

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кафедра внутрішньої медицини

МАГІСТЕРСЬКА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

за спеціальністю 222 Медицина

спеціалізація 14.01.02 Внутрішні хвороби

на тему: Клінічні особливості пептичної виразки шлунку та дванадцятипалої кишки у поєднанні з цукровим діабетом типу 2

Виконала: здобувач вищої освіти

6 курсу, групи 25

Могила Юлія Олександрівна

Керівник ас. кафедри внутрішньої медицини

к.мед.н., Буздуган І.О

Рецензент: Волошина Л.О.

Присяжнюк І.В.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	2
ВСТУП.....	3
РОЗДІЛ I. ПЕПТИЧНА ВИРАЗКА ШЛУНКА ТА ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ У ПОЄДНАНІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2 (огляд літератури).....	9
1.1. Роль інфекції Н.Р. у розвитку пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки.....	9
1.2. Патогенетичні особливості пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з цукровим діабетом типу 2,	16
1.3. Клінічна характеристика перебігу пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки з цукровим діабетом типу 2.....	21
РОЗДІЛ II. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	24
2.1. Характеристика обстежених хворих.....	24
2.2. Дизайн дослідження та методи обстеження	27
2.3. Статистична обробка матеріалу.....	29
РОЗДІЛ III. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	31
3.1. Вікові особливості та клінічна оцінка перебігу пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з цукровим діабетом типу 2.....	31
3.2. Лабораторні та інструментальні зміни пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з цукровим діабетом типу 2.....	39
РОЗДІЛ IV. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	46
ВИСНОВКИ.....	61
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	63

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АГ – артеріальна гіпертензія
АР – антибіотикорезистентність
АС – атеросклероз
АТ – артеріальний тиск
АТ III – антитромбін III
ВООЗ - Всесвітня організація охорони здоров'я
ВХ – виразкова хвороба
ВХ ДПК – виразкова хвороба дванадцятипалої кишки
ВХШ – виразкова хвороба шлунка
ГЕРХ – гастроєзофагальна рефлексна хвороба
ГІ – гіперінсулінемія
ДПК – дванадцятипала кишка
ДЛ – дисліпідемія
ЕГДФС – езофагогастроуденофіброскопія
ЕД – ендотеліальна дисфункція
ЕТ-1 – ендотелін - 1
ЗХ – загальний холестерин
ІА – індекс атерогенності
ІІ – інтерлейкін
ІПП – інгібітор протонової помпи
ІР – інсулінорезистентність
ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності
ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності
НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати
ОС – оксидативний стрес
ПВ – пептична виразка
ПВШ – пептична виразка шлунка
ПВ ДПК – пептична виразка дванадцятипалої кишки

СБ – стравохід Баретта

СО – слизова оболонка

СОШ – слизова оболонка шлунка

С-РБ – С – реактивний білок

ТГ – тригліцероли

ФНП- α – фактор некрозу пухлин α

ХАГ – хронічний атрофічний гастрит

ХНАГ – хронічний неатрофічний гастрит

ЦД 2 – цукровий діабет типу 2

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ЯЖ – якість життя

cagA – цитотоксин - асоційований ген A

HbA1c – глікозильований гемоглобін

H. pylori – *Helicobacter pylori*

NO – монооксид нітрогену

sVCAM-1 – молекула клітинної адгезії 1

VacA – вакуолізуючий цитотоксин

ВСТУП

Пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки є поширеними захворюваннями шлунково-кишкового тракту, що супроводжуються утворенням дефектів слизової оболонки під дією шлункової кислоти та пепсину. Протягом тривалого часу головним чинником виникнення виразки вважали підвищену кислотність, стрес, неправильне харчування. Проте відкриття бактерії *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) кардинально змінило уявлення про етіологію цього захворювання.

H. pylori відіграє ключову роль у розвитку пептичної виразки шлунка (ПВШ) та дванадцятипалої кишки (ДПК). За даними різних досліджень виявлено, що 90–95% випадків виразки дванадцятипалої кишки пов'язані з *H. Pylori* та близько 70–80% випадків – з виразкою шлунка.

Саме бактерія *H. pylori* - це мікроаерофільна, грам-негативна бактерія, спіралеподібної форми, яка колонізується в слизову оболонку шлунка з подальшим розвитком запального процесу та порушення кислотності.

Колонізація слизової шлунка характеризується здатністю *H. Pylori* вижити в кислому середовищі шлунка завдяки виробленню уреазу, яка нейтралізує кислоту, утворюючи аміак з подальшим прикріпленням бактерії до епітелію та ушкодженням слизового бар'єру. Після чого стимулюються прозапальні цитокіни (наприклад, IL-1, IL-6, TNF- α), що призводить до порушення захисного шару слизу та збільшення чутливості слизової до дії шлункової кислоти. Зміна кислотопродукції при виразках дванадцятипалої кишки спричинена підвищенням продукції соляної кислоти, а при виразках шлунка - зменшення кислотності, але на фоні ушкодженої слизової.

Однак, станом на сьогодні, в Україні питання поширення *Helicobacter pylori*-негативної форми виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки залишається малодослідженим. Відсутність реєстру пацієнтів, обмеженість епідеміологічного моніторингу, недостатнє розуміння факторів ризику розвитку неінфекційного типу захворювання та відсутність

уніфікованих клінічних підходів до ведення таких пацієнтів, створюють значні труднощі, особливо на рівні первинної медичної допомоги.

Взаємозв'язок із цукровим діабетом включає хронічне системне запалення, вплив на метаболізму глюкози, поява шлунково-кишкових симптомів та ускладнень.

Як відомо, хронічне запалення є одним із ключових патогенетичних механізмів, що лежать в основі цукрового діабету 2 типу. Воно характеризується персистуючим низькорівневим запальним процесом, який поступово порушує метаболічну рівновагу. Додатковим провокуючим фактором може виступати інфекція *H.pylori*, яка також здатна викликати системну запальну відповідь організму.

Наявність даної інфекції стимулює підвищене утворення цитокінів, таких як інтерлейкіни та фактор некрозу пухлин-альфа (TNF- α), які активно втручаються в інсулінові сигнальні шляхи, знижуючи чутливість тканин до інсуліну. Саме це явище лежить в основі розвитку інсулінорезистентності — ключової ланки патогенезу діабету 2 типу.

Крім впливу на обмін глюкози, існують дані, які вказують на зв'язок *H. pylori* з порушенням ліпідного профілю, що поглиблює метаболічні порушення у пацієнтів з діабетом і підвищує ризик ускладнень, зокрема кардіоваскулярних.

Пацієнти з цукровим діабетом часто страждають на гастропатії, що може посилюватись при *H. pylori*-інфекції. У них спостерігаються: диспепсія, гастропарез, метеоризм, що ускладнює контроль глікемії. При діабеті інфекція має затяжний перебіг через знижену імунну відповідь, внаслідок чого частіше розвиваються виразки, ерозії, шлунково-кишкові кровотечі, що має вагому роль у розвитку вищезазначених патологій.

Таким чином, інфекція *H. pylori* може виступати як фоновий чинник, що підсилює хронічне запалення та порушує метаболізм при цукровому діабеті, і потребує уваги як потенційна мішень для корекції загального стану пацієнта.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дослідження виконано згідно з планом науково-дослідницької роботи кафедри внутрішньої медицини закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету 0112U002209 «Клініко-патогенетичне обґрунтування диференційованого лікування поєднаної патології внутрішніх органів». Могила Ю.О. виконавцем фрагменту цієї роботи.

Мета дослідження. Виявити патогенетичний зв'язок пептичної виразки шлунка і дванадцятипалої кишки у поєднанні з цукровим діабетом типу 2, оцінити клінічний перебіг.

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати поширеність інфекції *Helicobacter pylori*, оцінити клінічні особливості та якість життя у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднану з цукровим діабетом типу 2.

2. Оцінити стан слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки у хворих на пептичну виразку, поєднаної з цукровим діабетом типу 2, за наявності інфекції *Helicobacter pylori*.

3. З'ясувати зміни лабораторних та інструментальних методах дослідження у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з цукровим діабетом типу 2.

Об'єктом дослідження є перебіг інфекції *H.pylori* при пептичній виразці шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з цукровим діабетом типу 2.

Предметом дослідження є поширеність, клініко-патогенетичні, вікові гендерні особливості інфекції *H. pylori* на стан слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки із цукровим діабетом типу 2.

Методи дослідження:

- загальноклінічні,
- біохімічні,
- інструментальні,
- статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів.

Доповнено фактичні дані щодо поширеності хелікобактерної інфекції у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки. Досліджено вплив інфекції *H.pylori* на рівень глюкози у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки. Виявлені особливості поширеності хелікобактерної інфекції за статтю та віком.

Уточнені наукові дані про особливості клінічного перебігу ПВШ та ДПК, у тому числі при поєднанні з ЦД2, які знижують якість життя пацієнтів підвищуючи ступінь тяжкості перебігу.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані результати дослідження обґрунтовують необхідність визначення інфекції *Helicobacter pylori*, її клінічний перебіг для покращення прогнозування та, подальшому, визначення тактики лікування пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки за її поєднання з цукровим діабетом типу 2.

Особистий внесок магістранта.

Наукова робота є самостійним дослідженням. Автором особисто проведено підбір та аналіз наукової літератури, інформаційно-патентний пошук за темою магістерської роботи. Виконано підбір пацієнтів, сформульовано мету і завдання дослідження, сформовано групи хворих, опрацьовано їх клініко-лабораторні та інструментальні обстеження. Проведено, динамічне спостереження для виявлення клініко-патогенетичних особливостей та оцінки якості життя. Автором проаналізовано результати, проведено статистичну обробку отриманих даних та разом із керівником сформульовані висновки.

Виконавцем магістерської роботи особисто підготовлені доповіді про результати дослідження, написані та **подані до друку.**

Апробація результатів дисертації.

Основні положення та результати дисертаційної роботи доповідались та обговорювались на: щорічних підсумкових наукових конференціях професорсько-викладацького персоналу ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» (Чернівці, 2014, 2015, 2016);

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

Обсяг та структура магістерської роботи.

Магістерська робота викладена на 82 сторінках машинописного тексту (60 сторінок основного тексту) і складається зі вступу, огляду літератури, розділу власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел (156 найменувань, серед яких 9- кирилицею та 144- латиницею). Робота ілюстрована 11 таблицями та 11 рисунками.

РОЗДІЛ І. ПЕПТИЧНА ВИРАЗКА ШЛУНКА ТА ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ У ПОЄДНАНІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2

(огляд літератури)

1.1. Роль інфекції Н.Р. у розвитку пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки.

Helicobacter pylori — одна з найрозповсюдженіших бактеріальних інфекцій у світі, яка тісно пов'язана з широким спектром патологій шлунково-кишкового тракту. Її наявність асоціюється з розвитком хронічного гастриту(ХГ), пептичних виразок шлунка (ПВШ) та дванадцятипалої кишки(ДПК), а також суттєво підвищує ризик виникнення злоякісних новоутворень [1,25].

За поширеністю у патогенезі інфекція відіграє провідну роль, до 95% серед випадків виразки дванадцятипалої кишки, близько 60–70% серед доброякісних змін ПВШ та практично у 100% випадків серед антрального ХГ.[3,4].

За даними іноземних досліджень [12,16,31,99], *H. pylori* є обов'язковим компонентом мікробіоти людського організму. Інфікування цією бактерією відбувається переважно в дитячому віці, однак не кожна людина є її носієм. Зараження зазвичай трапляється через побутові контакти, вживання контамінованої води або їжі.

Рівень поширеності *H. pylori* у світі демонструє стійке зниження протягом останніх десятиліть. [3,4,22]. У 1980–1990-х роках частка інфікованих становила приблизно 58,2%. У період з 2011 по 2022 рік цей показник зменшився до 43,1% [3].

У країнах із низьким рівнем соціально-економічного розвитку спостерігається вищий рівень інфікування, що пов'язано з гіршими умовами санітарії. У державах із високим рівнем життя та доступом до якісної медицини поширеність нижча, особливо серед молодого населення[2, 1].

Україні серед молоді в інфікованість оцінюється орієнтовно на рівні 40%, серед людей старшого віку - 60%. [3,4].

За даними дослідження І.В. Вдовиченка та ін., до основних чинників ризику *H. pylori*-асоційованої форми віднесено тютюнопаління (67,2%) та вживання алкоголю (57,4%). У свою чергу, для *H. pylori*-негативного типу характерним фактором ризику виявився підвищений індекс маси тіла (в середньому 25,9 кг/м²) [3,6,8].

Встановлено, що *H. pylori* виступає як основний фактор у розвитку гастропатій та обтяжується застосуванням нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), посилюючи їх шкідливий вплив.

Окремі наукові джерела Waldum H.L. та інш. акцентують увагу на тому, що статус інфікування *H. pylori* може мати вплив на ефективність проведеного лікування, хоча безпосередньо не впливає на наявність симптомів гастропатології (гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), тощо) [4,8].

Особливої уваги заслуговує той факт, що Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) класифікує *H. pylori* як канцероген першої групи у контексті виникнення аденокарциноми шлунка. Це наголошує на важливості своєчасного виявлення інфекції та проведення ефективної ерадикаційної терапії для зниження ризику розвитку онкопатології [5].

У сучасній науковій літературі (Doorakkers E., Lagergren J., G. Santoni, Engstrand L., Brusselaers N., Wang, Z.) виявлено вплив інфекції *H. pylori* на формування стравоходу Баррета (СБ). Частина дослідників висловлює думку про ймовірний захисний ефект цієї бактерії, пояснюючи це зниженням секреції соляної кислоти внаслідок атрофічних змін слизової оболонки шлунка. Такий механізм потенційно зменшує агресивність гастроезофагеального рефлюксу — ключового чинника розвитку СБ [6,7].

Водночас, дослідники Wang Z., Zamani M., Alizadeh-Tabari S., Hasanpour A.H., Eusebi, L.H., Ford, A. C. ставлять під сумнів подібні висновки, надаючи докази того, що наявність *H. pylori* не зменшує ризику розвитку

стравоходу Баррета, а в окремих випадках навіть може бути пов'язана з ускладненням перебігу езофагеальної патології [8].

Таке протиріччя в оцінці ролі *H. pylori* породжує дискусії стосовно доцільності рутинного проведення ерадикаційної терапії, особливо у хворих із гастроезофагеальним рефлюксом або підозрою на метаплазію слизової стравоходу. Зважаючи на відсутність однозначних результатів, питання потребує подальших клінічних досліджень та індивідуалізованого підходу до вибору тактики лікування [9].

Однак, так і залишається основна роль інфекції *H. pylori* у порушенні цілісності слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки. Вдовиченко І.В. у своїх роботах висвітлив розвиток ерозивних змін слизової при наявності чи відсутності представленої інфекції. За наданими даними, частота *H. pylori*-негативних виразок становила 23,1%, тоді як *H. pylori*-позитивних — 39,0%. Ерозивні ураження діагностували у 76,9% *H. pylori*-негативних пацієнтів і в 60,9% інфікованих [3,32,116,117].

Зміни у локалізації також відмічались. При *H. pylori*-позитивному статусі переважали дуоденальні виразки (29,7% проти 10,0% у негативних). При негативному статусі - частіше реєстрували шлункові ерозії (67,7% проти 47,6%). [32,116,117].

У ряді випадків етіологічну роль відігравали супутні патології: у 7,7% пацієнтів із негативним статусом *H. pylori* було зафіксовано цироз печінки, тоді як у 7,8% хворих з позитивним статусом спостерігалось поєднання ерозивно-виразкових змін із хронічним панкреатитом [10].

Останні дослідження акцентують увагу на тому, що шлунок не є стерильним органом, як вважалося раніше. Виявлено різноманітні мікробні популяції, які формують шлункову мікробіоту. Збалансований мікробіом бере участь у метаболізмі білків, синтезі вітамінів, засвоєнні мінералів, а також виконує бар'єрну та імуномодуючу функцію. [12,17,99].

Проте, надмірне розмноження *H. pylori* може порушити мікробний баланс, провокуючи дисбіоз, що супроводжується хронічним запаленням. Це створює

умови для розвитку захворювань, таких як гастрит, виразкова хвороба та навіть злоякісні трансформації (рак шлунка).[12,17,99].

Незважаючи на чіткий зв'язок між *H. pylori* і патологією шлунково-кишкового тракту, механізми патогенезу до кінця не з'ясовані і залишаються предметом активних наукових досліджень. Крім того, хоча бактерія здатна колонізувати як шлунок, так і дванадцятипалу кишку, не всі клінічні форми гастродуоденальних виразок мають доведений безпосередній зв'язок з її присутністю, що також викликає наукові дискусії [11,13,14].

Ling-Xiao Jin із своїми колегами встановили, що мікробіологічний склад слизової оболонки шлунка суттєво відрізняється від мікробіоти дванадцятипалої кишки у пацієнтів, інфікованих *H.pylori*. Більше того, присутність *H. pylori* у шлунковому середовищі спричиняє зміни не лише локальної мікрофлори, але й впливає на бактеріальний профіль слизової оболонки дванадцятипалої кишки [12,17,19].

