичні читання: роль медичної науки в рішенні проблем внутрішніх хвороб” (Харків, 2007 рік); на IV Міжнародній медико-фармацевтичній конференції студентів та молодих вчених (Чернівці, квітень 2007 рік), на науково-практичній конференції ”Вклад молодих вчених в розвиток медичної науки і практики„ (Харків, 2007 рік).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 11 наукових праць, серед яких 4 журнальні статті, рішення про видачу деклараційного патенту на корисну модель та 6 тез. Всі статті у фахових виданнях, затверджених ВАК України, одноосібні.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертацію викладено українською мовою на 133 сторінках тексту; вона складається із вступу, огляду літератури, 9 розділів власних спостережень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, який містить 216 найменувань (79 кирилицею й 137 латиницею). Матеріали дисертації ілюстровано 50 таблицями, 8 рисунками та 2клінічними прикладами**.**

# ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** Дослідження проводилося на базі ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої АМН України» м. Харкова. Усього було обстежено 104 хворих на ХАГ, асоційований з H.pylori. З них основну групу склали 61 хворий, у яких H.pylori-асоційований ХАГ перебігав на тлі ІХС. Група порівняння - 43 хворих з ізольованим перебігом H.pylori-асоційованого ХАГ. Досліджувані не приймали препаратів, які здатні впливати на рівень ГЦ (метотрексат, фенітоїн, теофілін, метілпреднізолон, контрацептиви тощо). Нозологічні форми встановлювали на підставі Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10). Верифікація діагнозу здійснювалась на підставі комплексної оцінки скарг хворих, даних анамнезу, об’єктивного обстеження та результатах лабораторно-інструментальних методів дослідження. Група порівняння та основна група були повністю рандомізовані за віком, статтю та тривалістю захворювання.

**Серед обстежених чоловіків було 48, жінок - 56, середній вік склав (59,9±6,3) років. Згідно Міжнародної класифікації вікових періодів хворі були розподілені на 2 групи. У першу вікову групу (1в) увійшли хворі 45-59 років, у другу (2в) – особи віком 60 років і більше. Відомості щодо розподілу хворих за віком та статтю наведені у табл.1.**

**Таблиця 1**

**Розподіл хворих на H.pylori-асоційований ХАГ за статтю та віком**

|  |  |
| --- | --- |
| **Стать** | **Вікова група, роки** |
| **Чоловіки** | **Жінки** | **1в** | **2в** |
| **Абс.** | **%** | **Абс.** | **%** | **Абс.** | **%** | **Абс.** | **%** |
| **48** | **46,2** | **56** | **53,8** | **41** | **39,4** | **63** | **60,6** |

В залежності від даних анамнезу щодо тривалості захворювання на хронічний гастрит (вперше виявлений, 1-5 роки, 5-10 років, більш 10 років), хворі були розділені на 4 групи. Тривалість захворювання на хронічний гастрит майже в половини всіх обстежуваних хворих становила 5-10 років (45,2%). Близько третини осіб мали більш тривалий анамнез захворювання. Значно менша частина хворих (11,5%) відзначала, що страждають на хронічний гастрит від 1 до 5 років. Також необхідно відзначити, що в 9 (8,7%) хворих захворювання було діагностовано вперше.

В залежності від частоти загострень ХАГ впродовж року, обстежені пацієнти були розділені на відповідні групи. Виявлено, що майже половина (47,1%) досліджуваних ХАГ мала два загострення на рік. Одне загострення на рік відзначали 33 хворих (31,7%), два і більше – 22 особи (21,2%).

Згідно даних анамнезу, в основній групі диспансерний нагляд за ІХС тривав від 1 до 12 років. Клінічні групи ІХС були представлені хворими зі стабільною стенокардією напруження (48 осіб–78,7%) та особами з перенесеним інфарктом міокарду в анамнезі (13 пацієнтів–21,3%). Згідно даних велоергометрії, розподіл хворих з ІХС за функціональними класами (ф.к.). стабільної стенокардії напруження був таким: II ф.к. мав місце у 30 осіб (49,2%), III ф.к. – у 31 пацієнта (50,8%).

Під час опитування хворих ХАГ були виявлені як скарги з боку шлунково-кишкового тракту так і прояви астено-невротичного синдрому. Серед скарг з боку травного каналу превалювали диспепсичний (102 особи-98,1%) та больовий (92 хворих - 88,5%) синдроми. Необхідно зазначити, що у хворих основної групи вірогідно (р<0,05) частіше, ніж в групі порівняння спостерігалася відрижка (49,2%), печія (39,3%) та метеоризм (31,1%). Також в основній групі в більшості випадків (47,5%) виникав атиповий абдомінальний больовий синдром, що характеризувався відсутністю чіткої локалізації (55,2%) та зв'язком з прийомом їжі (48,3%), (р<0,05 порівняно з групою співставлення). За наявності ІХС були більш виразними та зустрічалися вірогідно (p<0,01) частіше і симптоми астено-невротичного синдрому, такі як загальна слабкість (57 осіб - 93,5%), швидка стомлюваність (49 осіб - 80,3%), зниження працездатності (52 особи - 85,2%).

Загальний аналіз крові (рівень еритроцитів, гемоглобіну, лейкоцитів, тромбоцитів) проводили на автоаналізаторі «Melet Schloesing Laboratories». Інші загально клінічні лабораторні дослідження (сечі, кала) здійснювали на основі загальноприйнятих методик.

Концентрації ЗХС, ТГ, ХС ЛПВГ у сироватці крові вимірювали за допомогою імуноферментного фотометру-аналізатору «Human reader». Рівень ХС ЛПДНГ рахували як ТГ/2,2 ммоль/л. Вміст ХС ЛПНГ розраховували за формулою W.T.Friedewald: ХС ЛПНГ = ЗХС – ХС ЛПВГ – ХС ЛПДНГ. Коефіцієнт атерогенності (КА) - як (ЗХС-ХС ЛПВГ)/ХС ЛПВГ (Смірнова І.П., 2003). Тип дислипідемії (ДЛП) визначали за класифікацією D.Frederickson (1970 р.).

Вміст в крові загального ГЦ вивчали імуноферментним методом за допомогою тест-системи «AXIS-Shield», Англія (Шевченко О.П., Олефриенко Г.А. , 2002; Ю.П.Никитин, О.В Мотина., Г.И. Симонова и др., 2006 ).