Цей факт свідчить про можливу взаємозалежність між мікробними спільнотами суміжних відділів травного тракту і підкреслює складність взаємодій у мікроекології гастродуоденальної зони. Порушення мікробного балансу, спричинене колонізацією *H. pylori*, може мати системний характер і брати участь у патогенезі не лише шлункових, а й дуоденальних патологій.

За даними дослідження Ling-Xiao Jin встановлено, що більшість бактерій слизової оболонки шлунка (СОШ) та ДПК належали до типів Proteobacteria, Actinobacteria, Firmicutes і Bacteroidetes. Однак основним видом мікробіоти у слизовій шлунка був *H.pylori* (до 94%) та у слизової оболонки дванадцятипалої кишки - *H.pylori* (до 50%) [12,12,17,99].

У присутності *H.pylori* мікробний склад слизової оболонки шлунка зазнає значних змін, які стосуються ключових метаболічних шляхів. За результатами метагеномного аналізу виявлено, що такі трансформації охоплюють процеси біосинтезу, перетворення та розщеплення нуклеотидів (PWY-5695, PWY-7220, PWY-7221, PWY-7222, PWY-7228, PWY0-1296), метаболізм вуглеводів (PWY-

1269), а також синтез вітамінів та коферментів (PWY-6897, PWY-7357, PWY-7371) [13,14,24,151,152,153,154].

Особливу увагу привертає виявлення шляху біосинтезу кеуозину (Q) Idenovo [PWY-1269], пов'язаного з модифікацією транспортної РНК, що може мати значення для стабільності та точності трансляції білків. Зміни у синтезі і деградації пуринових нуклеозидів, таких як інозин (PWY-5695), аденозин (PWY-7220) та гуанозин (PWY-7221, PWY-7222), безпосередньо відображаються на структурних особливостях ДНК та РНК у мікробних клітинах [14,24,151,152,153].

Також виявлено модифікації у синтезі тіамінфосфату (PWY-6897, PWY-7357) та менахінону (вітаміну K₂) [PWY-7371], які є важливими кофакторами для функціонування численних ферментативних систем [13,14,19,24,102].

Тому, *H. pylori* наймовірніше виступає як основне джерело функціональних змін, ініціюючи біохімічні перебудови мікробного середовища шлунка. Ці процеси можуть відігравати важливу роль у патогенезі запальних і неопластичних захворювань шлунка [15].

У дослідженні Zheng та співавт. [12,14,16,31,99] було проаналізовано гастричний мікробіом у пацієнтів із та без інфекції *H. pylori*. Встановлено, що при наявності бактерії спостерігалось виражене зниження відносної чисельності представників Actinobacteria, Bacteroidetes, Firmicutes, Fusobacteria, Gemmatimonadetes та Verrucomicrobia. Крім того, в групі без *H. pylori* частіше зустрічалися такі роди, як *Achromobacter*, *Devosia*, *Halomonas*, *Mycobacterium*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Sphingopyxis* і *Stenotrophomonas*, тоді як в інфікованих пацієнтів переважав виключно рід *Helicobacter*.

Індекс Chao1 не виявив значущих відмінностей у загальному мікробному багатстві між інфікованими та неінфікованими особами. Проте мікробна рівномірність у пацієнтів із *H. pylori*-асоційованою виразкою була значно нижчою порівняно з контрольною (здоровою) групою ($P = 0,029$), що вказує на значне порушення мікробного балансу [12,14,31,99].

Серед численних чинників патогенності *H. pylori* ключову роль відіграють два білки — VacA і CagA, які синтезуються більшістю штамів бактерії (у випадку VacA — приблизно 50–65%). Їхня дія спрямована на модифікацію клітинної функції епітелію та імунної системи господаря, що сприяє розвитку хронічного запалення та формуванню ушкоджень слизової оболонки [18,21,151,153].

Білок VacA взаємодіє з різними типами клітин за допомогою специфічних рецепторів на поверхні клітин-мішеней, зокрема:

- RPTP α та RPTP β — рецептороподібні тирозинфосфатази, які забезпечують зв'язування VacA з клітинами таких ліній, як G401 (людські ниркові пухлинні клітини), AGS (аденокарцинома шлунка) та AZ-521 (карцинома шлунка). Було встановлено, що відсутність рецептора RPTP β значно зменшує чутливість до VacA-індукованої ушкоджувальної дії, що проявляється зниженням виразкових змін слизової оболонки шлунка [19,21,22,152].

- LFA-1 (CD18/CD11a) — інтегрин, що експресується виключно на лейкоцитах (Т- і В-клітини, макрофаги, гранулоцити). Його лігандом є ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, і він відіграє провідну роль у клітинній міграції, адгезії та реалізації імунної відповіді. При взаємодії VacA з LFA-1 може порушуватися імунна функція, зокрема робота натуральних кілерів та інших ефektorних клітин [19,21,152,153].

Наявність різних рецепторів до VacA обумовлює широкий спектр біологічних ефектів цього токсину, включаючи індукцію апоптозу, порушення внутрішньоклітинного транспорту, зниження активності імунних клітин, ураження епітеліальних клітин шлунка та кишечника. Ці зміни залежать від рецепторного профілю клітини-господаря, що пояснює індивідуальні особливості перебігу інфекції *H. pylori* та варіабельність клінічних проявів [20,21,22,151].

Білок VacA, один із головних токсичних продуктів *H. pylori*, виконує не лише самостійну цитотоксичну функцію, а й виступає в ролі “провідника” для CagA— іншого ключового фактора вірулентності [21,22,153].

Структура VacA включає два основних регіони - сигнальний (s) — представлений алелями s1 та s2 та серединний (m) — з варіантами m1 та m2. Токсичність VacA реалізується через утворення аніон-селективних пор у клітинних мембранах, що сприяє виведенню іонів хлору, порушенню внутрішньоклітинного балансу, пригніченню функцій Т-лімфоцитіві запуску вакуолізації та апоптозу епітеліальних клітин [18,19,21,112].

Рівень патогенності визначається комбінаціями s- та m-генотипів (s1/m1 — висока токсичність і виражена вакуолізація; s1/m2 — середній рівень вакуолізації; s2/m2 — практично відсутня цитотоксична активність).

Алель s1 кодує білок p33, який ефективно вбудовується в мембрани клітин, тоді як алель m1 відповідає за синтез білка p58, що має широкий спектр клітинного тропізму, дозволяючи VacA взаємодіяти з різними типами епітеліоцитів [22,34,151,153].

Особливу увагу дослідники приділяють “i”-регіону (intermediate), що розташована між s- і m-фрагментами [23]. Варіант i1 асоціюється з тяжким клінічним перебігом, а комбінація s1/i1/m1 вважається найбільш патогенним генотипом, що зумовлює високу вакуолізуючу активність, посилене формування аніонних каналів та збільшений клітинний тропізм.

Варто зазначити, що зв'язок між s1/i1/m1 та тяжкими формами гастроентерологічних захворювань виявляється переважно у пацієнтів західного походження, тоді як у східноазіатських популяціях подібної кореляції не спостерігається. [23,28,34,152].

Важливо, що генотип s1/m1 часто зустрічається у CagA-позитивних штаммах, що ускладнює незалежне розцінювання VacA як окремого маркера тяжкості. Таким чином, оцінка патогенності штамів *H. pylori* має здійснюватись у сукупності з іншими вірулентними детермінантами, включаючи cagA, babA та dupA [21, 23].

Білок CagA, який слугує маркером так званого "острова патогенності" *cag* — кластеру генів, відповідального за високопатогенну активність бактерії [15,23,28,34,152], після потрапляння в організм людини бактерія використовує спеціалізовану систему секреції IV типу для введення CagA безпосередньо у цитоплазму епітеліальних клітин. Там білок локалізується на плазматичній мембрані та піддається тирозин-фосфорилуванню, хоча *H. pylori* не кодує власних тирозинкіназ. Це стало відкриттям, яке вказало, що кинази клітини-господаря (зокрема родини c-SRC та c-ABL) можуть модифікувати CagA шляхом фосфорилування специфічних мотивів — EPIYA-послідовностей (Glu-Pro-Ile-Tyr-Ala) [19,24,102,151].

Функціональна дія CagA надзвичайно точна: він імітує клітинні білки господаря, що дозволяє йому втручатися у внутрішньоклітинну сигналізацію [20,21,153,154] змінює клітину-господаря що призводить до порушення полярності клітини, зміни цитоскелету, неконтрольованої проліферації та хронічного запалення.

Функціональна активність CagA залежить від наявності фосфорильованих чи нефосфорильованих EPIYA-мотивів, які визначають його здатність зв'язуватися з різними сигнальними білками клітини [19,24,102,151,153].

Окремі варіанти гена *cagA*, наприклад, ті, що кодують EPIYT-мотив, можуть змінювати властивості білка, впливаючи на ступінь вірулентності штаму. Такі відмінності у структурі CagA можуть визначати ризик розвитку різних форм патологій, включаючи хронічний гастрит, виразкову хворобу та аденокарциному шлунка [25].

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

Цукровий діабет 2 типу (ЦД2) викликає дедалі більше занепокоєння в системі охорони здоров'я, наразі охоплюючи близько 537 мільйонів осіб у світі, а за прогнозами, до 2030 року ця кількість зросте до 643 мільйонів [1,26, 27,30].

Основними характеристиками ЦД2 є периферична інсулінорезистентність, недостатня маса β -клітин підшлункової залози або порушення секреції інсуліну, причому вагомий внесок у патогенез захворювання мають чинники довкілля. Пацієнти з ЦД2 мають підвищений ризик ускладнень, насамперед серцево-судинних, що підкреслює важливість оптимізації контролю глікемії та зниження поширеності хвороби [1,26, 27,30]. До кінця не з'ясованим є питання про вплив інфекції *H. pylori* на підшлункову залозу (ПЗ) та на розвиток панкреатиту і цукрового діабету типу 2 (ЦД2). Відомо, що інфікування *H. pylori* спричинює розвитку гіперглікемії з подальшою інсулінорезистентністю (ІР) та прогресування цукрового діабету типу 2 [27,90,91,112]. Однак, результати досліджень щодо поширення хелікобактерної інфекції у хворих на ЦД неоднозначні.

H. pylori спричиняє тривале запалення з підвищенням рівнів цитокінів, таких як TNF- α та IL-6, що впливає на системну запальну відповідь. Хронічне запалення є спільним патогенетичним механізмом для ВХ та ЦД2. Такий спільний запальний фон став підґрунтям для дослідження можливого зв'язку між цими захворюваннями. Деякі роботи вказують на вищу частоту інфекції *H. pylori* у пацієнтів із ЦД2, однак інші дослідження заперечують такий зв'язок, залишаючи питання відкритим [28,102,103,104].

Хірургічні втручання на шлунку з приводу виразкової хвороби можуть підвищувати ризик розвитку ЦД2 через можливе виникнення демпінг-синдрому, що супроводжується швидким спорожненням шлунка й різкими коливаннями рівня глюкози в крові, а також гормональними змінами у кишечнику, які сприяють інсулінорезистентності [29, 74,76].

Ризик інфікування *H. pylori* зростає при ЦД 2 типу, оскільки гіперглікемія сприяє розвитку *H. pylori*-інфекції, вплив якої на хронічне запалення, гомеостаз лептину і греліну та секрецію інсуліну може призводити до підсилення інсулінорезистентності та прогресування цукрового діабету типу 2 [30,99,100,114].

H. pylori-асоційована ПВ шлунка та ДПК часто супроводжується порушеннями кількісного та якісного складу мікрофлори кишечника, які, у свою чергу, відіграють певну роль у розвитку ожиріння, цукрового діабету [31, 67,116,118].

При наявності цитотоксичних штамів *H. pylori*, які продукують білки CagA і VacA, відіграє посилену роль у патогенезі виразкової хвороби: CagA-позитивні штами спричиняють інтенсивну запальну відповідь і руйнування епітеліального бар'єру; VacA-токсини ушкоджують клітини слизової, поглиблюючи ерозивно-виразкові процеси. У пацієнтів із діабетом подібні ефекти значно підсилюються на фоні гіперглікемії, мікроангіопатії та імунної дисфункції, що може призводити до атипового перебігу виразки, її стійкості до стандартного лікування та вищого ризику ускладнень (кровотечі, перфорації) [32,151,153,154].

Згідно з дослідженнями N. Guicelik та ін. інфекція *H. pylori* встановлена у 75,6% хворих на ЦД2 [33], підвищення частоти якої пояснюється розвитком мікроангіопатії, що створює сприятливі умови для виживання мікроорганізму [34]. Проте N.B. Gubergritz встановив, що частота хелікобактерної інфекції в поєднанні з панкреатитом і без нього не відрізнялася [35]. Вакуолізуючий цитотоксин, який здатний викликати панкреатотоксичну дію, пригнічує екзокринну функцію підшлункової залози, а інфекція *H. pylori*, яка знижує синтез і повторне вивільнення соматостатину (який зазвичай пригнічує продукцію гастрину та секрецію підшлункової залози) з D-клітин шлунка, призводить до збільшення синтезу та вивільнення гастрину. [36]. Це супроводжується зниженням антральної щільності D-клітин, яка повертається до норми після ерадикації [37]. Досліджено також патогенетичний зв'язок *H. pylori* з макроангіопатією, нейропатією та мікроальбумінурією, що пояснюється імуніопосередкованим ураженням ендотелію, вираженою системною запальною реакцією, що є початковою стадією розвитку ЦД [33].

Відомо, що при патологіях ЦД 2 та ПВШ і ДПК відбувається дисбаланс ліпідної ланки, наявність оксидативного стресу, зниження антиоксидантного

потенціалу, дисфункція ендотелію, під впливом інфекції *H. Pylori*. Наявність вільних жирних кислот і призводить до розвитку системної гіперінсулінемії (ГІ) та інсулінрезистентності (ІР) шляхом зростання синтезу ЛПНЩ, окисленні ліпідів і апопротейну-В, гідролізі фосфоліпідів та агрегації змінених ліпопротейнових часточок, які зв'язуючись з С-реактивним протеїном (СРП) у печінці чи в атеросклеротичній бляшці, активують ядерний фактор транскрипції (NF-kB) та сприяють прогресування запалення [38]. За літературними даними відомо, що ендотеліальна дисфункція є проявом метаболічних порушень, зокрема змін вуглеводного обміну, інсулінорезистентності, що є важливими чинниками ризику виникнення серцево-судинної патології [36,90,112,129].

Під впливом *H. pylori* знижується рівень антиоксидантного потенціалу, збільшується ризик пошкодження ДНК вільними радикалами, підвищується утворення нітритів з подальшою продукцією мутагенних і канцерогенних N-нітрозосполук [33, 39].

Водночас порушення вуглеводного обміну теж можуть спричиняти ендотеліальну дисфункцію з виникненням дисбалансу продукції вазодилатуючих та вазоконстрикторних речовин [40,41,97,102]. За цих умов підвищується проникність інтими судин, що, у свою чергу, призводить до інфільтрації субендотеліального шару клітинами крові (лімфоцитами та макрофагами), білками плазми (С-реактивний протеїн, сироватковий амیلлоїд А тощо), що неминуче призводить до зміни його функціональних властивостей. Ендотелій починає виробляти медіатори ушкодження судинної стінки, які ініціюють підвищення проникності інтими та клітинну інфільтрацію судинної стінки із подальшим формуванням атеросклеротичної бляшки [41,87,89,101].

Останніми роками було доведено, що існує 2 типи CagA, які відрізняються послідовністю амінокислот: тип ABC (західний) і тип ABD (східноазіатський). CagA типу AVD зв'язується з сайтом SHP-2, діє глибше на епітелій і призводить до важкого запалення та атрофії OSH [42]. В Японії майже у всіх хворих на рак шлунка зустрічається CagA типу ABD [43], а в

Західній Європі домінує CagA типу ABC, що є причиною розвитку ПВШ і ДПК [44,137,151,152].

Здатність безпосередньо пошкоджувати епітелій слизової оболонки шлунка є однією з характеристик *H. pylori*, які мають CagA - і VacA - фенотипи і, як наслідок, виявляють найбільшу цитолітичну активність. Наявність гена CagA *Helicobacter pylori* призводить до системного запалення внаслідок активації процесів перокислення ліпідів і розвитку метаболічної інтоксикації з порушенням системи гемостазу [45,151,153,156], що в подальшому призводить до розвитку ЦД2 [46,152,154,155].

Важливу роль у патогенезі даного захворювання відіграє інсулін, як мітогенний фактор, що підсилює проліферацію фібробластів і гладком'язових клітин судин за рахунок стимуляції тканинних факторів росту [44]. Інсулініндукуюча вазодилатація є повністю NO-залежна [33]. У пацієнтів з цукровим діабетом часто виявляється знижена шлункова секреція (у відповідь на інсулін, але не на гістамін або пентагастрин) та моторика.

Роль NO у розвитку ендотеліальної дисфункції, яка є однією з ключових ланок у патогенезі ЦД 2 типу, на сьогодні доведена та не викликає сумнівів [47]. NO відіграє важливу роль як біорегулятор у шлунково-кишковому тракті (ШКТ), який регулює шлункову секрецію та моторику та відіграє роль у захисті слизової оболонки шлунка від факторів агресії. При запальному процесі ПВШ та ДПК підвищується шлункова секреція, посилюється моторика шлунка, спостерігається гіперемія, що свідчить про наявність NO в залозистих клітинах і судинах. Зниження активності NO в усіх структурних елементах шлунка при загоєнні виразкового дефекту свідчить про його роль у процесах ульцерогенезу [48].

1.3. Клінічна характеристика перебігу пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки з цукровим діабетом типу 2

Як відомо, ЦД2 виникає через неефективність здатності організму використовувати інсулін, що патогенетично обумовлений порушенням ліпідного обміну, ерозивними ураженнями шлунка та ускладненнями [16,17]. Відповідно до сучасних досліджень, діабет 2 типу залежить від генетичних факторів, способу життя, якості харчування [22,79,81,86].

Однак, виразкова хвороба є одним з найчастіших патологій ЦД2 через підвищену ймовірність зараження *H. pylori* що призводить до таких ускладнень, як кровотеча та перфорація [49].

Поточні клінічні та лабораторні дослідження показали, що інфекція *H. pylori* була більш вірулентною в травній системі пацієнтів з цукровим діабетом, ніж людей без діабету, тому у 42% пацієнтів з цукровим діабетом виявлені виразки шлунка та дванадцятипалої кишки [50]. Крім того, у дослідженнях Negovan, A., Banescu, C., Pantea, M., Simona, B., Mocan, S., & Iancu, M., виявлений індекс з високим ризиком тромбоутворення за Forrest ІтаІІА у 25 (серед 55) пацієнтів з цукровим діабетом, та у 7 (серед 50) пацієнтів без діабету. Попередні дослідження показали, що пацієнти з цукровим діабетом можуть мати обтяжений перебіг серед ускладнень пептичної виразки, спричинених діабетичною ангіопатією, розмитістю симптомів, вегетативною нейропатією, сповільненим загоєнням виразки та підвищеним ризиком бактеріального сепсису [50,88,99,104].

Системне хронічне запалення, що виявляється у хворих на ПВШ та ДПК і ЦД2, є низької інтенсивності та активізує продукцію прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-6), сприяючи розвитку інсулінорезистентності. Ці імунзапальні зміни також порушують регенерацію слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки, збільшуючи її вразливість до агресивних факторів [46,68,69,73,74,117].

У дослідженнях на тваринах з діабетом виявлене уповільнене загоєння виразкового дефекту та підвищена чутливість слизової оболонки шлунка до препаратів, що викликають виразку та стрес [51]. У роботах JalilA.T. та ін, представлено ураження слизової оболонки шлунка, пов'язані з діабетом, включають десквамацію поверхневого епітелію з дифузним крововиливом і важку кровотечу з локалізованою ерозією. Деформація нормальної морфології парієтальних клітин у хворих на діабет сприяє зниженому виробленню шлункової кислоти. У поєднанні з ЦД2 виявлені клітинні та функціональні зміни в залозистому епітелії шлунку, зокрема в парієтальних клітинах, що супроводжуються падінням H^+ - K^+ -АТФази та каналців [52,68,98,103]. Дослідження мікрофотографії слизової оболонки шлунка науковців WidjajaG., MoghadasiS. та ін. показують, що, парієтальні клітини поширені нерівномірно, та наявні ознаки розвитку некрозу. Крім того, нормальні епітеліальні клітини чітко визначені, тоді як епітеліальні клітини при ЦД2 фрагментовані та більш розповсюжені [53, 54]. Це свідчить про обтяжений перебіг пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки на фоні ЦД2 [55, 56]. Крім того, зв'язок між серопозитивністю *H. pylori*, позитивністю CagA *H. pylori* та вищими середніми значеннями HbA1c є маркером хронічного діабету. Дослідження YaseenM. M., MohammadW.T. та ін. за участю тайванських пацієнтів виявило, що хронічна інфекція *H. pylori* підвищує рівень HbA1c, одночасно знижуючи синтез інсуліну [57,73,75,82].

Як відомо, ЦД ускладнює перебіг у пацієнтів із пептичними виразками. У дослідженні типу «випадок-контроль» у Великій Британії Weil та ін. [58] повідомили, що ЦД був суттєвим фактором негативних результатів лікування серед пацієнтів із пептичною виразковою кровотечею, а фоні прийому НПЗП. Зв'язок між ЦД і ускладненим перебігом можна пояснити декількома факторами: порушенням цілісності СОШ та ДПК на фоні ангіопатії [59] і підвищення кровотеч на фоні ускладнень ЦД діабетичним кетоацидозом [60]. Крім того, дослідники Bhatia та ін. [61] дійшли висновку, що рівень глюкози в крові сильно корелює з тривалістю захворювання [62]. Виявлено, що кровотеча

з уражень може сприяти підвищенню рівня цукру в крові та призвести до тривалої глікемії.

Таким чином, коморбідний ЦД 2 обтяжує тяжкість перебігу гастродуоденальних виразок, ступінь виразності гістологічних змін СОШ, підвищує частоту Нр-носійства і порушень реологічних властивостей слизової. Спільність ПВ і ЦД 2 пов'язують зі зниженою продукцією гіпофізом поверхнево-активного мелатоніну (N-ацетіо-5-метокситриптамін)[63], дисбалансом системи оксидазотних синтетаз та гіперпродукцією прозапальних цитокінів [64]. ендотеліальною дисфункцією судин (ЕД) [65], підвищенням активності індукцибельної оксидазотної синтетази, прозапальних цитокінів і ядерного фактора κB , процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) [66] та інсулінорезистентності (ІР) при ЦД 2 [67].

Висновки.

Отже, питання впливу *H. pylori* інфекції при пептичній виразці шлунка та дванадцятипалої кишки на розвиток та перебіг цукрового діабету типу 2 залишається суперечливим. Як відомо, інфекційний вплив при виразковій хворобі призводить до вираженого запального процесу, порушення слизової оболонки, мікроциркуляції та проліферації клітин, з розвитком ерозивних змін та варіабельністю клінічних проявів. Патогенетичний зв'язок пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, а саме інфекції *H. pylori*, у розвитку цукрового діабету типу 2 та вплив на підшлункову залозу, залишається досі не з'ясованим.

Списки опублікованих праць.

1. Buzdugan I., Mohula Yu., Nedokhodiuk A., Oliinyk A., Prodan I., Tulyk Yu., Chaiun V. Pathogenetic relationship of toxigenic strains of helicobacteri infection to the development of type 2 diabetes (literature review). Slovak international scientific journal Vol.1. №90, 2024. P.36-40.

РОЗДІЛ II. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Характеристика обстежених хворих

У дослідження залучено 60 хворих на НР-асоційовану ПВШ та ДПК діапазон яких становив від 20 до 68 років, однак 20 пацієнтів із супутнім цукровим діабетом типу 2 (ЦД2). Серед обстежених пацієнтів було 24 чоловіка та 36 жінок. У контрольну групу ввійшли 20 практично здорових осіб (ПЗО). Усі обстежені пацієнти на момент дослідження не мали інших гострих та хронічних хвороб. Усі залучені пацієнти знаходились на стаціонарному лікуванні в гастроентерологічному відділенні ОКУ «Чернівецька обласна клінічна лікарня» та Чернівецькому обласному ендокринологічному центрі з 2024 по 2025 р.р.

Діагноз пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки верифікували на підставі оцінки клінічного перебігу, даних анамнезу історії хвороби, об'єктивних, лабораторних та інструментальних методів дослідження. А діагноз ЦД 2 - за стандартами ВООЗ 2006/2011 ($HbA1c > 6,5 \%$, глюкоза плазми натще $\geq 7,0$ ммоль/л, постпрандіальна глікемія через 2 години $\geq 11,0$ ммоль/л).

Для оцінки загального стану використовували опитувальник SF-36, де визначали показник середнього ступеня тяжкості (CST). За формулою: $CST = \frac{a+2b+3c}{a+b+c+d}$, де CST - середній ступінь тяжкості клінічних проявів; a - кількість хворих із вираженістю ознаки 1 бал; b - кількість хворих із вираженістю ознаки 2 бали; c - кількість хворих із вираженістю ознаки 3 бали; d - кількість хворих із відсутністю ознаки.

Для обчислення використовували бали згідно зі шкалою від 0 до 3 балів (0 — скарги відсутні; 1 - мінімальні; 2 - помірні; 3 – виражені).

Обстеження даних пацієнтів проводилось згідно з Національними рекомендаціями Уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги пацієнтам з ПВШ та ДПК у дорослих, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України № 613 МОЗ України від 03.09.2014 р.; Уніфікованого протоколу «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної

допомоги при цукровому діабеті 2 типу» Наказ МОЗ України № 1118 від 21.12.2012.

До критерій включення в дане дослідження увійшли пацієнти чоловічої та жіночої статі з верифікованою пептичною виразкою шлунка та ДПК, асоційованою з Н.рylogі, у тому числі поєднаною з ЦД 2 легкого та середнього ступеня тяжкості, субкомпенсованого та компенсованого.

У дослідження не увійшли пацієнтів віком до 18 років і старших за 68 років із НР–негативною та ускладненою (перфорація, пенетрація, кровотеча та ін.) ПВ шлунка та ДПК, інсулінозалежним ЦД, ЦД 2 важкого ступеня в стадії декомпенсації, із супуніми хронічними захворюваннями сполучної тканини, гострою серцевою недостатністю, з наявністю важкої супутньої патології: онкологічних захворювань будь-якої локалізації, психічних захворювань, хронічної серцевої недостатності II-IV класів за NYHA, дихальної недостатності II-III ступеня, хронічної печінкової та ниркової недостатності; жінок у стані вагітності та лактації, за відмови участі пацієнта у дослідженні, непереносимості препаратів, що застосовувались.

При обстежені у всіх хворих на ПВШ та ДПК на тлі ЦД2 виявлена глікемія < 8 ммоль/л., добова глюкозурія < 20 г/л. із незначним підвищенням артеріального тиску.

Серед обстежених хворих виявлено ЦД 2 легкого ступеня тяжкості – у 6 хворих (30%), ЦД 2 середнього ступеня тяжкості – у 14 хворих (70%), ЦД 2 у стадії компенсації – у 9 хворих (45%), ЦД 2 у фазі субкомпенсації– у 11 хворих (55%) (рис.2.2.1).

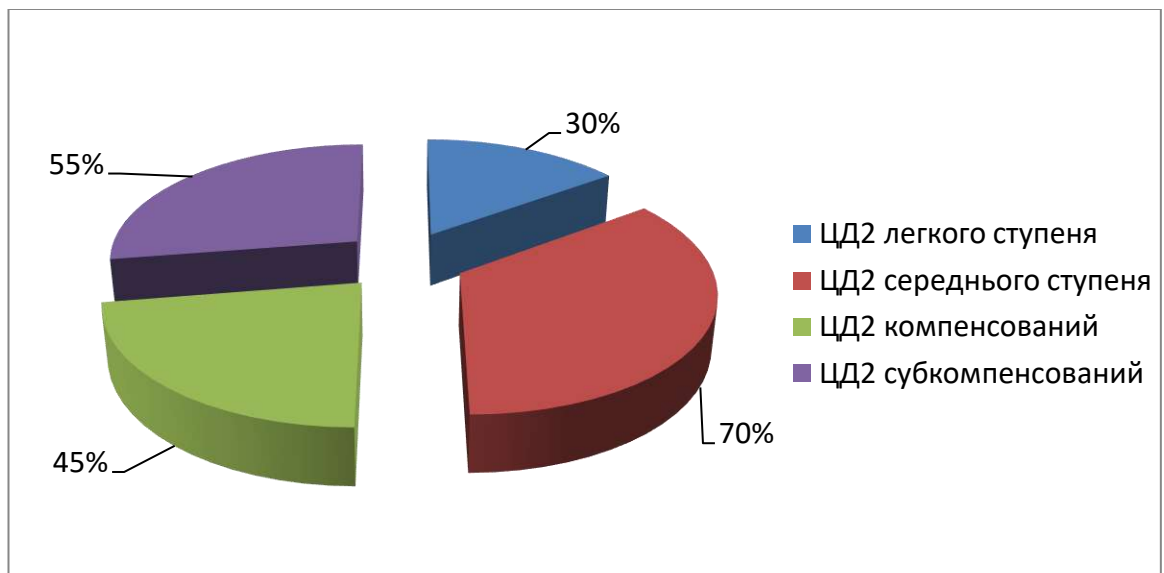


Рис. 2.1.1. Розподіл хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки залежно від перебігу цукрового діабету типу 2, %

Під час дослідження даного захворювання залежно від локалізації виразки проведено розподіл хворих з ПВШ та ДПК у поєднанні з ЦД типу 2 та наведено на рис. 2.1.2.



Рис 2.1.2. Розподіл хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з цукровим діабетом типу 2 залежно від локалізації виразкового дефекту, %

Розміри виразкового дефекту визначали згідно класифікації виразкового дефекту визначеного під час езофагогастродуоденофіброскопії (ЕГДФС): мала (до 0,5 см); середніх розмірів (у шлунку — 0,5–1 см; у ДПК — 0,3–0,5 см); велика (у шлунку — 1–3 см; у ДПК — 0,6–1,0 см); гігантська (у шлунку — 3 см і більше).

Серед хворих на ПВШ та ДПК із ЦД типу 2 було виявлено наступні розміри виразкового дефекту, що представлено в таблиці 2.1.1

Таблиця 2.1.1

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

Виразковий дефект (розмір)	Пептична виразка шлунка та ДПК у поєднанні з ЦД2
Мала виразка	9 осіб (22,5%)
Середніх розмірів виразка	24 осіб (60%)
Великих розмірів виразка	7 осіб (17,5%)
Гігантська виразка	Не виявлено

Тривалість основного захворювання був різним. Дані представлені у таблиці 2.1.2.

Таблиця 2.1.2

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

Тривалість захворювання	Пептична виразка шлунка та ДПК у поєднанні з ЦД2
Вперше виявлена	11 осіб (27,5%)
Тривалість до 5 років	18 осіб (45%)
Тривалість 5-10 років	9 осіб (22,5%)
Тривалість більше 10р	2 (5%)

2.2 Дизайн та методи дослідження, що використовувалися в ньому.

Обстеження хворих проводилося під час загострення захворювання. Пацієнтам проводилось опитування, збір анамнезу захворювання, загальноприйняті клінічні, лабораторні та інструментальні методи дослідження.

При цьому оцінювали особливості виразкового дефекту СОШ та ДПК та наявність Н.рyлогі. Дані дослідження проводилися у лабораторіях ОКУ «Чернівецька обласна клінічна лікарня», Чернівецького обласного ендокринологічного центру та кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету.

Для верифікації діагнозу ПВ шлунка та ДПК проводили езофагогастродуоденоскопію з прицільною біопсією за допомогою апарата «GIFQ-40» компанії «Olympus» (Японія) згідно із загальноприйнятою методикою. Характеристика ендоскопічних змін слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки здійснювалася із застосуванням мінімальної стандартної термінології. Запальні та атрофічні зміни СО оцінювали за ступенями: 0 – відсутність ознак, 1 – мінімальний ступінь, 2 – помірний і 3 – виражений.

Діагностика НР проводилася за допомогою швидкого уреазного тесту з біопсійним матеріалом, постановки полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з біоптатом та уреазного дихального тесту із використанням тест-системи «Хелік» з індикаторними трубками («АМА»).

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

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

категоріями: фізичне та психічне здоров'я по 8- ми шкалам. Кожна шкала коливається в межах від 1 до 100, де 100- показник повного здоров'я.

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

2.3. Методи статистичної обробки матеріалу.

Статистична обробка результатів дослідження проводилася на основі програмної оболонки Microsoft Excel 2003 (® Microsoft Corp., 1992-1999).

Статистичний аналіз проводили з використанням програми SPSS Statistics 17 Multilanguage.

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

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

2.4. Забезпечення вимог біоетики

Дане дослідження проводилось із урахуванням основних положень GCPICH та Хельсинської декларації щодо біомедичних досліджень (1974 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.) та рекомендацій Комітету з біоетики при Президії АМН України (2002 р.) за позитивним висновком комісії з біоетики ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» (протокол №1, від 15.09.2016р.).

У роботі передбачено та дотримано принцип конфіденційності та поваги

до особистості пацієнта.