Ендоскопічне дослідження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту проводили за допомогою відеоендоскопічної системи «Fujinon», відеоезофагогастродуоденоскопом WW-88 FP. Для описання гістологічної картини біоптатів СОШ використовували модифіковану Сіднейську систему, 1996 р. (Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А., 1998; M. Dixon, R. Genta, J. Yardley et al., 1996).

Наявність Н.pylori крім гістологічного методу, також підтверджували за допомогою швидкого уреазного тесту з біоптатом СОШ (Шостак С.Є., 2002).

Підтвердження факту ерадикації Н.pylori здійснювалось шляхом виявлення фекального антигену бактерій за допомогою імунохроматографічної тест–системи в зразках фекалій «СITO TEST Н.pylori Ag», фірми Cer Test Biotec. S.L., Іспанія (Malfertheiner P., Megraud F., O Morain C, 2005) та гістологічним методом у біоптатах СОШ.

Вимірювання артеріального тиску (АТ) та електрокардіографію (ЕКГ) проводили за загальноприйнятими методиками.

Ультрасонографічне дослідження серця і судин шиї проводили на ультразвуковому сканері «VIVID 3».

Всі хворі H.pylori-асоційованим ХАГ, що перебігав на тлі ІХС отримували квадротерапію відповідно рекомендаціям Маастрихтських консенсусів 2-2000 та 3-2005. Вибір став на користь другої лінії антигелікобактерної терапії, тому як у минулому більшість хворих уже отримували антибіотики з приводу інфекції H.pylori. До складу антигелікобактерної терапію входили: інгібітор протонової помпи (рабепразол) 20 мг 2 рази на день, кларітроміцин 500 мг 2 рази на день, амоксіцилін 1000 мг 2 рази на день, колоїдний субцитрат вісмуту 120 мг 4 рази на день. Терапію призначали протягом 10 діб.

Корекція ІХС проводилася в залежності від стадії і перебігу захворювання згідно рекомендацій Європейського Товариства Кардіологів.

Статистична обробка результатів дослідження здійснювалася за допомогою ліцензованих комп'ютерних програм (Microsoft Exel 2003 та Statistic for Windows 5.0) із використанням описової статистики. Обчислювався критерій достовірності Сть’юдента, коефіцієнт кореляції Пірсона, проводився факторний аналіз. Оцінювали середні значення (М), їх помилки (m), коефіцієнти кореляції (r), достовірність статистичних показників (p). Значення по групах показників представлені як вибіркове середнє (±), вибіркове стандартне відхилення (X±S). При цьому використовували персональний комп’ютер «Pentium-III», за допомогою якого проводили також графічну обробку матеріалу.

**Результати досліджень.** Вивчення стану слизової оболонки шлунку та дванадцятипалої кишки у хворих на H.pylori-асоційований ХАГ дозволило встановити, що у хворих основної групи порівняно з пацієнтами групи співставлення вірогідно (р<0,05) частіше мали місце такі ендоскопічні ознаки атрофії СОШ як її дифузне потоншення із сітківкою підслизових судин (47,5%) та легке поранення (14,8%). Водночас, у хворих перебігу ХАГ на тлі ІХС частіше, ніж при ізольованому перебігу ХАГ, зустрічалися такі ознаки запалення як ерозії СОШ (45,9%) та застійні зміни слизової оболонки дванадцятипалої кишки (29,5%), р<0,05.

**Проведення гістологічного та морфологічного досліджень СОШ передбачало кількісну оцінку ступеня засіву H.pylori, інфільтрації нейтрофілами і мононуклеарними клітинами, атрофії, дисплазії, ступеня та типу кишкової метаплазії. Так, вивчення гістологічних показників дозволило встановити, що серед хворих ХАГ майже в половині випадків зустрічався помірний ступінь засіву H.pylori (47,5% в основній групі та 46,5% в групі порівняння). В усіх досліджуваних мали місце запальні зміни СОШ різного ступеня виразності, що характеризувалося інфільтрацією епітелію та власної пластинки слизівки нейтрофілами (віддзеркалює активність запального процесу) та мононуклеарами (показник запалення).**

**Що стосується інфільтрації нейтрофілами СОШ, більш, ніж в половині випадків превалював її помірний ступінь: 55,7% в основній та 53,5% в групі порівняння. Наявність ІХС у хворих ХАГ супроводжувалася підвищенням майже в 2 рази частоти тяжкого ступеня інфільтрації нейтрофілами (11,4%) порівняно з групою співставлення (6,9%), р<0,05.**

**Водночас, зіставлення частоти різних ступенів інфільтрації мононуклеарами показало, що в основній групі тяжкий ступень інфільтрації мононуклеарами зустрічався вірогідно (р<0,05) частіше (39,3%), ніж в групі порівняння (20,9%).**

Атрофічні зміни СОШ характеризувалися зменшенням кількості залоз шлунку із заміною їх фіброзною тканиною та супроводжувалися появою кишкової метаплазії та дисплазії. Спостерігалося, що у хворих перебігу ХАГ на тлі ІХС показник ступеня атрофії СОШ був вірогідно більшим (2,23+0,72, р<0,05), ніж у серед осіб з ізольованим перебігом ХАГ. Порівняльний аналіз

частоти різних ступенів атрофії між цима групами показав, що в основній групі

легкий ступінь атрофії зустрічався вірогідно рідше (16,4%), а тяжкий – вірогідно частіше (39,3%), ніж у групі порівняння, р<0,05. На нашу думку, це могло бути обумовлено нашаруванням ІХС, наявність якої призводить до мікроциркуляторних порушень, та, таким чином, погіршує кровообіг у СОШ.

Кишкова метаплазія характеризувалася заміною епітелію шлунку на епітелій кишкового типу. Такі морфологічні зміни мали місце у 18 (29,5%) хворих основної групи та у 13 (30,2%) осіб групи порівняння, різниця показників невірогідна. До того, в обох групах переважав тонкокишковий тип метаплазії.

**У невеликій частині випадків у хворих ХАГ атрофічні зміни СОШ супроводжувалися появою дисплазії. Дисплазія епітелію СОШ мала місце у 5 осіб основної групи (слабкого ступеня - у 2-х випадках та помірного - у 3-х). В групі порівняння у 1 хворого зустрічалася дисплазія слабкого ступеня.**

Запальні зміни у СОШ у ряді випадків поєднувалися із наявністю ерозій – поверхневих дефектів епітелію, та їх попередників, так званих «кріпт-абсцесів». Аналіз частоти цих двох показників, показав, що в основній групі частота появи ерозій епітелію (21 хворий - 34,4%) була більшою, ніж в групі порівняння (8 осіб - 18,6%), р<0,05. Однак, частота «кріпт-абсцесів» СОШ істотно між групами не відрізнялася, складаючи 9,8% в основній та 9,3% у групі порівняння. Більш висока частота ерозій СОШ в основній групі, ніж у групі співставлення свідчила, на нашу думку, про негативний вплив мікроциркуляторних порушень, що виникають при ІХС. Відсутність взаємозв'язку частоти розвитку «кріпт-абсцесів» з наявністю ІХС у обстежуваних хворих ХАГ можливо, пов’язана із нетривалим часом їхнього існування та швидким переходом до стадії ерозій.