Робота виконана на кафедрі внутрішньої медицини (завідувач кафедри – професор, д.мед.н. Федів О.І.) Буковинського державного медичного університету (ректор – д.мед.н., професор, Геруш І.В)

РОЗІЛ III. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

3.1. Вікові особливості та клінічна оцінка перебігу пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з цукровим діабетом типу 2

В дослідженні взяло участь 60 пацієнтів, із них 20 осіб із НР-асоційованою ПВШ та ДПК (група 1, n=20), 20 осіб із НР-асоційованою ПВШ та ДПК у поєднанні з цукровим діабетом типу 2 (група 2, n=20), та 20 практично здорових осіб, які увійшли у контрольну групу (група 3, n=20). Усі залучені пацієнти знаходились на стаціонарному лікуванні в гастроентерологічному відділенні ОКУ «Чернівецька обласна клінічна лікарня» та Чернівецькому обласному ендокринологічному центрі з 2024 по 2025 р.р.

Під час дослідження встановлено, що при обстеженні переважали особи молодого (18-43рр.) та середнього (44-60рр.) віку (табл 3.1.1).

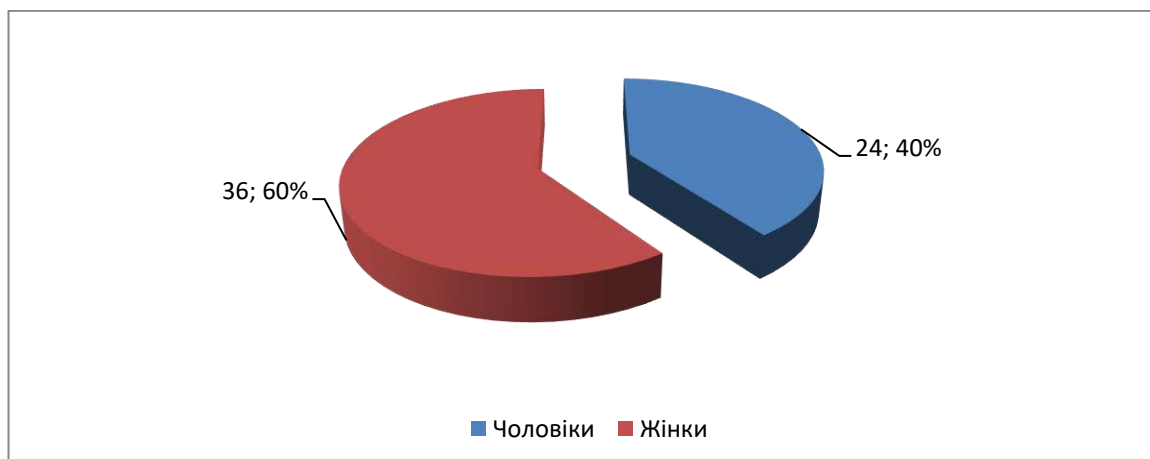
Таблиця 3.1.1.

Розподіл хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з цукровим діабетом типу 2 залежно від віку, %

Групи обстежених хворих	Вікові критерії			
	Молодий вік (18-44р.)	Середній вік (44-60р.)	Похилий вік (61-75р.)	Старечий вік (76-90р.)
Група 1 (n=20)	60% (n=12)	35%(n=7)	5%(n=1)	-
Група 2 (n=20)	40%(n=8)	50%(n=10)	10%(n=2)	-

Оцінюючи вікову категорію встановлено, що у групі 1 переважали пацієнти молодого віку, однак у групі 2 він становив на 20% менше. Вищий показник поширеності даного захворювання був у групі середнього віку із супутньою патологією, що у 1,7 раза був вищий у порівнянні із групою 1. Найнижчі показники захворюваності спостерігалися у груп похилого віку обох груп серед представлених вікових критеріїв.

Серед обстежених хворих чоловіків було 24 (40%) та жінок – 36 (60%) (мал. 3.1.1.)



Мал. 3.1.1. Розподіл хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з цукровим діабетом типу 2 за статтю (%)

Оцінюючи клінічний перебіг захворювання пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки виявлено. Що приєднання супутньої патології, а саме цукрового діабету типу 2 обтяжує перебіг основного захворювання.

Нами було виділено наступні основні синдроми – больовий, диспепсичний та астеновегетативний. (табл.3.1.2).

Таблиця 3.1.2.

Клінічний перебіг Нр-позитивної пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з цукровим діабетом типу 2, %.

Основні синдроми	ПВШ (n= 13)	ПВ ДПК (n=7)	ПВШ із ЦД 2 (n= 12)	ПВ ДПК із ЦД 2 (n= 8)
Больовий синдром				
Локалізація				
Епігастральна ділянка	11 (84,6%)	2 (28,6%)	8 (66,6%)	2 (25%)
Ділянка навколопупка	2 (15,4%)	2 (28,6%)	4 (33,4%)	3 (37,5%)
Ділянка справа (праве підребір'я)	Не вімічалось	3 (42, 8%)	Не вімічалось	3 (37,5%)
Характер				
колючий	3 (23%)	1 (12,3%)	4 (33,4%)	1 (12,5%)
ріжучий	2 (15,4%)	1 (12,3%)	1 (8,3%)	1 (12,5%)
ниючий	8 (61,5%)	5 (71,4%)	7 (58,3%)	6 (75%)
Зниження (відсутність) болю після прийму їжі	12 (92,3%)	6 (85,7%)	9 (75%)	6 (75%)

Диспепсичний синдром				
зміна апетиту	13 (100%)	5 (71,4%)	8 (66,7%)	7 (87,5%)
нудота	13 (100%)	6 (85,7%)	8 (66,7%)	3 (37,5%)
блювання	2 (15,4%)	2 (28,6%)	Не вімічалось	Не вімічалось
печія	7 (58,4%)	6 (85,7%)	6 (50%)	6 (75%)
відрижка	5 (41,6%)	3 (42,9%)	4 (33,3%)	1 (12,5%)
Астено-вегетативний синдром				
емоційна лабільність	13 (100%)	7 (100%)	12 (100%)	8 (100%)
сонливість	12 (92,3%)	6 (85,7%)	11 (91,7%)	6 (75%)
пітливість	5 (38,5%)	4 (57,1%)	7 (58,3%)	3 (37,5%)
порушення сну	11 (84,6%)	5 (71,4%)	10 (83,3%)	7 (87,5%)

При дослідженні диспепсичного синдрому встановлено, що частою локалізацією болю була епігастральна ділянка та, в незначній мірі, навколупупкова. Біль, що локалізувався справа відмічався у хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки.

Характер болю був наступний – колючий, різучий, ниючий із зниженням та/або відсутністю болю після прийому їжі. Однак, переважав ниючий біль із зниженням та/або відсутністю болю після прийому їжі у всіх обстежених пацієнтів ($p < 0,05$).

Оцінюючи вплив супутньої патології на перебіг основного захворювання встановлено, що больовий синдром був посилений у групі хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки. (рис. 3.1.2.).

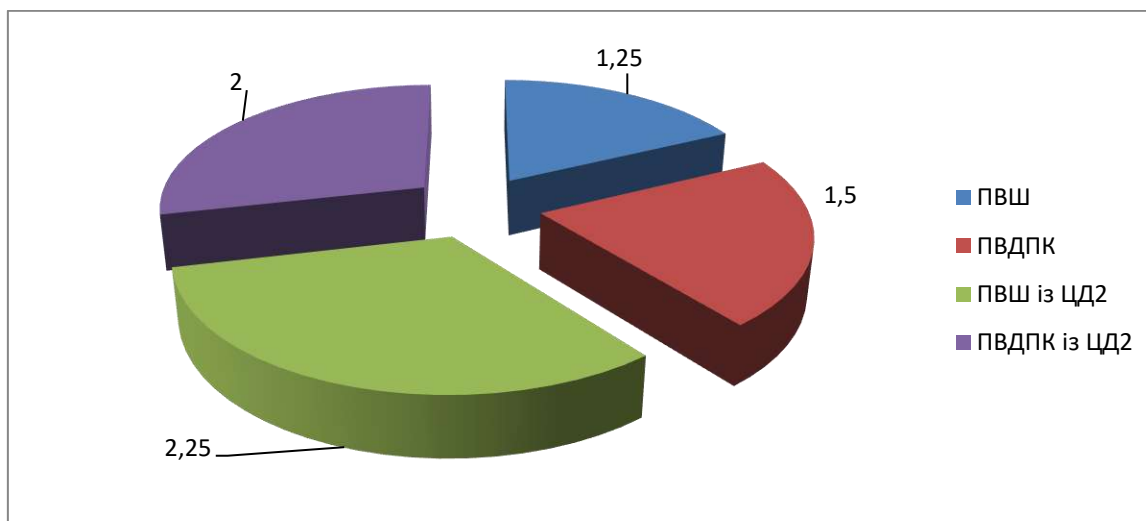


Рис. 3.1.2. Інтенсивність больового синдрому у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з цукровим діабетом типу 2, бали.

Диспепсичний синдром проявлявся наступними симптомами, такі як порушення апетиту у всіх груп хворих (на ПВШ -100%, ПВДПК – 71,4% ПВДПК із ЦД2 – 87,5%) із найнижчим показником у групі хворих на ПВШ із ЦД2 (67,7%)($p<0,05$); нудотою – у хворих на ПВШ -100%, ПВДПК – 85,7% ПВДПК – 67,7%, та ПВДПК із ЦД2 – 37,5%. Блювання було виявлено незначно у групі хворих на ПВШ та ДПК, однак у поєднанні з цукровим діабетом типу 2 – не відмічалось ($p<0,05$). Найвищі показники печії відмічались у групах №2 та №4 (85,7%, 75%), що достовірно були вищими у порівнянні з групами №1 та №3 в 1,5 рази відповідно до груп ($p<0,05$). Найвищі показники скарг на відрижку були виявлені у групі хворих на ПВШ (41,6%) та ДПК (42,9%) без супутньої ($p<0,05$). Найменш виражені скарги на відрижку спостерігались у групі хворих на ПВШ та ДПК у поєднанні з ЦД2.

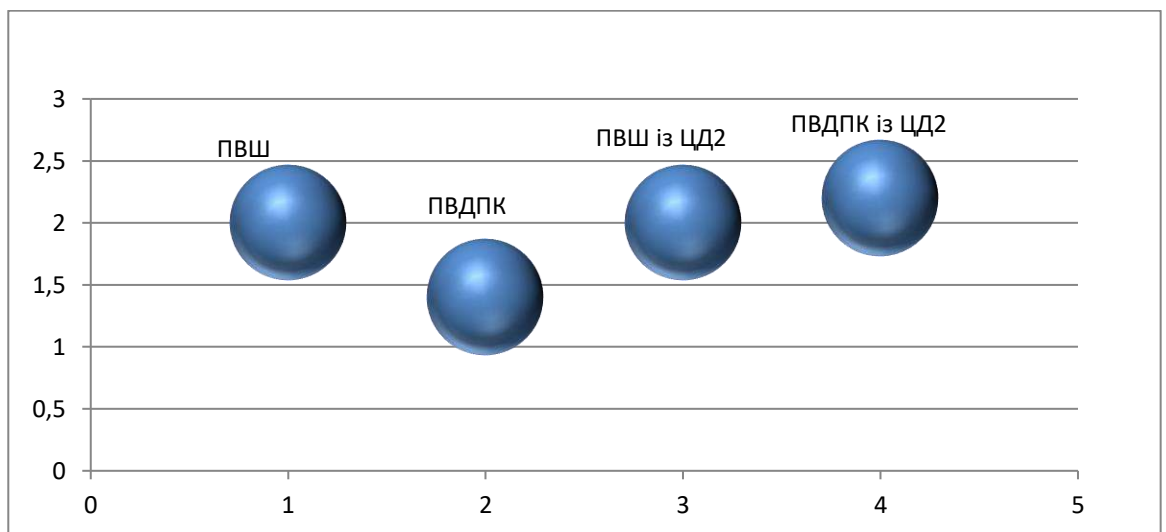


Рис. 3.1.3. Інтенсивність диспепсичного синдрому у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з цукровим діабетом типу 2, бали.

При обстеженні встановлено, що диспепсичний синдром був виявлений у всіх груп обстежених пацієнтів. Найнижчий показник був у групі хворих на ПВДПК (1,4 бали) та найвищий – у групі хворих на ПВДПК із ЦД2 (2,2 бали), що у 1,5 раза ($p<0,05$) вищий у порівнянні з попередньою групою. А інтенсивність диспепсичного синдрому у хворих на ПВШ з та без супутньої патології не змінився (2,0 бали та 2,0 бали) (рис. 3.1.3.).

Астено-вегетативний синдром був виявлений у всіх обстежених хворих та проявлявся емоційною лабільністю, сонливістю, порушенням сну та пітливістю (рис. 3.1.4.). Емоційна лабільність була виявлена у всіх обстежених груп, найвищі показники проявів сонливості виявлені у хворих на ПВШ та ДПК (92,3% та 91,7%), пітливості у групі хворих на ПВДПК та ПВШ із ЦД2 (57,1% та 58,3%), порушенням сну – ПВШ та ПВДПК із ЦД2 (84,6% та 87,5%) ($p<0,05$).

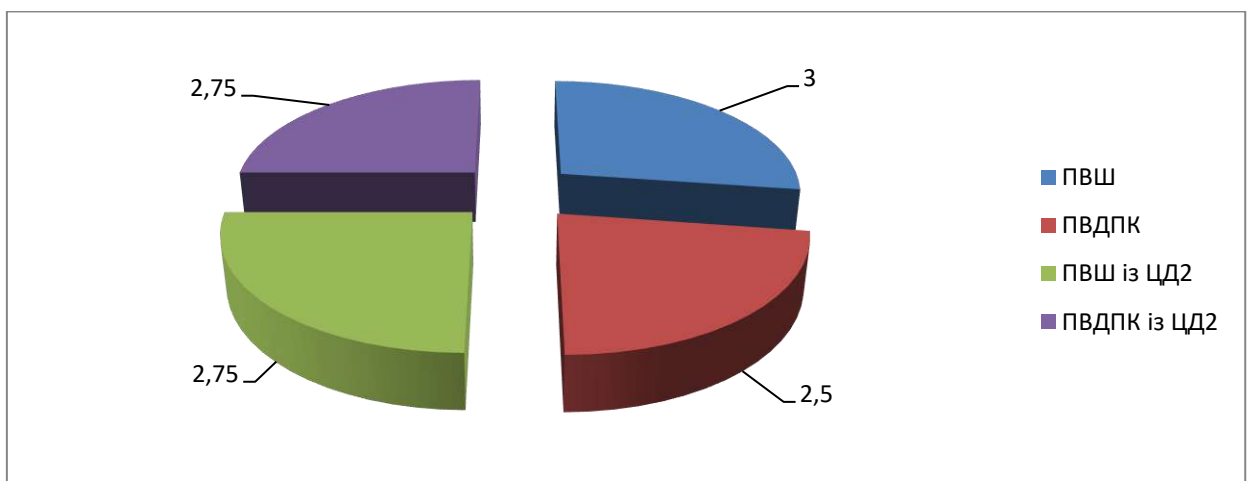


Рис. 3.1.4. Інтенсивність астено-вегетативного синдрому у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з цукровим діабетом типу 2, бали.

При оцінці астено-вегетативного синдрому встановлено, що найвищі бали інтенсивності відмічалися у групах хворих на ПВШ та ПВДПК із ЦД2 (3 бали та 2,75 бали). Хворих на ПВШ із ЦД2 даний показник був на 0,25 бали меншим у порівнянні із групою хворих на ПВШ без супутньої патології. А у групі хворих на

ПВДПК – вищим на 0,25 бали, що свідчить про посилення інтенсивності астено - вегетативного синдрому у хворих на ПВДПК із ЦД2 ($p<0,05$).

Однак, у всіх обстежених пацієнтів були виявлені наступні часті симптоми – поліурія, сухість у роті, постійна спрага, порушення зору, відрижка, зниження апетиту, відчуття швидкого насичення, тяжкість та вздуття живота при вживанні їжі, біль та дискомфорт у верхній частині живота, що посилюються на голодний шлунок.

Порівнюючи пептичну виразку шлунка та ДПК виявлено, що локалізація болю має дещо різну локалізацію та біль змінюється від локалізації виразкового дефекту та прийому їжі (рис 3.1.5).

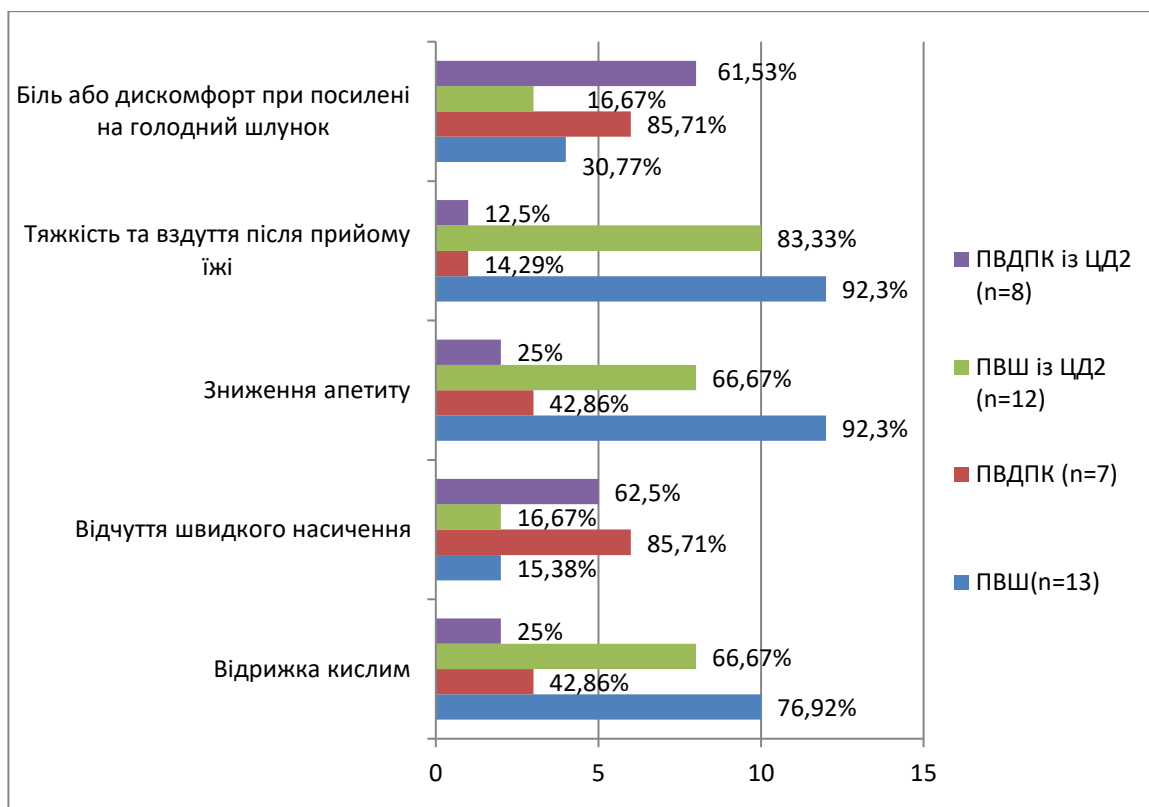


Рис. 3.1.5. Оцінка деяких симптомів диспепсичного синдрому у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з цукровим діабетом типу 2, %.

Оцінюючи перебіг симптомів ЦД2 у хворих на ПВШ та ДПК встановлено, що поліурія, порушення зору, наявність сухості у роті та підвищене вживання рідини зберігалось, незалежно від виразкового дефекту. Однак,

вживання рідини призводило до дискомфорту при ПВШ та відмічалось його зменшення при ПВДПК без супутньої патології (рис. 3.1.6.).

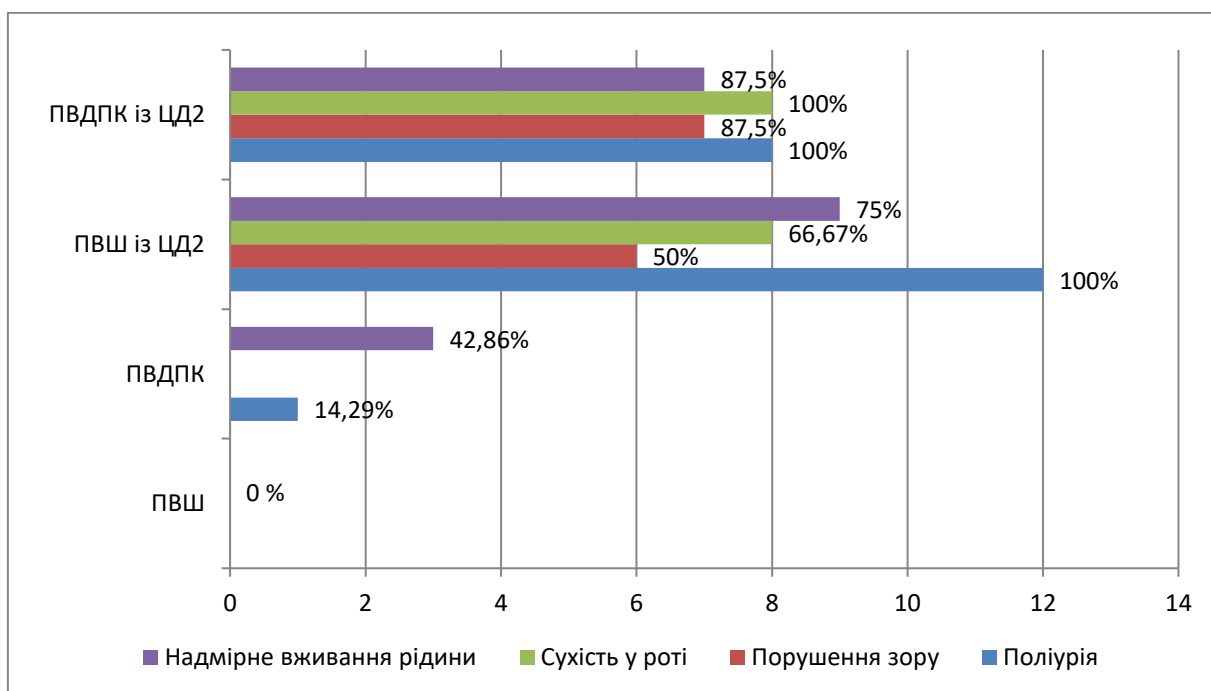


Рис. 3.1.6. Оцінка деяких клінічних симптомів у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з цукровим діабетом типу 2, %.

Під час опитування за допомогою опитувальника SF-36 нами виявлено зміни психічного та фізичного здоров'я серед обстежених пацієнтів (табл. 3.1.3). При оцінці виявлено достовірні зміни фізичної активності, фізичного болю, психічного здоров'я, емоційно-рольової активності, життєздатності та загального здоров'я ($p < 0,05$) у порівнянні з групою практично здорових осіб. Однак, фізична рольова активність не змінювалась при наявності чи відсутності супутньої патології. При оцінці соціальної активності значущих змін не виявлено, проте приєднання цукрового діабету зменшило рівень даної активності на 4,76% та на 2,98% відповідно на фоні достовірного зменшення соціальної активності (на 15%, , на 9,2% відповідно)

Таблиця 3.1.3

Оцінка якості життя у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні і цукровим діабетом типу 2, $M \pm m$

Показник	Групи обстежених				Практично здорові особи, n =20
	Хворі на ПВШ та ДПК		Хворі на ПВШ та ДПК у поєднанні з ЦД2		
	ПВШ n =13	ПВДПК n =7	ПВШ із ЦД2 n =12	ПВДПК із ЦД2 n =8	
Фізична активність (PF), %	59,03±2,90 p<0,05	71,35±2,89 p<0,05 p ₁ <0,05	51,18±4,20 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	65,22±2,29 p<0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05	99,23±4,01
Фізично-рольова активність (RP), %	71,32±3,92	83,12±4,25 p<0,05	57,11±5,09 p<0,05	70,62±5,41 p ₂ <0,05	96,58±4,99
Фізичний біль (BP) , %	56,12±3,23 p<0,05	61,39±2,36 p<0,05 p ₁ <0,05	54,16±6,11 p<0,05 p ₂ <0,05	63,36±4,69 p<0,05 P ₃ <0,05	97,87±4,54
Соціальна активність (SF), %	46,19±2,18	69,66±4,19 p<0,001	43,10±2,76	67,22±4,71 p ₁ <0,001	88,38±5,16
Психічне здоров'я (MH), %	71,23±2,20 p<0,05	89,12±5,61 p<0,05	60,10±4,98 p<0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05	76,13±2,89 p<0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05	92,11±5,21
Емоційно-рольова активність (RE), %	79,18±4,99 p<0,05	85,75±3,23 p<0,05 p ₁ <0,05	66,81±3,92 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	71,15±3,11 p<0,05 p ₂ <0,05	87,69±5,18
Життєздатність (VT), %	84,78±3,98 p<0,05	95,11±3,43 p<0,05 P ₁ <0,05	82,11±4,65 p<0,05 p ₂ <0,05	90,21±4,02 p<0,05 p ₂ <0,05	96,21±4,34
Загальне здоров'я (GH), %	69,18±3,21 p<0,05	78,21±3,01 p<0,05	61,16±3,98 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	72,23±3,11 p<0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05	99,12±3,43

Примітки. p – достовірність різниць показників відносно групи практично здорових осіб; p₁ - достовірність різниць показників відносно групи на ПВДПК; p₂ - достовірність різниць показників відносно групи на ПВШ із ЦД2; p₃ - достовірність різниць показників відносно групи на ПВДПК із ЦД2.

Таким чином, у хворих на ПВШ та ДПК при наявності ЦД2 виявлена внутрішня напруженість, стійке занепокоєння, що свідчить про погіршення ЯЖ

і психологічних показників тривожності, що обтяжує перебіг основного захворювання.

3.2. Лабораторні та інструментальні зміни пептичної виразки шлунка та перебігу пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з цукровим діабетом типу 2

При лабораторному обстеженні хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з цукровим діабетом типу 2 виявлено, що рівень еритроцитів становить верхню межу норми, гемоглобін – нижня межа норми, лейкоцити – верхня межа норми у хворих з поєднаною патологією; ШОЄ – підвищений у всіх групах пацієнтів; гематокрит знижений у хворих на ПВШ та ДПК і підвищений у хворих на ПВШ і ДК із ЦД2. (табл. 3.2.1.)

Таблиця 3.2.1.

Оцінка загального аналізу крові у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з цукровим діабетом типу 2, %.

Показники /групи	Еритроцити, Г/л.	Гемоглобін, Г/л.	Кольоровий показник	Лейкоцити Г/л	ШОЄ мм/год	Глюкоза, мкмоль/л	Гематокрит, %
ПВШ (n= 13)	4,3±0,16 p ₂ <0,05	122±3,23	0,9±0,09	3,6±0,16 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05	26±1,2	5,9±0,2 p ₂ <0,05	32±1,94 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05
ПВДПК (n= 7)	4,0±0,12	131±4,08	0,9±0,09	4,2±0,24 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05	24±1,19	5,8±0,17	34±1,95 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05
ПВШ із ЦД2 (n= 12)	5,6±0,2	128±3,5	0,9±0,09	9,6±0,86	24±1,19	7,6±0,29	49±2,15
ПВДПК із ЦД2 (n= 8)	5,2±0,18	127±3,46	0,76±0,06	9,2±0,81	20±1,14	6,8±0,26	48±2,15

Примітки. p – достовірність різниць показників відносно групи практично здорових осіб; p₁ - достовірність різниць показників відносно групи на ПВДПК; p₂ - достовірність різниць показників відносно групи на ПВШ із ЦД2; p₃ - достовірність різниць показників відносно групи на ПВДПК із ЦД2.

При оцінці біохімічного аналізу встановлено, що у хворих на пептичну виразку шлунка та ДПК спостерігалось незначне підвищення загального білку, у порівняння з групою хворих на ПВШ та ДПК із ЦД типу 2, де відмічалось підвищення холестерину та амілази в крові на фоні клінічного благополуччя (табл. 3.2.2.)

Таблиця 3.2.2.

Оцінка біохімічного аналізу крові у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з цукровим діабетом типу 2.

Показники/ групи	Загальний білок, Г/л.	Білірубін загальний , мкм/л	Холестирин, ммоль/л	АлАт, Од/л	Тимолова проба, Од	Сечовина, мкмоль/л	Амілаза Од/л
ПВШ (n=13)	79±2,61 *	10±0,9	5,2±0,18	29±1,45	3,0±0,1	6,1±0,2	44±2,01
ПВДПК (n=7)	77±2,54 *	9±0,8	4,1±0,12	27±1,33	3,0±0,1	6,1±0,2	42±1,97
ПВШ із ЦД2 (n=12)	66±2,19	9±0,8	6,8±0,28 */#	22±1,21	3,3±0,11	6,0±0,19	59±2,21
ПВДПК із ЦД2 (n=8)	65±2,13	7±0,6	6,9±0,28 */#	22±1,21	2,1±0,08	5,8±0,18	56±2,17
ПЗО (n=20)	60±1,7	9±0,8	4,08±0,07	20±1,18	3,0±0,1	6,0±0,19	42±1,97

Примітки. * - достовірність відмінностей ($p<0,05$) між показниками в групах на ПВШ та ДПК у поєднанні з ЦД2 у порівнянні з групою ПЗО;
- достовірність відмінностей ($p<0,05$) між показниками в групах ПВШ та ДПК із групами хворих на ПВШ та ДПК із ЦД2

Оцінюючи ліпідний спектр у груп хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з цукровим діабетом типу 2 встановлено, що загальний холестерол був достовірно підвищений у порівнянні з групою практично здорових осіб на 2,01%, та на 1,72%. Однак, змін у групі хворих без супутньої патології не відмічалось. ЛПВЩ були достовірно знижені у всіх групах хворих на фоні підвищеного ЛПНЩ. Індекс атерогенності (ІА) в цьому випадку у всіх обстежених групах становив 4,94; 3,82; 6,51 та 5,31, що вказувало на обтяжений перебіг даної патології, особливо при наявності супутнього захворювання (табл. 3.2.3)

Таблиця 3.2.3

Ліпідний спектр крові у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з цукровим діабетом типу 2, $M \pm m$.

Показник	Групи обстежених				
	Хворі на ПВШ та ДПК		Хворі на ПВШ та ДПК у поєднані з ЦД2		ПЗО n =30
	ПВШ n =13	ПВДПК n =7	ПВШ із ЦД2 n =12	ПВДПК із ЦД2 n =8	
Загальний холестерол, (ммоль/л)	5,2±0,29	4,1±0,26	6,8±0,21 */#	6,9±0,21 */#	4,08±0,07
ЛПВЩ, (ммоль/л)	0,89±0,07 *	0,99±0,06 *	0,81±0,06 *	0,87±0,07 *	1,42±0,15
ЛПНЩ, (ммоль/л)	2,91±0,3 *	2,94±0,13 *	3,62±0,16 */#	3,57±0,15 */#	2,19±0,39
ІА	4,94±0,49 *	3,82±0,56 *	6,51±0,73 */#	5,31±0,26 */#	2,63±0,52

Примітки. * - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) між показниками в групах на ПВШ та ДПК у поєднанні з ЦД2 у порівнянні з групою ПЗО;
- достовірність відмінностей ($p < 0,05$) між показниками в групах ПВШ та ДПК із групами хворих на ПВШ та ДПК із ЦД2

При оцінці впливу хелікобактерної інфекції у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні із цукровим діабетом типу 2 виявлено, що у групах хворих був підвищений рівень глюкози в крові та глікозильованого гемоглобіну (табл. 3.2.4).

Таблиця 3.2.4

Рівень глікозильованого гемоглобіну та глюкози крові у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з цукровим діабетом типу 2, $M \pm m$.

Групи/показники	Глюкоза (ммоль/л)	HbA1c, %
ПВШ(n=13)	5,9±0,2 $p_2 < 0,05$	6,0±0,18 $p_2 < 0,05$
ПВДПК(n=7)	5,8±0,17	5,8±0,17
ПВШ із ЦД2(n=12)	7,6±0,29	7,1±0,21
ПВДПК із ЦД2(n=8)	6,8±0,26	6,8±0,20

Примітки. * - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) між показниками в групах на ПВШ та ДПК у поєднанні з ЦД2 у порівнянні з групою ПЗО;
- достовірність відмінностей ($p < 0,05$) між показниками в групах ПВШ та ДПК із групами хворих на ПВШ та ДПК із ЦД2

Під час інструментального дослідження виявлено, що у всіх обстежених хворих відмічались ерозивні зміни, однак локальне ураження кута шлунка

виявлено частіше при пептичній виразці у порівнянні з поєднаною супутньою патологією (ЦД типу 2). (рис. 3.2.1)

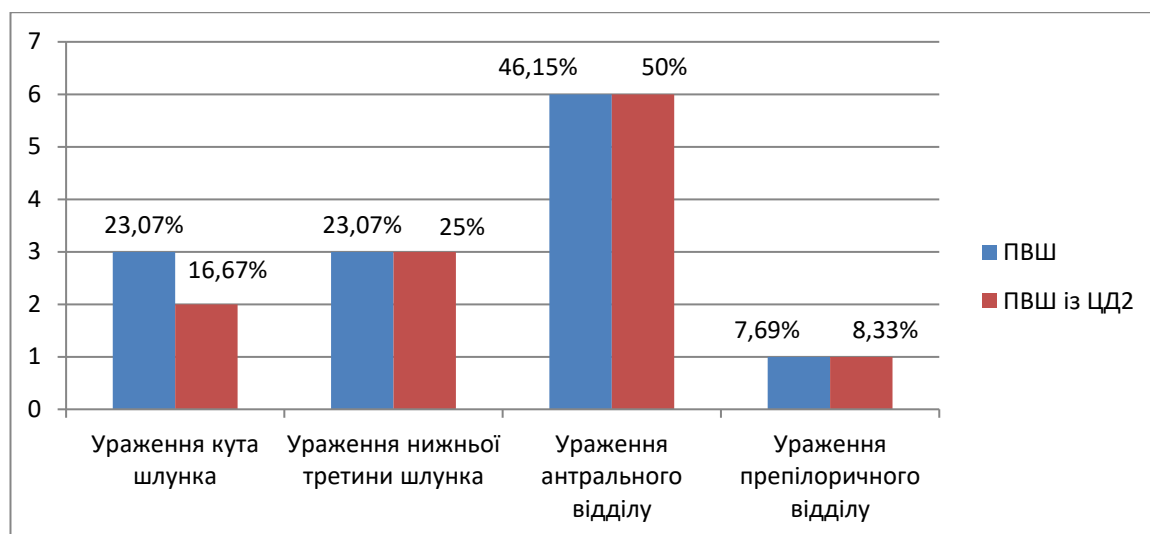


Рис 3.2. 1. Розподіл хворих на пептичну виразку шлунка поєднані з цукровим діабетом типу 2 залежно від локалізації виразкового дефекту, %

Виразковий дефект виявлений різних розмірів та оцінювався згідно класифікації виразкового дефекту визначеного під час езофагогастродуоденофіброскопії (ЕГДФС): мала (до 0,5 см); середніх розмірів (у шлунку — 0,5–1 см; у ДПК — 0,3–0,5 см); велика (у шлунку — 1–3 см; у ДПК — 0,6–1,0 см); гігантська (у шлунку — 3 см і більше). (табл. 3.2.5.)