**Ознаки склерозу підслизового шару мали місце вірогідно частіше в основній групі (6,5%, р<0,05), ніж у групі порівняння. Поява лімфоїдних фолікулів (особливо лімфоїдних фолікулів із світлими центрами розмноження), що в нормальній СОШ зустрічаються надзвичайно рідко, розглядалася нами як характерна ознака гелікобактерного гастриту. Зіставлення частоти лімфоїдних фолікулів між основною та групою порівняння суттєвої різниці не виявило.**

**Встановлені особливості ендоскопічних та мікроскопічних показників слизової оболонки гастродуоденальної зони у хворих ХАГ при його перебігу на тлі ІХС свідчать про більш складний перебіг патологічних змін, притаманних основному захворюванню. На нашу думку, виявлені особливості з боку слизової оболонки гастродуоденальної зони у хворих Н.pylori-асоційованим ХАГ на тлі ІХС скоріше за все, можуть бути зумовлені спільною дією гелікобактерної інфекції у СОШ та впливом системних судинних змін, що спостерігаються при атеросклерозі, зокрема, при ІХС.**

Що стосується показників ліпідного обміну у хворих ХАГ, середній рівень ЗХС склав (5,42±0,31)ммоль/л, що перевищувало оптимальну концентрацію цього показника (менш 5,2 ммоль/л), відповідаючи категорії „гранично підвищений” (5,2-6,1 ммоль/л). Середній рівень ХС ЛПНГ склав

(3,72±0,28)ммоль/л, що також відповідало групі його гранично підвищеного

рівня (3,4-4,0 ммоль/л), перевищуючи відповідні оптимальні показники (менш 2,6 ммоль/л). Що стосується середніх показників ХС ЛПВГ та ТГ, вони були відповними групам їх нормального рівня. Середні показники ліпідного обміну у хворих ХАГ наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Середні показники ліпідного обміну у хворих ХАГ

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ЗХС,ммоль/л | ХСЛПНГ, ммоль/л | ХС ЛПДНГ, ммоль/л | ХСЛПВГ, ммоль/л | ТГ, ммоль/л | КА |
| 5,42±0,31 | 3,72±0,28 | 0,72±0,09 | 1,37±0,19 | 1,61±0,23 | 2,97±0,3 |

Аналіз зустрічаємості ДЛП у хворих на ХАГ показав, що ДЛП мали місце у 73 осіб (70,2%). При цьому, кількість осіб з II а типом ДЛП склала майже ½ всіх випадків. Одночасно, частота II в, IV типу ДЛП та гіпо-α-ліпопротеїдемії суттєво не відрізнялася між собою. Типи ДЛП у хворих ХАГ наведені на рисунку 1.

Рис. 1. Типи ДЛП у хворих ХАГ

Проведений порівняльний аналіз показників ліпідного обміну у хворих ХАГ із різними ступенями засіву H.pylori СОШ суттєвих розбіжностей між відповідними показниками не виявив. Проте, серед хворих ХАГ з ДЛП простежувався достовірний взаємозв'язок між частотою II а типу ДЛП та ступенем засіву H.pylori СОШ.

Зіставлення типів ДЛП між групами з різними ступенями засіву H.pylori СОШ виявило, що хворіх з II а типом ДЛП зустрічалася частіше в групі помірного і тяжкого засіву гелікобактеріями (20 осіб - 27,4%), ніж легкого (14 осіб-19,2%), р<0,05. Імовірно, що серед хворих ХАГ з ДЛП, як правило, частота II а типу ДЛП пов’язана зі ступенем засіву H.pylori СОШ. Одночасно, частота інших типів ДЛП суттєво між цима групами не змінювалася.

При зіставленні ж показників ліпідного обміну між групами хворих ХАГ із різними ступенями атрофії СОШ суттєвих відмінностей виявлено не було. При аналізі частоти ДЛП у хворих ХАГ із різними ступенями атрофії СОШ було визначено, що при зростанні ступеню атрофії частота ДЛП вірогідно зростала: показники склали 75,3% в групі помірного і важкого ступенів атрофії та 24,7% в групі легкого ступеня атрофії, (р<0,05). В той же час, в групі помірного і тяжкого ступенів атрофії збільшувалася частота II а (36,9%), II в (13,7%), IV типів (15,1%) та гіпо-α-ліпопротеїдемії (9,6%), порівняно з групою легкого ступеня атрофії, р<0,05. Це дозволяло припустити існування взаємозв'язку у хворих ХАГ між ступенем атрофії СОШ та частотою розвитку ДЛП.

Стать у досліджуваних хворих хронічним атрофічним гастритом істотно не впливала ні на показники ліпідного обміну, а ні на частоту ДЛП.

Порівняльний аналіз показників ліпідного обміну у хворих ХАГ вікових груп 1в та 2в суттєвих розбіжностей між ними не виявив, що, на нашу думку, свідчило про відсутність істотного взаємозв’язку віку та показників ліпідного обміну. Серед осіб з ДЛП (n=73) хворих вікової групи 2в було 44 (60,3%), хворих групи 1в - 29 осіб (39,7%), різниця показників вірогідна (р<0,05). Тобто, у хворих ХАГ при зростанні віку мало місце збільшення частоти ДЛП. Водночас, в групі 2в вірогідно (р<0,05) зростала частота ІІа (28,8%) та IV типів (15,1%) ДЛП порівняно з групою 1в, де показники склали відповідно 17,8% та 5,5%. Це давало змогу зробити припущення щодо існування взаємозв’язку частоти розвитку IIа та IV типів ДЛП з віком. Що стосується IIв та гіпо-α-ліпопротеїдемії, їхня частота істотно в різних вікових групах не змінювалася.

Аналіз частоти ДЛП у хворих ХАГ основної групи та групи порівняння свідчив, що за наявності ІХС ДЛП зустрічалися частіше (42 особи-57,5%) порівняно з хворими ізольованого перебігу ХАГ (31 особа-42,5%), р<0,05.

Зіставлення однакових типів ДЛП між цима групами показало, що II а тип ДЛП зустрічався вірогідно частіше (20 осіб-27,4%, р<0,05) в разі наявності ІХС. Водночас, суттєвої різниці між частотою інших типів ДЛП у хворих ХАГ на тлі ІХС та з ізольованим перебігом ХАГ не було.

При вивченні ультрасонографічної картини загальних сонних артерій (ЗСА) у хворих ХАГ було встановлено, що середня товщина комплексу інтима-медіа (КІМ) не перевищувала нормального значення і складала (0,99±0,1)мм. Проте, ознаки атеросклеротичної поразки каротидних артерій у вигляді потовщення КІМ мали місце у 61 хворого на ХАГ (58,7%). В тому числі, більш, ніж третина з обстежуваних хворих (38 осіб - 36,5%) мала атеросклеротичні бляшки (АБ). У хворих з АБ переважно зустрічалися бляшки однорідні за структурою (25 осіб - 65,8%), ніж неоднорідні (13 хворих - 34,2%), р<0,05. Частота АБ, що викликали стеноз ЗСА, менший 50% (35 осіб-92,3%) вірогідно (р<0,01) перебільшувала частоту АБ зі стенозом ЗСА ≥50% (3 особи - 7,7%).

Зіставлення товщини КІМ ЗСА у хворих ХАГ з різними ступенями засіву H.pylori СОШ суттєвих розбіжностей показників не виявило. Одночасно, серед хворих з потовщенням КІМ та хворих з АБ відповідна кількість осіб із різними ступенями засіву гелікобактеріями СОШ суттєво не відрізнялися між собою. Тож, у хворих ХАГ взаємозв'язку ступеня засіву H.pylori СОШ з товщиною КІМ, частотою потовщення КІМ і АБ встановлено не було.

Треба відзначити, що між ступенем атрофії СОШ та товщиною КІМ у обстежуваних хворих на ХАГ суттєвий взаємозв’язок не визначався. Проте, в групі помірного і тяжкого ступенів атрофії СОШ мало місце збільшення частоти потовщення КІМ (73,8%) та АБ ЗСА (71,1%) порівняно з групою легкого ступеня атрофії, де показники склали 26,2% та 28,9% відповідно, р<0,01.

При зіставленні типів АБ між групами з різним ступенем атрофії СОШ визначено, що серед хворих з однорідними АБ було більше осіб з помірним і тяжким ступенем атрофії СОШ (36,8%), ніж з легким (15,8%), р<0,01. Також в групі помірного і тяжкого ступенів атрофії СОШ частота стенозу ЗСА<50% зростала, складачи 63,2%, що було вірогідно (р<0,01) більшим, ніж в групі легкого ступеня атрофії (28,9%). Тож, при зростанні ступеня атрофії СОШ мало місце збільшення частоти однорідних АБ та АБ, що викликали стеноз ЗСА<50%. Що стосується АБ неоднорідного типу та стенозу ЗСА≥50%, у хворих ХАГ їхня частота зі ступенем атрофії СОШ суттєво пов´язана не була.

 Оцінюючі параметри ЗСА у хворих ХАГ різних вікових груп, було визначено, що товщина КІМ у групі 2в (1,03±0,11мм) була вірогідно вищою (р<0,05, порівняно із групою 1в). Проведений кореляційний аналіз між товщиною КІМ та віком виявив позитивний кореляційний зв’язок (r=+0,46, р<0,05). Серед осіб, які мали потовщенням КІМ, кількість хворих групи 2в більш ніж у 2 рази перебільшувала кількість пацієнтів групи 1в: показники склали 70,5% та 29,5% відповідно, р<0,01. Також при зростанні віку частота АБ ЗСА збільшувалася більш, ніж на 40%.

Співставлення параметрів, які характеризують стан ЗСА між хворими ХАГ різної статі показало, що товщина КІМ у чоловіків (1,02±0,11мм) була більшою, ніж у жінок (0,99±0,11мм), р<0,05. Крім того, серед осіб з АБ ЗСА (n=38) чоловіків (22 хворих - 57,9%) було більше, ніж жінок (16 осіб - 42,1%), р<0,05. Тож, у хворих ХАГ чоловічої статі атеросклеротичні зміни ЗСА були більш виразними порівняно з жінками: а саме, товщина КІМ та частота АБ ЗСА були у них вірогідно вищими.

При аналізі товщини КІМ у хворих ХАГ з нормогомоцистеїнемією та ГГЦ визначено, що у пацієнтів з ГГЦ товщина КІМ ЗСА склала (1,06±0,12 мм), що вірогідно перебільшувало цей показник у осіб з нормальним рівнем ГЦ крові (0,97±0,08 мм), р<0,05. Водночас, серед осіб з потовщенням КІМ (n=61) кількість хворих з ГГЦ (26 осіб - 42,6%) була меншою кількості пацієнтів з нормогомоцистеїнемією (35 осіб- 57,4%). Тож, зростання рівня плазмового ГЦ у хворих на ХАГ супроводжувалося збільшенням товщини КІМ та ступеня його потовщення. Щодо осіб з наявністю АБ, кількість хворих з нормальним та підвищеним рівнем ГЦ суттєво не відрізнялися між собою. Можливо, це свідчило про відсутність суттєвого взаємозв’язку частоти АБ ЗСА із гомоцистеїнемією.

Із наявністю ІХС у обстежуваних хворих ХАГ були пов’язані більш виразні прояви атеросклерозу каротидних артерій. При перебігу ХАГ на тлі ІХС спостерігалася більш висока товщина КІМ (1,05±0,13мм) порівняно з хворими ізольованого перебігу ХАГ (0,94±0,09мм), р<0,05. Крім того, в основній

групі визначено вірогідно (р<0,05) вищу частоту потовщення КІМ ЗСА (67,2%) та атеросклеротичних бляшок ЗСА (63,2%), ніж у групі порівнянні, де ці показники складали відповідно 32,8% та 36,8%.

Треба відзначити, що у хворих основної групи також була вищою частота неоднорідного типу АБ ЗСА - 26,3% (р<0,01 порівняно з групою співставлення). Неоднорідні за ехоскопічною структурою АБ, як відомо, можуть мати внутрішньобляшкові крововиливи, виразки, включення холестерину та кальцію, що робить їх прогностично небезпечними у розвитку судинних катастроф. Тому, у пацієнтів основної групи ризик розвитку судинних подій був високим.