Таблиця 3.2.5

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

Виразковий дефект (розмір)	ПВШ (n= 13)	ПВДПК (n= 7)	ПВШ та ЦД2 (n= 12)	ПВДПК та ЦД2 (n= 8)
Мала виразка (n= 9)	3 особи (33%)	1 особа (11%)	3 особи (33%)	2 особи (23%)
Середніх розмірів виразка (n= 24)	7 осіб (30%)	6 осіб (25%)	8 осіб (33%)	4 особи (12%)
Великих розмірів виразка (n= 7)	3 особи (43%)	1 особа (14%)	1 особа (14%)	2 особи (29%)
Гігантська виразка (n= 0)	Не виявлено	Не виявлено	Не виявлено	Не виявлено

При дослідженні виявлено, що часто зустрічалась виразка малих та середніх розмірів у хворих на пептичну виразку шлунка у поєднанні з цукровим діабетом типу 2.(рис. 3.2.2)

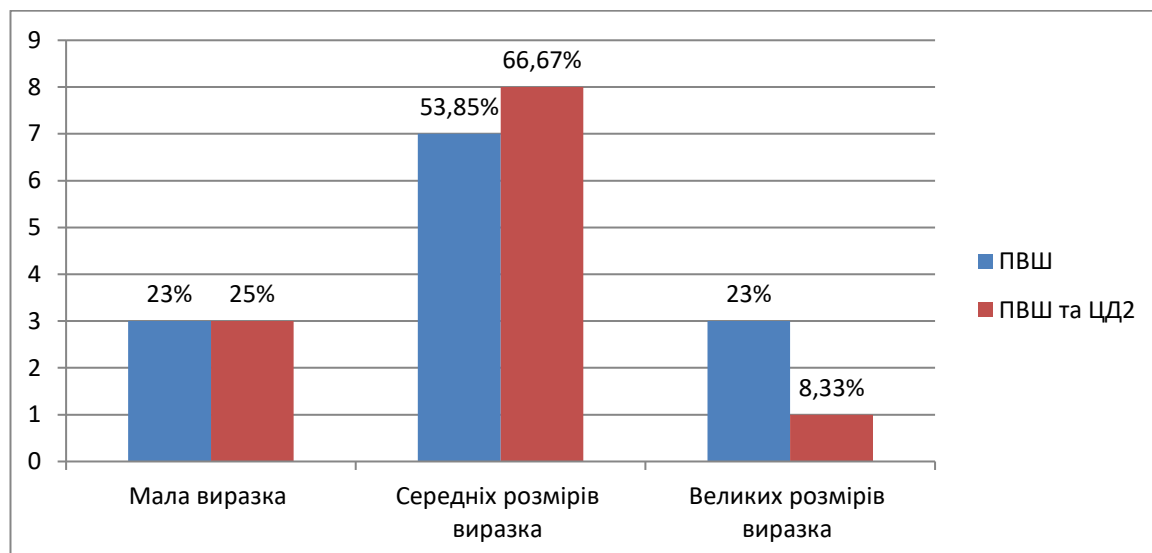


Рис.3.2.2. Розподіл хворих на пептичну виразку шлунка поєднані з цукровим діабетом типу 2 залежно від розмірів виразкового дефекту, %

Оцінюючи розміри виразкового дефекту при пептичній виразці дванадцятипалої кишки встановлено, що частіше виразка середнього розміру зустрічається у хворих на пептичну виразку без супутньої патології, а малого і великого розміру – із поєднанні з ЦД2.(рис. 3.2.3).

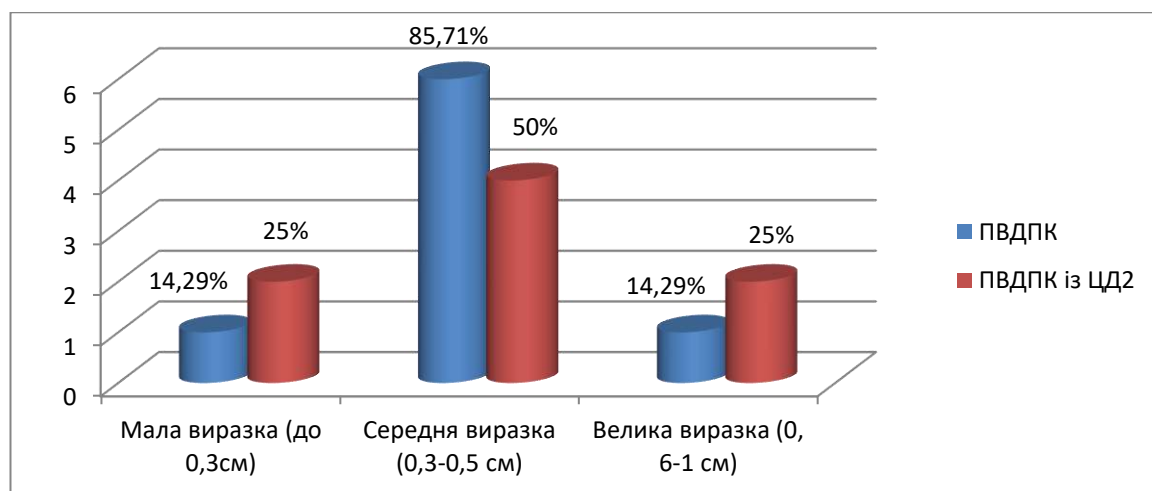


Рис.3.2.3. Розподіл хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки у поєднанні з цукровим діабетом типу 2 залежно від розмірів виразкового дефекту, %

Тривалість основного захворювання був різним.

Дані представлені у таблиці 3.2.6.

Таблиця 3.2.6

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

Тривалість захворювання	ПВШ (n= 13)	ПВДПК (n= 7)	ПВШ із ЦД2 (n= 12)	ПВДПК з ЦД2 (n= 8)
Вперше виявлена	4 осіб (27,5%)	2 осіб (27,5%)	5 осіб (27,5%)	2 осіб (27,5%)
Тривалість до 5 р.	6 осіб (45%)	4 осіб (27,5%)	5 осіб (27,5%)	3 осіб (27,5%)
Тривалість 5-10 р.	2 осіб (22,5%)	1 осіб (27,5%)	4 осіб (27,5%)	2 осіб (27,5%)
Тривалість більше 10р.	немає	немає	1 осіб (27,5%)	1 осіб (27,5%)

Резюме. Поширеність інфекції *Helicobacter pylori* відмічалась в більшості осіб молодого та середнього віку з переважанням жіночої статті та тривалістю до п'яти років із захворюванням пептичної шлунка на фоні нижчої тривалості у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки із цукровим діабетом типу 2. Клінічний перебіг характеризувався підвищенням інтенсивності больового синдрому у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки, вираженим диспептичним синдромом у хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки у поєднанні з цукровим діабетом на фоні внутрішньої напруженості, стійкого занепокоєння у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки із цукровим діабетом типу 2 із погіршення ЯЖ і психологічних показників тривожності. Виявлено часте ураження шлунка з виразковим дефектом середніх розмірів з локалізацією антрального відділу в порівнянні з пептичною виразкою дванадцятипалої кишки із супутньою патологією. Під час дослідження встановлено порушення ліпідного профілю (ЗХ, ЛПНЩ, ЛПВЩ, ІА) у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з цукровим діабетом типу 2, на фоні незначного підвищення глюкози крові у пацієнтів без супутньої патології із наявністю підвищеного рівня глікозильованого гемоглобіну.

Списки опублікованих праць.

1. Buzdugan i., Mohyla yu. The prevalence of peptic ulcer of the gastric duodenum is combined with diabetes type 2. Colloquium-journal №48 (241), 2025. P. 12-15.
2. Buzdugan I., Potochniak V., Melnychuk M., Mohyla Y. Assessment of the properties of air on the state of the mucous membrane of the duodenum in patients with peptic ulcer with arterial hypertension and diabetes type 2. Znanstvena misel journal №78/2023. P. 44-46.

РОЗДІЛ IV. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Двадцятьпершестоліттяпрогнозовановважається епохою поліморбідності. Поєднаний перебіг виразкової хвороби (ВХ) з цукровим діабетом (ЦД) залишається складним і до кінця не вивченим, що зумовлюється зростанням поширеності захворювання. Відомо, що з кожним роком коморбідність патологій трапляється частіше і, за результатами дослідження D. Campbell-Scherer (2010), становить до 69% у молодому віці, до 93% пацієнтів середнього віку та до 98% пацієнтів похилого віку. Однак, і кількість мультиморбідних станів збільшується і сягає до 10% і більше серед пацієнтів юнацького періоду та до 80% - серед пацієнтів літнього та старечого віку.

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

У структурі ПВШ та ДПК НР-асоційовані форми залишаються домінуючими та становлять від 70 до 88 % даної патології.

Тому, нашою метою стало виявлення патогенетичного зв'язку пептичної виразки шлунка і дванадцятипалої кишки у поєднанні з цукровим діабетом типу 2, оцінити клінічний перебіг.

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати поширеність інфекції *Helicobacter pylori*, оцінити клінічні особливості та якість життя у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднану з цукровим діабетом типу 2.

2. Оцінити стан слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки у хворих на пептичну виразку, поєднаної з цукровим діабетом типу 2, за наявності інфекції *Helicobacter pylori*.

3. З'ясувати зміни лабораторних та інструментальних методах дослідження у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з цукровим діабетом типу 2.

У результаті скринінгу в дослідження були залучені 60 хворих на НР-асоційовану ПВШ та ДПК віком від 20 до 68 років, із них 20 осіб із НР-асоційованою ПВШ та ДПК (група 1), 20 осіб із НР-асоційованою ПВШ та ДПК у поєднанні з цукровим діабетом типу 2 (група 2). Серед хворих чоловіків було 24 (40%), жінок – 36 (60%). Контрольну групу (група 3) склали 20 практично здорових осіб (ПЗО) (чоловіків - 22, жінок - 8) в яких на момент обстеження гострих та хронічних захворювань не виявлено. Серед обстежених хворих виявлено ЦД 2 легкого ступеня тяжкості – у 6 хворих (30%), ЦД 2 середнього ступеня тяжкості – у 14 хворих (70%), ЦД 2 у стадії компенсації – у 9 хворих (45%), ЦД 2 у фазі субкомпенсації – у 11 хворих (55%).

Обстеження даних пацієнтів проводилось згідно з Національними рекомендаціями Уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги пацієнтам з ПВШ та ДПК у дорослих, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України № 613 МОЗ України від 03.09.2014 р.; Уніфікованого протоколу «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу» Наказ МОЗ України № 1118 від 21.12.2012.

Оцінюючи клінічний перебіг захворювання пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки виявлено, що приєднання супутньої патології, а саме цукрового діабету типу 2 обтяжує перебіг основного захворювання. У пацієнтів із діабетом 2 типу спостерігається системне хронічне запалення низької інтенсивності, що активізує продукцію прозапальних цитокінів, сприяючи розвитку інсулінорезистентності. Ці імунозапальні зміни також порушують

регенерацію слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки, збільшуючи її вразливість до агресивних факторів. Деформація нормальної морфології парієтальних клітин у хворих на діабет може сприяти зниженому виробленню шлункової кислоти. Діабет викликає клітинні та функціональні зміни в залозистому епітелії шлунку, зокрема в парієтальних клітинах, такі як зменшення кількості мітохондрій, що супроводжується падінням H^+-K^+-ATP ази та каналців [52]. Діабетична ангіопатія порушує цілісність слизової оболонки, що призводить до більш серйозних виразок. Цукровий діабет значно підвищує госпітальну смертність пацієнтів із кровоточивими пептичними виразками та підвищує сприйнятливність до гострого шлунково-кишкового ушкодження з порушенням роботи слизових оболонок [57].

Серед скарг пацієнтів було виділено наступні основні синдроми – больовий, диспепсичний та астеновегетативний. При дослідженні больового синдрому встановлено, що частою локалізацією болю була епігастральна ділянка та, в незначній мірі, навколупупкова. Біль, із локалізацією справа відмічався у хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки та був посилений у групі хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки без приєданого цукрового діабету типу 2.

Диспепсичний синдром проявлявся порушенням апетиту у всіх груп хворих із найнижчим показником у групі хворих на ПВШ із ЦД2 ($p < 0,05$); нудотою, з найнижчими показниками у хворих на ПВШ та ПВДПК із ЦД2. Блювання було виявлено незначно у групі хворих на ПВШ та ДПК, однак у поєднанні з цукровим діабетом типу 2 – не відмічалось ($p < 0,05$). Найвищі показники печії відмічались у групах №2 та №4, що достовірно були вищими у порівнянні з групами №1 та №3 в 1,5 рази відповідно до груп ($p < 0,05$). Найвищі показники скарг на відрижку були виявлені у групі хворих на ПВШ (41,6%) та ДПК (42,9%) без супутньої патології ($p < 0,05$) у порівнянні з групою хворих на ПВШ та ДПК у поєднанні з ЦД2. Найнижчий відсоток нудоти та блювання спостерігається у пацієнтів з ЦД2. Інтенсивність диспепсичного синдрому у хворих на ПВШ з та без супутньої патології залишилася без змін. Це може бути пов'язано з моделюваним

цукровим діабетом та проявами диспепсії - зменшення частоти нудоти у пацієнтів з виразковою хворобою. Важливо зазначити, що диспепсичний синдром у пацієнтів з ПВДПК та ЦД2 має найвищу інтенсивність. Поєднання цих двох станів може призводити до більш виражених симптомів. Метаболічні зміни при пептичній виразці шлунка та дванадцятипалої кишки на фоні приєднання цукрового діабету призводять до порушення моторики шлунка та кишківника. Найчастіше це є уповільнене випорожнення шлунка або діабетичний гастропарез. Найбільш поширеною причиною розвитку диспепсії, а саме органічної, при пептичній виразці шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з цукровим діабетом типу 2 є інфекція *H. pylori* [68]. Автономна нейропатія, яка відіграє важливу патогенетичну роль, призводить до виснаження інтерстиціальних клітин Кахаля та зниження експресії нейрональної синтетази оксиду азоту. Ці зміни призводять до аномальної моторики ШКТ, викликаючи такі симптоми, як диспепсія, нудота, блювання, запор та нетримання калу [69].

У багатьох дослідженнях аналізувалася поширеність інфекції *H. pylori* у симптоматичних та безсимптомних пацієнтів із ЦД 2 [70]. Гіперглікемія була запропонована як сприятливий фактор для колонізації *H. pylori*. У пацієнтів з позитивним результатом на *H. pylori* спостерігається більш висока частота симптомів з боку шлунково-кишкового тракту, включаючи здуття живота, розтягування, блювання, біль у животі, запори та діарею, а також системні прояви [71].

Серед пацієнтів на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки на фоні ЦД 2, інфекція *H. Pylori* зустрічається частіше гастропарезом, із зниженням рівня болю та здуття у верхній частині живота, відчуття швидкого насичення, що підтверджує терапевтичну роль її ерадикації інфекції [72].

Гастропарез при поєднаних патологіях характеризується ураженням верхнього відділу шлунково-кишкового тракту із посиленням епігастрального дистресу, нудоти, блювання, раннього насичення, здуття живота, за відсутності органічного ураження [73]. Глікемічний контроль відіграє ключову роль, так як він впливає на випорожнення шлунку.

Нейропатія, що характеризується втратою клітин у рухових та сенсорних симпатичних гангліях та структурними змінами волокон блукаючого нерва [74]. вказує на ішемічне ушкодження з розвитком апоптозу, окислювального стресу [75]. Гістологічні дані у пацієнтів з гастропаретичним синдромом як з діабетом, так і без діабету показали втрату інтерстиціальних клітин Кахаля та гангліозних клітин, фіброз воротаря та лімфоцитарну інфільтрацію навколо м'язово-ентеричного сплетення [74, 76].