Аналіз стану ЗСА в основній групі також показав, що потовщення КІМ ЗСА у хворих з перенесеним інфарктом міокарду зустрічалося у 11 (84,6%) осіб, тоді як у пацієнтів зі стабільною стенокардією навантаження - у 30 (62,5%) осіб, різниця показників вірогідна (р<0,05). Також у хворих з інфарктом міокарду в анамнезі АБ ЗСА мали місце у 10 (76,9%) осіб, що було вірогідно (р<0,05) більшим порівняно з хворими на стабільну стенокардію навантаження, в яких АБ були зафіксовані у 14 (29,2%) осіб. Подальше співставлення параметрів ЗСА у пацієнтів основної групи між особами зі стабільною стенокардією навантаження II та III ф.к. суттєвих розбіжностей показників не виявило. Тобто, серед хворих ХАГ основної групи саме у осіб із інфарктом міокарду в анамнезі мали місце найбільш виразні атеросклеротичні зміни у ЗСА, що свідчило про взаємозв'язок клінічного варіанту ІХС із частотою потовщенням КІМ та атеросклеротичних бляшок ЗСА.

У досліджуваних хворих ХАГ середній рівень плазмового ГЦ дорівнював 15,59±4,35 мкмоль/л (при нормальному значенні 5-15 мкмоль/л).

При розподілі досліджуваних хворих ХАГ за рівнем плазмового ГЦ визначалося, що нормогомоцистеїнемія мала місце у 67 (64,4%) осіб; у 37 (35,6%) хворих виявлялася ГГЦ. В свою чергу, в групі підвищеного рівня ГЦ превалював помірний ступінь ГГЦ (35 хворих - 94,6%), а ГГЦ середнього ступеня мала місце лише в 2-х осіб (5,4%). Водночас, ні в одному з випадків не зустрічалася ГГЦ тяжкого ступеня. Розподіл плазмового ГЦ за рівнем у хворих ХАГ наведений на рисунку 2.

Рис.2. Розподіл хворих ХАГ за рівнем показників плазмового ГЦ

При порівняльному аналізі рівня плазмового ГЦ у хворих ХАГ між групами з різними ступенями засіву H.pylori СОШ суттєвих розбіжностей не було. Однак, серед всіх хворих ХАГ із ГГЦ (n=37) вірогідно частіше (р<0,05) зустрічалися особи із легким ступенем засіву H.pylori (27 хворих - 72,9%), ніж помірним і тяжким (10 хворих - 27,1%). Тож, при зростанні ступеня засіву H.pylori СОШ спостерігався більш високий ступінь збільшення рівня ГЦ крові.

Зіставляючи показники рівня плазмового ГЦ у хворих ХАГ за різних ступенів атрофії СОШ, визначено, що вони суттєво між собою не відрізнялися. Проте, серед хворих ХАГ із ГГЦ (n=37) превалювали особи з легким ступенем атрофії СОШ (28 осіб - 75,7%) порівняно з пацієнтами з її помірним і тяжким ступенем (9 осіб - 24,3%), р<0,05. На нашу думку, це свідчило про більш високий ступінь зросту рівня плазмового ГЦ при прогресуванні атрофії СОШ у хворих ХАГ.

Враховуючи виявлений взаємозв'язок показників рівня ГЦ крові із ступенем засіву H.pylori та атрофії СОШ, концентрація плазмового ГЦ може використовуватися як непрямий показник, що відображує тяжкість морфологічних та функціональних змін СОШ.

Зіставлення показників рівня ГЦ між віковими групами 1в та 2в хворих ХАГ істотної різниці не виявило. Водночас, при зростанні віку частота ГГЦ у досліджуваних хворих збільшувалася у 2,1 рази (р<0,05 відносно групи 1в). На нашу думку, виявлені особливості показників ГЦ у хворих ХАГ цих груп можуть бути зумовлені як віковими чинниками, які здатні впливати на обмін ГЦ, так і іншими факторами, зокрема, індивідуальними особливостями образу життя.

Суттєвої різниці у концентрації ГЦ крові у хворих ХАГ між чоловіками та жінками виявлено не було. Проте, чоловіча стать впливала на частоту ГГЦ: вона була вищою серед чоловіків (64,9%), ніж жінок (35,1%), р<0,01.

Вивчення кореляційних зв'язків між рівнем плазмового ГЦ та показниками ліпідного обміну у пацієнтів з ХАГ показало, що мав місце вірогідний позитивний кореляційний зв’язок між рівнем ГЦ та рівнем ЗХС (+0,42), ХС ЛПНГ (+0,68), та ТГ (+0,32) при р<0,05. Водночас, на рівень плазмового ГЦ крові у хворих ХАГ концентрації ХС ЛПВГ та ХС ЛПДНГ впливали несуттєво. Варто підкреслити, що ЗХС та ХС ЛПНГ виконують роль переносіїв ГЦ у крові, що могло обумовити формування найбільш потужних кореляційних зв’язків між цима показниками у обстежуваних хворих ХАГ.

Проведене нами зіставлення рівня плазмового ГЦ між хворими ХАГ основної групи та групи порівняння показало, що він був дещо вищим при сумісному перебігу ХАГ та ІХС (16,29±4,83 мкмоль/л), ніж при ізольованому (14,58±2,34 мкмоль/л), проте, різниця показників була невірогідною (р>0,05). Однак, серед осіб з ГГЦ (n=37) кількість хворих основної групи (26 осіб-70,3%) вірогідно (р<0,05) перебільшувала кількість осіб з групи порівняння (11осіб-29,7%). Тож, при наявності ішемічної хвороби серця у хворих ХАГ зіставлено з ізольованим перебігом ХАГ мали місце більш тяжкі порушення метаболізму ГЦ, які позначалися збільшенням частоти ГГЦ.

У хворих з поєднаною патологією, які мали інфаркту міокарду в анамнезі рівень ГЦ крові становив в середньому (18,13±7,05) мкмоль/л. У осіб зі стабільною стенокардією навантаження цей показник був дещо нижчим - (15,53±3,8) мкмоль/л (р>0,05 порівняно з хворими з інфарктом міокарду в анамнезі). Треба відзначити, що ГГЦ у хворих з перенесеним інфарктом міокарду зустрічалася у 7 (53,8%) осіб, тоді як у пацієнтів зі стабільною стенокардією навантаження - у 19 (39,6%) осіб, різниця показників вірогідна (р<0,05). Це свідчило про взаємозв'язок частоти ГГЦ з клінічним варіантом ІХС. Подальше співставлення показників ГЦ крові між особами зі стабільною стенокардією навантаження II та III ф.к. суттєвих розбіжностей не виявило.