Астено-вегетативний синдром був виявлений у всіх обстежених хворих та проявлявся емоційною лабільністю, сонливістю, порушенням сну та пітливістю. Емоційна лабільність була виявлена у всіх обстежених груп, найвищі показники проявів сонливості виявлені у хворих на ПВШ та ДПК, пітливості у групі хворих на ПВДПК та ПВШ із ЦД2, порушенням сну – ПВШ та ПВДПК із ЦД2 ($p < 0,05$). При оцінці астено-вегетативного синдрому встановлено, що найвищі бали інтенсивності відмічалися у групах хворих на ПВШ та ПВДПК із ЦД2. Хворих на ПВШ із ЦД2 даний показник був меншим у порівнянні із групою хворих на ПВШ без супутньої патології. А у групі хворих на ПВДПК – вищим, що свідчить про посилення інтенсивності астено - вегетативного синдрому у хворих на ПВДПК із ЦД2 ($p < 0,05$).

Постійні диспепсичні розлади, необхідність дотримання дієти, тривале лікування призводить до постійної тривожності, погіршення сну, депресії. У випадку дещо збільшених показників астено-вегетативного синдрому при поєднаній патології негативні моменти накладаються один на одного, що призводить до більш виражених емоційних проявів.

Згідно останніх досліджень, гастро- та ендопатології мають значний вплив на емоційний стан хворих. Гастропарез, що виник на фоні захворювань ШКТ та цукрового діабету, асоціюється з депресією [77]. У порівнянні із загальною популяцією, у пацієнтів з діабетом спостерігається більш висока поширеність депресії, яка часто буває тяжкою і, як було показано, відіграє роль у прояві сенсомоторних дисфункцій ШКТ з негативним впливом на якість життя пацієнтів, підвищення тривожності і депресії [78].

В клінічній практиці часто зустрічається так званий «синдромом діабетичної втоми» (СДВ). Він визначається як багатofакторний синдром втоми або легкої стомлюваності, який виникає у людей з діабетом. СДВ може бути викликаний різними факторами способу життя, харчування, медичними, психологічними, пов'язаними з глікемією/діабетом, а також ендокринними та ятрогенними факторами [79, 80]. Патофізіологія синдрому зосереджена навколо біохімічних та іонних змін, які відбуваються у м'язах та згодом впливають на їх електричні та скорочувальні властивості. Виснаження субстрату, високі рівні іонів водню та присутність неорганічного фосфату та калію залучені до патогенезу втоми [81]. Однак дані свідчать про те, що доступність іонів кальцію в саркоплазматичному ретикулумі мітохондрій, пов'язана зі зниженням синтезу АТФ. У людей з діабетом нестача інсуліну (щодо потреб організму) може змістити енергетичний субстрат із вуглеводів на жири. Коли це відбувається (після виснаження запасів глікогену) швидкість фосфорилювання АДФ падає і ресинтез АТФ сповільнюється [82].

СДВ також має сильний психологічний компонент. Нездатність самостійно контролювати діабет може призвести до почуття стомлюваності, яке, своєю чергою, може перешкодити зусиллям контролю цього стану [83]. Таким чином, існує двоспрямований зв'язок між легкою стомлюваністю і діабетичним дистресом, причому одне підживлює інше, створюючи порочне коло. Іноді СДВ може посилюватись психологічними порушеннями [84]. Дистрес у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки на фоні цукрового діабету типу 2, визначається як емоційна реакція, що характеризується крайнім занепокоєнням, дискомфортом або пригніченістю через запропоновану нездатність справлятися з труднощами та вимогами життя з діабетом. Причини СДВ, пов'язані з діабетом, включають поганий глікемічний контроль, діабетичні ускладнення та супутні ендокринопатії. Неоптимальний глюкофенотип, що включає будь-яку або всі глікемічні гексади (гіперглікемія, гіпоглікемія, надмірна глікемічна мінливість) може призвести до СДВ. Аналогічно, втома

може бути симптомом або віщувати прихований початок судинних ускладнень, таких як серцева недостатність та нефропатія [85].

При лабораторному обстеженні хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятилої кишки у поєднанні з цукровим діабетом типу 2 виявлено, що рівень еритроцитів становить верхня межа норми, гемоглобіну – нижня межа норми, лейкоцити – верхня межа норми у хворих з поєднаною патологією; ШОЕ – підвищений у всіх групах пацієнтів; гематокрит знижений у хворих на ПВШ та ДПК і підвищений у хворих на ПВШ і ДК із ЦД2.

Підвищена кількість лейкоцитів, навіть у межах норми, пов'язана із хронічними ускладненнями при цукровому діабеті 2 типу. У поєднанні з іншими маркерами хронічне запалення може бути пов'язане з патогенезом та прогресуванням ускладнень, пов'язаних із діабетом [86]. Існують деякі загальноприйняті та важливі фактори ризику, які впливають на розвиток ускладнень діабету, але вони не можуть повністю пояснити цей надлишковий ризик. У недавніх дослідженнях основна увага приділялася запальним факторам. Було показано, що лейкоцити відіграють важливу роль у прогресуванні ускладнень діабету [86]. При дії токсигенних штамів *H. pylori* у хворих на ПВШ та ДПК у поєднанні з ЦД2 відмічено зміни цитокінової ланки, а саме підвищення прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-12, ІЛ-18) та зниження протизапальних цитокінів (ІЛ-10). Лейкоцити можуть активуватися кінцевими продуктами глікування, окислювальним стресом, ангіотензином II, що виникає в результаті гіперглікемії, і можуть продукувати такі фактори, як фактор некрозу пухлини- α та інтерлейкін $\beta 1$, які беруть участь у патогенезі хронічних ускладнень діабету [87]. Більш високі показники лейкоцитів корелюють як з макросудинними, так і з мікросудинними ускладненнями діабету [88]. Хронічне запалення викликає розвиток та прогресування діабету 2 типу, маючи на увазі, що імунологічні та запальні механізми можуть відігравати роль у розвитку захворювання [89]. Інша теорія полягає в тому, що низький рівень інсуліну в крові стимулює вироблення нейтрофілів у кістковому мозку [90]. Однак у імунній системі пацієнтів з діабетом було виявлено деякі рецептори, які

викликають запалення у кровоносних судинах. Хронічні запальні реакції на додаток до інших факторів ризику можуть сприяти прогресуванню ускладнень діабету, викликаючи масивне пошкодження ендотелію та збільшення деяких медіаторів та окислювальних стресів [91].

Концентрація гемоглобіну тісно пов'язана із діабетичними профілями. Широко визнано, що пацієнти з діабетом більш уразливі до наслідків анемії [92, 93]. Гематокрит позитивно корелює з гіперінсулінемією та станами, пов'язаними з резистентністю до інсуліну, такими як високий кров'яний тиск, підвищені тригліцериди сироватки, низький рівень холестерину ЛПВЩ та центральне ожиріння, і тому може бути пов'язаний із резистентністю до інсуліну. З іншого боку, гематокрит також є основним фактором, що визначає в'язкість крові [94, 95, 96]. При ПВШ та ДПК із ЦД 2 спостерігається схильність до гіперкоагуляції, що проявляється підвищенням рівня фібриногену, активності АТ III, зниженням ХЗФ, підвищенням сумарної фібринолітичної активності (СФА), неферментативної фібринолітичної активності (НФА), ферментативної фібринолітичної активності (ФФА), зниженням рівня XIII фактора [97]. Водночас порушуються морфофункціональні властивості еритроцитів, що супроводжується розвитком синдрому гіперкоагуляції і характеризується вкороченням часових характеристик згортання крові на тлі зниження СФА (за рахунок ФФА) та підвищення НФА (за рахунок наявності фібринолітичних властивостей у недоокиснених продуктів, які у великій кількості продукуються за наявності цукрового діабету), зниження активності антитромбіну III, XIII фактора, виснаження внутрішнього механізму фібринолізу, зменшення потенційної активності плазміногену. Однією з причин виникнення гіперкоагуляційних змін при зазначеній поєднаній патології вважається погіршення морфофункціональних властивостей еритроцитів, а підсилення неферментативного фібринолізу — одним із механізмів компенсації виявлених порушень [97].

При оцінці біохімічного аналізу встановлено, що у хворих на пептичну виразку шлунка та ДПК спостерігалось незначне підвищення загального білку, у

порівняння з групою хворих на ПВШ та ДПК із ЦД типу 2, де відмічалось підвищення холестерину та амілази в крові на фоні клінічного благополуччя.

При цукровому діабеті спостерігається зниження рівнів сироваткових білків внаслідок нефропатії, або зниження їх продукції через дефект секреції інсуліну [98]. Інфекція *H. pylori* також може бути фактором ризику низьких рівнів білків крові. В нашому дослідженні спостерігається об'єднання негативного впливу на загальний білок крові як діабету, так і інфекції *H. pylori*. Остання може призводити до порушення секреції шлункової кислоти, оскільки медіанний рН шлунка у пацієнтів з гіпопротеїнемією був набагато вищим, ніж у пацієнтів з нормальним рівнем білка [99]. Таким чином, інфекція *H. pylori* може знижувати рівень альбуміну за рахунок підвищення рН шлунка і тим самим впливати на травлення та всмоктування у шлунку [100]. Крім того, пошкодження слизової оболонки шлунка, спричинене інфекцією *H. pylori*, послаблює травну та всмоктувальну функції шлунка, що призводить до зниження рівнів сироваткових білків [101]. Коли *H. pylori* контактує з епітелієм слизової оболонки шлунка, епітелій зазнає реорганізації цитоскелету і фосфорилування тирозину, що, у свою чергу, активує ядерний фактор-кВ (NF-кВ) і призводить до секреції хемокінів, таких як IL-8, епітеліальними клітинами, тим самим змушуючи їх мігрувати з кровоносних судин до епітелію шлунка [102]. Нейтрофіли та макрофаги виділяють різні запальні медіатори та цитокіни, включаючи простагландини, лейкотрієни, болюси алканів крові, TNF- α та різні IL, які мають пряму цитотоксичну дію на епітеліальні клітини шлунка [103]. Нарешті, інфекція *H. pylori* може сприяти утворенню мікропротеїнурії, що призводить до зниження рівня сироваткових білків. Потенційними механізмами протеїнурії можуть бути непряме пошкодження сечовидільної системи через системну запальну імунну відповідь, викликану інфекцією *H. pylori*, і пряме пошкодження сечовидільної системи факторами вірулентності, що виділяються *H. pylori* [104, 105].

Підвищення рівнів холестерину у пацієнтів з ПВШ та ДПК із ЦД2 порівняно з контрольною групою пов'язано з особливостями виникнення та

перебігу цукрового діабету [106]. Найбільш поширеною моделлю дисліпідемії у пацієнтів з діабетом 2 типу є підвищений рівень тригліцеридів та знижений рівень холестерину ЛПВЩ. Середня концентрація холестерину ЛПНЩ у пацієнтів з діабетом 2 типу не відрізняється суттєво від такої у осіб без діабету. Однак якісні зміни холестерину ЛПНЩ можуть бути присутніми. Зокрема, у пацієнтів з діабетом, як правило, більш висока частка дрібніших і щільніших частинок ЛПНЩ, які більш схильні до окислення і, таким чином, можуть підвищувати ризик серцево-судинних подій [107, 108].

Підвищення рівня загального холестерину у хворих на ЦД2 можна пояснити інсулінорезистентністю, яка порушує ліпідний обмін. Інсулінорезистентність призводить до збільшення виробництва ЛПДНЩ (ліпопротеїнів дуже низької щільності) у печінці та зниження активності ліпопротеїніпази, що сприяє накопиченню ЛПНЩ і загального холестерину в крові [109]. Гіперглікемія пов'язана з підвищенням рівня ліпідів у крові та може прискорити процеси збільшення виробництва вільних радикалів кисню, запалення та ендотеліальну дисфункцію, що призводить до погіршення перебігу виразкової хвороби шлунку та ДПК [110]. Поганий глікемічний контроль також пов'язаний із підвищеним ризиком мікросудинних ускладнень, таких як діабетична нефропатія, нейропатія та ретинопатія [112, 113]. Гіперглікемія може впливати на метаболізм ліпідів за допомогою кількох механізмів, включаючи посилення ліполізу, збільшення синтезу тригліцеридів та інгібування активності ліпопротеїніпази. Крім того, резистентність до інсуліну, що лежить в основі ЦД2, сприяє дисліпідемії, збільшуючи виробництво ЛПДНЩ у печінці та зменшуючи виведення ЛПНЩ із кровообігу [114, 115].

При цукровому діабеті 2 типу безперервний інтерстиціальний матричний зв'язок між ендокринною та екзокринною підшлунковою залозою втрачається у тварин моделей та людей, що призводить до дисфункціональної інсуліно-ацинарно-протоково-інкретинової гормональної осі кишечника [116, 117]. Крім цих передбачуваних механізмів, при діабеті 2 типу існує безліч дефектів

секреції інсуліну та сигналізації, які можуть впливати на синтез та вивільнення ферментів в екзокринній підшлунковій залозі [118]. Не тільки це, а й секреція панкреатичного соку контролюється автономною нервовою системою та природними гормонами кишечника, холецистокініном та секретином. Ця складна взаємодія часто порушується при діабеті через автономну нейропатію та мікросудинні ускладнення [119].

В нашому дослідженні підвищення рівнів сироваткової амілази у пацієнтів з ПВШ та ДПК з ЦД2 не було сильно виражено, що може свідчити про місцеве подразнення зміненої підшлункової залози внаслідок близького розташування виразкового дефекту. Зазвичай, високий рівень амілази в сироватці крові часто виявляється при перфорованій виразці дванадцятипалої кишки, частково, в результаті збільшення витоку рідини, багатой на ферменти підшлункової залози, з місця перфорації з подальшим поглинанням перитонеальними лімфатичними шляхами, а частково через пошкодження підшлункової залози травними ферментами, які пролилися через перфорацію [120-123]. Ми вважаємо, що підвищений рівень амілази може бути поганою прогностичною ознакою перебігу виразкової хвороби.

Під час інструментального дослідження виявлено, що у всіх обстежених хворих відмічались ерозивні зміни, однак локальне ураження кута шлунка виявлено частіше при пептичній виразці у порівнянні з поєднаною супутньою патологією (ЦД типу 2). Виразковий дефект виявлений різних розмірів та оцінювався згідно класифікації виразкового дефекту визначеного під час езофагогастродуоденофіброскопії (ЕГДФС): мала (до 0,5 см); середніх розмірів (у шлунку — 0,5–1 см; у ДПК — 0,3–0,5 см); велика (у шлунку — 1–3 см; у ДПК — 0,6–1,0 см); гігантська (у шлунку — 3 см і більше). При дослідженні виявлено, що часто зустрічалась виразка малих та середніх розмірів у хворих на пептичну виразку шлунка у поєднанні з цукровим діабетом типу 2. Оцінюючи розміри виразкового дефекту при пептичній виразці дванадцятипалої кишки встановлено, що частіше виразка середнього розміру зустрічається у хворих на пептичну виразку без супутньої патології, а малого і великого розміру — із

поєднані з ЦД2. Ми припускаємо, що такі зміни пов'язані з віком пацієнтів та особливостями впливу цукрового діабету 2 через розвиток мікроангіопатії. Зміни судинної стінки при діабеті призводять до більш частого виникнення виразок, включаючи доволі рідкісні ділянки – кут шлунка. При цьому виразкові дефекти матимуть більші розміри, порівняно з групою без поєднаної патології. Щодо збільшення кількості виразок малого розміру у групі з ЦД2, таку тенденцію можна пояснити більш раннім зверненням хворих до медзакладу. Як зазначали вище, у групі з цукровим діабетом були більш виражені прояви диспепсичного та астеновегетативного синдромів. До того ж, знижений емоційний стан, тривожність пацієнтів стосовно свого здоров'я спонукають до більш раннього звернення, що пояснює більшу кількість виявлених виразок малого розміру.

Судинні ускладнення діабету становлять серйозну загрозу здоров'ю людини. Діабетичне панваскулярне захворювання (ДПЗ) – це клінічний синдром, при якому судини різних розмірів, включаючи макросудини та мікросудини у серцевій, церебральній, нирковій, офтальмологічній та периферичній системах пацієнтів з діабетом [124]. Патологія ускладнень діабету має високий ступінь спільності на судинному рівні, ускладнення проявляються в основному як ендотеліальна дисфункція та атеросклероз [9]. ЦД є фактором ризику судинних захворювань, кілька судинних супутніх захворювань серйозно впливають на прогноз і лікування пацієнтів, що призводить до концепції «панваскулярного захворювання» [10 – 12].