Особливості показників плазмового ГЦ при наявності ішемічної хвороби серця у хворих ХАГ були нами розцінені як обтяжливий вплив атеросклерозу на хід основного захворювання. Це могло погіршувати функціональну активність залоз шлунку, та, у свою чергу, посилювати порушення обміну амінокислоти ГЦ.

Призначення хворим H.pylori-асоційованим ХАГ, що перебігав на тлі ІХС ерадикаційної терапії, у склад якої входили рабепразол, амоксіцилін, кларітроміцин, колоїдний субцитрат вісмуту, дозволило досягти ерадикації H.pylori у 86,9% та позитивно впливало як на клінічні прояви хвороби, стан слизової оболонки гастродуоденальної зони, так і сприятливо позначилося на рівні плазмового ГЦ.

Позитивний клінічний ефект від призначеного лікування проявлявся зникненням болі, диспепсичних проявів та зменшенням астено-вегетативного синдрому. Зіставлення результатів відеоендоскопії до та через рік після закінчення лікування виявило вірогідне (р<0,05) зменшення ерозій (на 31,1% у шлунку і на 11,5% у ДПК) з одночасним збереженням ендоскопічних ознак атрофії СОШ.

Покращення у гістологічному стані СОШ від призначеної терапії визначалося у зменшенні показників запалення (з 2,11±0,82 до 1,83±0,73) та його активності (з 1,78±0,63 до 1,39±0,61), а також зменшенні ступеня атрофії (з 2,23±0,72 до 1,97±0,56), зміни вірогідні (р<0,05).

Призначення антигелікобактерної терапії у хворих основної групи із гіпергомоцистеїнемією викликало вірогідне зниження концентрації ГЦ плазми крові (15,38±2,5 мкмоль/л) порівняно з показниками до лікування (20,81±2,7 мкмоль/л), що, на нашу думку також свідчило про відновлення функціональної активності слизової оболонки шлунку.

**ВИСНОВКИ**

1. В дисертації подано теоретичне обґрунтування результатів та досягнуто вирішення наукової задачі – розроблений новий патогенетичний спосіб лікування гіпергомоцистеїнемії у хворих на хронічний атрофічний гастрит у поєднанні з атеросклерозом на підставі дослідження у них особливості клінічної картини, ендоскопічних, ультрасонографічних, біохімічних, імуноферментних, морфологічних та гістологічних показників.
2. При перебігу хронічного атрофічного гастриту на тлі ішемічної хвороби серця спостерігався негативний вплив на клінічні прояви поєднаної патології. Так у хворих із зазначеними захворюваннями в більшості випадків (47,5%, р<0,05) виникав атиповий абдомінальний больовий синдром, який характеризувався відсутністю чіткої локалізації (55,2%) та зв'язком з прийомом їжі (48,3%). Наявність ішемічної хвороби серця у хворих хронічним атрофічним гастритом призводила до вірогідного (р<0,05) збільшення частоти окремих проявів диспепсичного (відрижки - 49,2%, печії - 39,3%, метеоризму-31,1%) та астено-невротичного (загальної слабкості - 93,5%, швидкої стомлюваності – 80,3%, зниження працездатності – 85,2%) синдромів.
3. Ендоскопічна картина слизової оболонки гастродуоденальної зони при перебігу хронічного атрофічного гастриту на тлі ішемічної хвороби серця порівняно з його ізольованим перебігом мала свої особливості. Так, було визначено більш високу частоту окремих ознак атрофії (дифузного потоншання - 47,5%, р<0,05; контактного поранення слизової оболонки шлунку - 14,8%, р<0,05) та ознак запалення (ерозій у шлунку - 45,9%, р<0,05; застійних змін у дванадцятипалій кишці - 29,5%, р<0,05). При морфологічному та гістологічному дослідженнях гастробіоптатів зростала ступінь атрофії (2,23+0,72, р<0,05), частіше розвивалися тяжкі ступені інфільтрації нейтрофілами (11,4%, р<0,05), мононуклеарними клітинами (39,3%, р<0,05) і тяжкий ступінь атрофії (39,3%, р<0,05); частіше формувалися ерозії епітелію (34,4%, р<0,05) та склероз підслизового шару (6,5%, р<0,05) слизової оболонки шлунку.
4. Розвиток H.pylori-асоційованого хронічного атрофічного гастриту супроводжувався формуванням гіпергомоцистеїнемії у 35,6% хворих. Вміст гомоцистеїну крові у цих хворих мав зв’язок зі ступенем засіву гелікобактеріями та ступенем атрофії слизової оболонки шлунку. Наявність ішемічної хвороби серця у таких пацієнтів сприяла зростанню частоти гіпергомоцистеїнемії. Зазначена залежність частоти підвищеного рівня плазмового гомоцистеїну з клінічним варіантом ішемічної хвороби серця.
5. У хворих хронічним атрофічним гастритом, асоційованим з H.pylori розвиток дисліпідемій визначався більш, ніж у половині випадків. Показники обміну ліпидів були пов´язані зі ступенем засіву слизової оболонки шлунку гелікобактеріями та атрофії, віком хворих. У цих хворих встановлено позитивний кореляційний зв'язок рівня плазмового гомоцистеїну із вмістом ЗХС (+0,42, р<0,05), ХС ЛПНГ (+0,68, р<0,05), ТГ (+0,29, р<0,05). Наявність ішемічної хвороби серця у хворих хронічним атрофічним гастритом сприяло зросту частоти дисліпідемій, зокрема, за рахунок IIа типу.
6. В разі перебігу хронічного атрофічного гастриту на тлі ішемічної хвороби серця загальні сонні артерії характеризувалися більш виразними ультрасонографічними ознаками атеросклерозу, а саме зростанням товщини комплексу інтима–медіа, частоти потовщення комплексу інтима–медіа та атеросклеротичних бляшок. У цих хворих показники, що характеризують стан загальних сонних артерій були взаємопов’язані з рівнем плазмового гомоцистеїну. Зазначена залежність ультрасонографічних параметрів каротидних

артерій з клінічним варіантом ішемічної хвороби серця.

1. Призначення хворим H.pylori-асоційованим хронічним атрофічним гастритом, що перебігає на тлі ішемічної хвороби серця, антигелікобактерної терапії, до складу якої входили рабепразол, амоксіцилін, кларітроміцин, колоїдний субцитрат вісмуту, дозволило досягти ерадикації H.pylori у 86,9% пацієнтів. ЇЇ застосування позитивно впливало на клінічну картину основного захворювання, ендоскопічні, гістологічні та біохімічні показники. Так, у хворих із гіпергомоцистеїнемією призначена терапія знижувала рівень плазмового гомоцистеїну у 1,4 рази, р<0,05.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Поряд із проведенням клінічних, лабораторних, біохімічних, імуноферментних та інструментальних досліджень для оцінки ступеню тяжкості H.pylori-асоційованого хронічного атрофічного гастриту у поєднанні з атеросклером рекомендується проводити визначення рівня плазмового гомоцистеїну у цих хворих.
2. Хворим на H.pylori-асоційований хронічний атрофічний гастрит у поєднанні з атеросклерозом, зокрема, при перебігу на тлі ішемічної хвороби серця, в якості патогенетичного лікування підвищеного рівня гомоцистеїну крові доцільно проводити антигелікобактерну терапію.
3. До складу терапії рекомендовано включати рабепразол 20 мг 2 рази на добу, кларітроміцин 500 мг 2 рази на день, амоксіцилін 1000 мг 2 рази на день, колоїдний субцитрат вісмуту 120 мг 4 рази на день. Призначати препарати протягом 10 діб.

**СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Жукова В.Б. Морфофункціональні особливості слизової оболонки шлунку у хворих на хронічний атрофічний гастрит, асоційований з Нelicobacter pylori на тлі атеросклерозу // Сучасна гастроентерологія.-2006.- № 4(30).-С.35-38.
2. Жукова В.Б. Стан ліпідного обміну у хворих на хронічний атрофічний гастрит, асоційований з Нelicobacter pylori // Український терапевтичний журнал.-2007.- № 1. – С. 40-44.
3. Жукова В.Б. Показники плазмового гомоцистеїну, ліпідного обміну та стан загальних сонних артерій при Нelicobacter pylori - асоційованому хронічному атрофічному гастриті, що перебігає на тлі ішемічної хвороби серця // Сучасна гастроентерологія. -2007. - №.4 (36). – С.29-32.
4. Жукова В.Б. Стан загальних сонних артерій у хворих на хронічний атрофічний гастрит, асоційований з Нelicobacter pylori // Сучасна гастроентерологія.-2007.- № 3(35).-С.21-25.
5. Рішення про видачу деклараційного патенту на корисну модель "Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на хронічний атрофічний гастрит, асоційований з Helicobacter pylori, у поєднанні з атеросклерозом " (реєстраційний номер заявки u200710977) від 20.11.07.
6. Жукова В.Б., Протас Ю.В., Фролова-Романюк Е.Ю. Відеоендоскопічні та морфологічні особливості слизової оболонки шлунку у хворих на хронічний атрофічний гастрит, асоційований з Нelicobacter pylori та атеросклероз //Сучасна медична наука обличчям до терапевтичної практики: Матеріали науково-практичної конференції. – Харків, 2005.– С. 56. *Здобувач забезпечувала інструментальне обстеження хворих, проводила статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, готувала матеріал до друку .*
7. Жукова В.Б., Мазій В.В. Ультрасонографічна характеристика загальних сонних артерій у хворих на Нelicobacter pylori-асоційований хронічний атрофічний гастрит //Щорічні терапевтичні читання: Терапевтична клініка від науки до практичної охорони здоров'я, присвяченої пам'яті академіка Л.Т. Малої: Матеріали науково-практичної конференції.–Харків, 2006.–С. 45. *Автор самостійно обстежувала хворих, підбирала літературні дані, проводила статистичну обробку та аналіз отриманих результатів.*
8. Жукова В.Б., Школьник В.В., Фролова-Романюк Э.Ю. Изучение толщины комплекса интима-медиа общих сонных каротидных артерий у больных Н. pylori-ассоциированным хроническим атрофическим гастритом на фоне ИБС //Сучасні досягнення молодих вчених на допомогу практичній медицині: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції. – Харків, 2006.– С. 33. *Здобувач забезпечувала обстеження хворих, проводила статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, готувала матеріал до друку .*
9. Жукова В.Б., Протас Ю.В. Вивчення рівня плазмового гомоцистеїна у хворих на асоційований з Н. pylori хронічний атрофічний гастрит на тлі ішемічної хвороби серця //Щорічні терапевтичні читання: роль медичної науки в рішенні проблем внутрішніх хвороб: Матеріали науково-практичної конференції.–Харків, 2007.–С. 53. *Автор забезпечувала відбір хворих, аналізувала сучасні літературні дані, проводила статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, готувала матеріал до друку.*
10. Жукова В.Б. Дисліпідемії та ступінь атрофії слизової оболонки шлунку у хворих Нelicobacter pylori-асоційованим атрофічним гастритом // Хист. -2007. – Вип. 9. – С.50.
11. Жукова В.Б. Характеристика стану ліпідного обміну у хворих хронічним атрофічним гастритом, асоційованим з Нelicobacter pylorі // Хист.- 2007.-С.51.

**АНОТАЦІЯ**

**Жукова В. Б. Вплив ерадикації гелікобактерної інфекції на гіпергомоцистеїнемію у хворих на хронічний атрофічний гастрит у поєднанні з атеросклерозом. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. – Харківський державний медичний університет МОЗ України. – Харків, 2007 р.

Дисертація присвячена розробці підходів до патогенетичного лікування гіпергомоцистеїнемії на основі вивчення ерадикації гелікобактерної інфекції у хворих на хронічний атрофічний гастрит асоційований з H.pylori у поєднанні з атеросклерозом. З'ясовано, що перебіг H.pylori–асоційованого хронічного атрофічного гастриту на тлі найбільш розповсюдженої форми атеросклерозу - ішемічної хвороби серця - характеризується взаємообтяжливим впливом. Призначення хворим антигелікобактерної терапії, у склад якої входили рабепразол, амоксіцилін, кларітроміцин, колоїдний субцитрат вісмуту дозволило досягти ерадикації H.pylori у 86,9% хворих. Застосування цієї терапії позитивно вплинуло як на клінічну картину захворювання, так і у віддаленому періоді (через рік після закінчення курсу лікування) зменшувало запалення та атрофічні зміни слизової оболонки шлунку. Ця терапія не тільки сприяла позитивним змінам морфологічних показників слизової оболонки шлунку, але й знижувала рівень гомоцистеїну крові, що свідчило про відновлення функціональної активності слизової оболонки шлунка.

**Ключові слова:** хронічний атрофічний гастрит, гелікобактерна інфекція, гомоцистеїн, ерадикаційна терапія, атеросклероз.

# АННОТАЦИЯ

**Жукова В. Б. Влияние эрадикации геликобактерной инфекции на гипергомоцистеинемию у больных хроническим атрофическим гастритом в сочетании с атеросклерозом. – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – внутренние болезни. – Харьковский государственный медицинский университет МЗ Украины. – Харьков, 2007.

Диссертация посвящена разработке подходов к патогенетическому лечению гипергомоцистеинемии на основе изучения эрадикации геликобактерной инфекции у больных хроническим атрофическим гастритом, ассоциированным с Нelicobacter pylori в сочетании с атеросклерозом. Обследовано 104 больных H.pylori-ассоциированным хроническим атрофическим гастритом. Из них у 61 больного хронический атрофический гастрит протекал на фоне ИБС (основная группа), у 43 – имело место изолированное течение основного заболевания (группа сравнения). Проведено комплексное клинико-анамнестическое, эндоскопическое, ультразвуковое, электрокардиографическое, велоэргометрическое, биохимическое исследование. Оценивались жалобы больных, особенности клинических проявлений болевого, диспепсического, астеновегетативного синдромов.

При анализе жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта установлено, что в 98,1% имел место диспепсический, а в 88,5% случаев – болевой синдромы. Наличие ИБС у обследуемых больных не оказывала существенного влияния на частоту встречаемости болевого синдрома. У больных основной группы в сравнении с группой контроля достоверно чаще встречались такие проявления желудочной диспепсии, как отрыжка и изжога. В этой же группе были более выражены и симптомы астено-невротического синдрома (общая слабость, быстрая утомляемость, снижение трудоспособности, эмоциональная лабильность).

Все обследованные больные хроническим атрофическим гастритом имели признаки атрофии слизистой оболочки разной степени выраженности. При этом течение гастрита в сочетании с ИБС характеризовалось более выраженными проявлениями атрофического (диффузное истончение слизистой с наличием сети подслизистых сосудов) и воспалительного (эрозии, застойные изменения) компонентов, ее инфильтрация нейтрофилами и мононуклеарными клетками.

Установлено, что у больных хроническим атрофическим гастритом, ассоциированным с H.pylori нарушается обмен липидов, связанный со степенью обсеменения слизистой оболочки желудка геликобактериями, ее атрофии и возрастом больных. Наличие ИБС у этих больных способствует росту частоты дислипидемий, как правило за счет IIа типа.

Больные H.pylori-ассоциированным хроническим атрофическим гастритом имеют признаки атеросклеротического поражения общин сонних артерий. Утолщение комплекса интима-медиа установлено нами более чем у половины (58,7%), а атеросклеротические бляшки – более чем у трети (36,5%) всех обследованных больных. Среди атеросклеротических бляшек преимущественно встречались бляшки однородной структуры, а также бляшки, вызывающие стеноз общих сонных артерий, меньше 50%. По мере увеличения степени атрофии слизистой оболочки желудка у больных хроническим атрофическим гастритом отмечалось увеличение частоты утолщения комплекса интима-медиа и количества атеросклеротических бляшек.

Увеличение уровня гомоцистеина у больных хроническим атрофическим гастритом выявлено у трети всех обследованных лиц. Установлена положительная корреляционная связь между уровнем плазменного гомоцистеина и содержанием общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов. Течение H.pylori–ассоциированного хронического атрофического гастрита на фоне наиболее распространенного атеросклеротического поражения сердечно-сосудистой системы – ишемической болезни сердца, характеризуется взаимоотягощаемым влиянием. Назначение больным H.pylori-ассоциированным хроническим атрофическим гастритом, протекающим на фоне ИБС антигеликобактерной терапии, в состав которой входили рабепразол, амоксициллин, кларитромицин, коллоидный субцитрат висмута позволило достичь эрадикации H.pylori у 86,9% больных. Применение этой терапии положительно повлияло как на клиническую картину заболевания, так и в отдаленном периоде (через год после окончания курса лечения) уменьшало воспаление и атрофические изменения слизистой оболочки желудка.

У больных хроническим атрофическим гастритом на фоне ИБС с гипергомоцистеинемией назначенная антигеликобактерная терапия не только

способствовала положительным изменениям морфологических показателей слизистой оболочки желудка, но и снижала уровень гомоцистеина крови, что свидетельствовала о восстановлении функциональной активности слизистой оболочки желудка.

**Ключевые слова:** хронический атрофический гастрит, геликобактерная инфекция, гомоцистеин, эрадикационная терапия, атеросклероз.

**Summary**

**Zhukova V.B. Influence of Helicobacter infection eradication on hyperhomocysteinemia in patients with chronic atrophic gastritis accompanied by atherosclerosis**. – The manuscript.

Dissertation for scientific degree of candidate of science (medicine) by specialty 14.01.02 – internal diseases. – Kharkiv State Medical University (Ministry of Health of Ukraine). – Kharkiv, 2007.

The work covers working out the approaches to pathogenetic treatment of hyperhomocysteinemia based on investigation of Helicobacter infection eradication in patients with chronic atrophic gastritis associated with H. pylori accompanied by atherosclerosis.
The course of H.pylori-associated chronic atrophic gastritis against a background of the most frequent form of atherosclerosis, coronary artery disease, was established to be characterized by mutually complicating effects. Administration of anti-Helicobacter therapy including rabeprasol, amoxicillin, clarithromycin, colloid bismuth citrate allowed to achieve H.pylori eradication in 86,9% of patients. The therapy administration positively influenced both the clinical picture of the disease and produced long-term (a year after the treatment completion) reduction of inflammation and atrophic changes in the gastric mucosa. This treatment not only positively influenced the changes in the gastric mucosa morphology but also reduced the level of blood homocysteine, which suggested restoration of the gastric mucosa functional activity.

**Key words**: chronic atrophic gastritis, Helicobacter infection, homocysteine, eradication therapy, atherosclerosis.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АБ - атеросклеротична бляшка

ГЦ - гомоцистеїн

ГГЦ – гіпергомоцистеїнемія

ДЛП - дисліпідемії

ЕКГ- електрокардіографія

ЗСА - загальні сонні артерії

ЗХС - загальний холестерин

ІХС - ішемічна хвороба серця

КА - коефіцієнт атерогенності

СОШ - слизова оболонка шлунку

ТГ - тригліцериди

КІМ - комплекс інтіма-медіа

Ф.К.- функціональний клас

ХАГ - хронічний атрофічний гастрит

ХС ЛПВГ - холестерин ліпопротеїдів високої густини

ХС ЛПДНГ - холестерин ліпопротеїдів дуже низької густини

ХС ЛПНГ - холестерину ліпопротеїдів низької густини

Н.pylori - Нelicobacter pylori

**Підписано до друку 19.11.07.**

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>