Судинна мережа складається з ендотеліальних клітин (ЕК), гладком'язових клітин (ГМК), перицитів, фібробластів і різних інших типів клітин. Ушкодження ендотеліального бар'єру, втрата перицитів, витончення капілярів та ангіогенні порушення є поширеними патологіями системних судинних захворювань. Кровоносні судини разом із нервами та лімфатичними судинами оповиті сполучнотканинними мембранами, утворюючи судинні нервові пучки. Відмінності в периваскулярних тканинах, судинних нервових пучках і внутрішньосудинних структурах призводять до зміни судинної функції. Коли незбалансований гомеостаз характеризується аномальним

метаболізмом глюкози та ліпідів, активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) і симпатичної нервової системи (СНС) прямо або опосередковано спричиняє широко розповсюджене судинне ушкодження по всьому тілу, що призводить до розвитку панваскулярних ускладнень ЦД [15]. СНС домінує вазоконстрикцію, а РААС регулює об'єм крові, судинний тонус і артеріальний тиск [16]. Судинна система в органах-мішенях жорстко регулюється навколишніми тканинами, які регулюють мікросудинні одиниці за допомогою фізичної та сигнальної трансдукції. У міру прогресування ЦД у пацієнтів підвищується ймовірність розвитку різних судинних ускладнень і виникнення безлічі патологічних змін, таких як ендотеліальна дисфункція, АС і мікроциркуляторні порушення, які взаємодіють одне з одним, що в підсумку призводить до розвитку ДПЗ [124].

Мікрovasкулопатія при ДПВЗ значною мірою супроводжує нейропатію, оскільки мікросудини утворюють нейроваскулярну мережу з супровідними нервами [125]. Нейрони та шванівські клітини дуже сприйнятливі до гіперглікемії [126, 127]. Енергія та запалення, окислювальний стрес [128], інсулінорезистентність [129], фактори росту нервів [130], активація поліолового шляху [131] та активація гексозамінового та РКС шляхів [132] є основними патологічними факторами та процесами, аналогічними таким при інших судинних ускладненнях ЦД [133, 134]. Перевантаження глюкозою та високий метаболізм жирних кислот призводять до зниження продукції АТФ, надмірного утворення ROS та порушення функції мітохондрій, що ще більше збільшує окислювальний стрес, що призводить до утворення передових кінцевих продуктів глікування (AGE) через глікозилювання різних білків [135]. Порочне коло цих подій ще більше сприяє утворенню ROS і стресу ER, що призводить до пошкодження ДНК і апоптозу різних клітин. Аномальний нейрометаболізм при ЦД проявляється як зміни в метаболізмі сфінголіпідів, при цьому сфінголіпіди є біологічно активними та важливими структурними компонентами мембран плазматичних клітин і важливими сигнальними молекулами [136, 137]. Аномальний метаболізм сфінголіпідів спричиняє нейротоксичність у пацієнтів із

гіперглікемією [138]. Усі ці шляхи зрештою проявляються як збільшення прозапальних факторів, які ще більше спричиняють продукцію AGE, що призводить до окисного стресу та ендотеліальної дисфункції [139].

Роль NO у розвитку ендотеліальної дисфункції, яка є однією із ключових ланок у патогенезі АГ та цукрового ЦД2, на сьогоднішній день є доведеною та безсумнівною [140]. Проте NO виконує також невід'ємну роль біорегулятора і у шлунково-кишковому тракті (ШКТ): регулює шлункову секрецію та моторику, відіграє значну роль у захисті слизової оболонки шлунка від факторів агресії [141]. Джерелом NO у ШКТ є епітеліальні клітини, судинний ендотелій, гладкі м'язи, тощо. При запальному процесі СОШ та ДПК підсилюються шлункова секреція та моторика, спостерігається гіперемія, що підтверджує зростання активності NO у залозистих клітинах та судинах. Зменшення активності NO в усіх структурних елементах шлунка у разі загоєння виразкового дефекту підтверджує припущення щодо його участі в процесі ульцерогенезу [141].

Водночас порушення вуглеводного обміну теж можуть спричиняти ендотеліальну дисфункцію з виникненням дисбалансу продукції вазодилатуючих та вазоконстрикторних речовин [142]. За цих умов підвищується проникність інтими судин, що, у свою чергу, призводить до інфільтрації субендотеліального шару клітинами крові (лімфоцитами та макрофагами), білками плазми (С-реактивний протеїн, сироватковий амیلлоїд А тощо), що неминуче призводить до зміни його функціональних властивостей. Ендотелій починає виробляти медіатори ушкодження судинної стінки, які ініціюють підвищення проникності інтими та клітинну інфільтрацію судинної стінки із подальшим формуванням атеросклеротичної бляшки. Отже, ендотеліальна дисфункція є проявом метаболічних порушень, зокрема змін вуглеводного обміну, інсулінорезистентності, що є важливими чинниками ризику виникнення серцево-судинної патології [143].

LieChen та ін. [144] виявили нові причинно-наслідкові зв'язки генетичної схильності до діабету 2 типу з підвищеним ризиком виразки шлунка, гострого та хронічного гастриту та синдрому подразненого кишечника. Хоча

епідеміологічні дані щодо цих шлунково-кишкових захворювань при діабеті 2 типу незначні, поперечні дослідження показали підвищену поширеність виразкової хвороби, тяжкого гострого гастриту та синдрому подразненого кишечника, який характеризується такими симптомами, як біль у животі, закреп та діарея, при діабеті 2 типу [145, 146].

У людей з діабетом 2 типу змінено метаболізм глюкози та інсуліну, а також прискорено пошкодження ендотелію судин і хронічне запалення [147], що може сприяти спостережуваним зв'язкам зі шлунково-кишковими захворюваннями. Зокрема, було показано, що пов'язана з діабетом 2 типу інсулінорезистентність сприяє утворенню холестеринових жовчних каменів [148]. Був виявлений зв'язок інсуліну натщесерце і глюкози натщесерце зі шлунково-кишковими наслідками, особливо з гепатобіліарними і панкреатичними захворюваннями, що ще раз підтверджує істотну роль інсуліну та глюкози у зв'язках діабету 2 типу зі шлунково-кишковими захворюваннями. Крім порушеного метаболізму інсуліну і глюкози, нейропатія і порушення моторики стравоходу і кишечника [145, 149] також відіграють вирішальну роль у гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі та виразковій хворобі шлунку та ДПК. Фактори, що лежать в основі діагностики діабету, такі як прийом ліків, також можуть відігравати значну роль у розвитку шлунково-кишкових захворювань при діабеті 2 типу [150].

Списки опублікованих праць.

- 1.Buzdugan I.O., Mohyla Yu.O. pathogenetic justification of changes in patients with peptic ulcer of the stomach and duodenum combined with type 2 diabetes mellitus.
- 2.Colloquium-journal №51(244),2025. P.5-9

ВИСНОВКИ

1. У магістерській роботі вирішено актуальну наукову задачу, яка полягає у з'ясуванні клінічних особливостей пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, асоційованої *Helicobacter pylori*, за її поєднання з цукровим діабетом типу 2.

2. Встановлено, що поширеність інфекції *Helicobacter pylori* виявлена в більшості осіб молодого (60%) та середнього віку (50%) з переважанням жіночої статті (60%) та тривалістю до п'яти років (45%) із захворюванням пептичної шлунка на фоні нижчої тривалості у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки із цукровим діабетом типу 2 ($p < 0,05$).

2. Клінічний перебіг характеризувався підвищенням інтенсивності больового синдрому (2,25 бали) у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки, вираженим диспептичним синдромом (2,2 бали) у хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки у поднані з цукровим діабетом ($p < 0,05$) на фоні внутрішньої напруженості, стійкого занепокоєння у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки із цукровим діабетом типу 2 із погіршення ЯЖ і психологічних показників тривожності.

3. Виявлено часте ураження слизової оболонки шлунка з виразковим дефектом середніх розмірів (у 43%) з локалізацією антрального відділу (50%) в порівнянні з пептичною виразкою дванадцятипалої кишки із супутньою патологією.

4. Під час дослідження встановлено порушення ліпідного профілю (ЗХ ($6,9 \pm 0,21$) ($p < 0,05$), ЛПНЩ ($3,62 \pm 0,16$) ($p < 0,05$), ЛПВЩ ($0,81 \pm 0,06$) ($p < 0,05$), ІА ($6,51 \pm 0,73$)) ($p < 0,05$) у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з цукровим діабетом типу 2, на фоні

незначного підвищення глюкози крові ($5,9 \pm 0,2$, $p < 0,05$) у пацієнтів без супутньої патології із наявністю підвищеного рівня глікозильованого гемоглобіну ($6,0 \pm 0,18$, $p_2 < 0,05$). Інсулінорезистентність в свою чергу призводить до збільшення виробництва ЛПДНЩ у печінці та зниження активності ліпопротеїнліпази, що сприяє накопиченню ЛПНЩ і загального холестерину в крові.

5. Поєднання пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, асоційованої з *Helicobacter pylori*, із цукровим діабетом типу 2 супроводжується підвищенням рівнів гематокриту ($49 \pm 2,15$, $p < 0,05$), ШОЕ ($26 \pm 1,2$, $p < 0,05$) та лейкоцитів ($9,6 \pm 0,86$, $p < 0,05$), що зумовлено насамперед хронічним запальним процесом та змінами реологічних властивостей крові.

Практичні рекомендації

1. Враховуючи високу частоту захворюваності інфікування *Helicobacter pylori* серед пацієнтів з пептичною виразкою шлунка та дванадцятипалої кишки за її поєднання з цукровим діабетом типу 2, а також ймовірність їх негативного впливу на підшлункову залозу доцільним є проведення обов'язково виявлення *Helicobacter pylori*.

2. Рекомендується серед хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у дослідження включити лабораторну оцінку вмісту амілази та глікозильованого гемоглобіну в крові і рівень ліпідного профілю з метою своєчасного виявлення та прогнозування коморбідного перебігу з цукровим діабетом типу 2.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Гастроентерологія: підручник у 2-х томах / За редакцією Харченко НВ, Бабака ОЯ. 2-е вид., переробл., доповн. Кіровоград: Поліум, 2016.Т.1. 488 с.
2. Фадєєнко ГД, Колеснікова ОВ Ерадикація *Helicobacter pylori*: як досягти підвищення ефективності терапії? Сучасна гастроентерологія. 2015. 2(82): 66-72.
3. Перший досвід вивчення поширеності *Helicobacter pylori*-негативної пептичної виразки у Львівській області V. I. Vdovychenko, O. A. Byduk, R. C. Vozny, Y. R. Kurnat, G. B. Miciygra, I. O. Pasichna, M. V. Pyndak, R. Z. Stach, V. V. Terlecka, O. G. Chodosievych Сучасна гастроентерологія №2.ю2019) DOI: <https://doi.org/10.30978/MG-2019-2-35>
4. Waldum HL, Kleveland PM, Sørđal OF. *Helicobacter pylori* and gastric acid: an intimate and reciprocal relationship. Therap Adv Gastroenterol. 2016 Nov; 9(6): 836-844. doi: [10.1177/1756283X16663395](https://doi.org/10.1177/1756283X16663395)
5. Комар О. М., Кізлова Н. М. Організація ранньої діагностики раку шлунка відповідно до актуального потенціалу системи охорони здоров'я // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. — 2020. — № 4. — С. 43 — 48. doi: 10.11603/1681-2786.2020.4.11908.
6. Doorakkers, E., Lagergren, J., Santoni, G., Engstrand, L. & Brusselsaers, N. *Helicobacter pylori* eradication treatment and the risk of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Helicobacter* **25**, e12688 (2020).
7. Wang, Z. et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with reduced risk of Barrett's esophagus: an analysis of the Barrett's and esophageal adenocarcinoma consortium. *Am. J. Gastroenterol.* **113**, 1148–1155 (2018).
8. Zamani, M., Alizadeh-Tabari, S., Hasanpour, A. H., Eusebi, L. H. & Ford, A. C. Systematic review with meta-analysis: association of *Helicobacter*

pylori infection with gastro-oesophageal reflux and its complications. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **54**, 988–998 (2021).

9. Malfertheiner, P. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht V/Florence consensus report. *Gut* **66**, 6–30 (2017).

10. Baudron CR, Franceschi F, Salles N, Gasbarrini A. Extragastric diseases and *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2013 Sep;18 Suppl 1:44-51. doi: 10.1111/hel.12077.

11. Hooi, J. K. Y. et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* **153**, 420–429 (2017).

12. Jin, L. X., Fang, Y. P., Xia, C. M., Cai, T. W., Li, Q. Q., Wang, Y. Y., Yan, H. F., & Chen, X. (2024). *Helicobacter pylori* infection alters gastric microbiota structure and biological functions in patients with gastric ulcer or duodenal ulcer. *World journal of gastroenterology*, 30(24), 3076–3085.

13. Zhang, X., Arnold, I. C. & Muller, A. Mechanisms of persistence, innate immune activation and immunomodulation by the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Curr. Opin. Microbiol.* **54**, 1–10 (2020).

14. Gobert, A. P. & Wilson, K. T. Induction and regulation of the innate immune response in *Helicobacter pylori* infection. *Cell Mol. Gastroenterol. Hepatol.* **13**, 1347–1363 (2022).

15. Sukri A., Hanafiah A., Mohamad Zin N., Kosai N. R. Epidemiology and role of *Helicobacter pylori* virulence factors in gastric cancer carcinogenesis // APMIS. — 2020. — Vol. 128 (2). — P. 150 — 161. doi: 10.1111/apm.13034.

16. Zheng H, Xia P, Fu W, Ding S. *Helicobacter pylori* infection and inflammasomes. *Helicobacter*. 2024; 29:e13043.

17. Pan M, Wan C, Xie Q, Huang R, Tao X, Shah NP, Wei H. Changes in gastric microbiota induced by *Helicobacter pylori* infection and preventive effects of *Lactobacillus plantarum* ZDY 2013 against such infection. *J Dairy Sci.* 2016;99(2):970-81.

18. Farnaz Rasi-Bonab, Abolfazl Jafari-Sales, Shaverdi M. A. Antibiotic resistance pattern and frequency of *cagA* and *vacA* genes in *Helicobacter pylori*

strains isolated from patients in Tabriz city, Iran // BMC Res. Notes. — 2021. — Vol. 14. — P. 216 — 220.

19. Altobelli, A., Bauer, M., Velez, K., Cover, T. L. & Muller, A. *Helicobacter pylori* VacA targets myeloid cells in the gastric lamina propria to promote peripherally induced regulatory T-cell differentiation and persistent infection. *mBio* **10**, e00261-19 (2019).

20. Bachir M., Allem R., Tifrit A. et al. Primary antibiotic resistance and its relationship with *cagA* and *vacA* genes in *Helicobacter pylori* isolates from Algerian patients // Brazilian Journal of Microbiology. — 2018. — Vol. 49 (3). — P. 544 — 551.

21. Faass, L. et al. Contribution of heptose metabolites and the *cag* pathogenicity island to the activation of monocytes/macrophages by *Helicobacter pylori*. *Front. Immunol.* **12**, 632154 (2021).

22. Honarmand-Jahromy S, Siavoshi F, Malekzadeh R, Nejad Sattari T, Latifi-Navid S. Reciprocal impact of host factors and *Helicobacter pylori* genotypes on gastric diseases. *World J Gastroenterol.* 2015;21(31):9317-27. doi: 10.3748/wjg.v21.i31.9317.

23. Ailloud, F., Estibariz, I. & Suerbaum, S. Evolved to vary: genome and epigenome variation in the human pathogen *Helicobacter pylori*. *FEMS Microbiol. Rev.* **45**, fuaa042 (2021).

24. Jackson, L. K. et al. *Helicobacter pylori* diversification during chronic infection within a single host generates sub-populations with distinct phenotypes. *PLoS Pathog.* **16**, e1008686 (2020).

25. Shenoy S. CDH1 (E-Cadherin) Mutation and Gastric Cancer: Genetics, Molecular Mechanisms and Guidelines for Management // Cancer Management and Research. — 2019. — Vol. 11. — P. 10477 — 10486. doi: 10.2147/cmar.s208818

26. Kumar A, Gangwar R, Zargar AA, et al. Prevalence of diabetes in India: a review of IDF diabetes atlas 10th edition. *Curr Diabetes Rev* 2024; 20: e130423215752.

27. Вдовиченко ВІ. Джігед Мкадмі. Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Сучасна гастроентерологія. 2010;2:107-10.
28. Coletta, S. et al. ADP-heptose enables *Helicobacter pylori* to exploit macrophages as a survival niche by suppressing antigen-presenting HLA-II expression. *FEBS Lett.* **595**, 2160–2168 (2021).
29. Hosseinasab Nodoushan SA, Nabavi A. The interaction of *Helicobacter pylori* infection and type 2 diabetes mellitus. *Adv Biomed Res* 2019; 8: 15.
30. Zhou J, Wang X, Liu K, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and the risk of type 2 diabetes mellitus based on a middle-aged and elderly Chinese population. *Endocr J* 2022; 69: 839–846.
31. Liou, J. M. et al. Long-term changes of gut microbiota, antibiotic resistance, and metabolic parameters after *Helicobacter pylori* eradication: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Infect. Dis.* **19**, 1109–1120 (2019).
32. Venerito, M. et al. Contribution of *Helicobacter pylori* infection to the risk of peptic ulcer bleeding in patients on nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, anticoagulants, corticosteroids and selective serotonin reuptake inhibitors. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **47**, 1464–1471 (2018).
33. Kawanishi S, Ohnishi S, Ma N, Hiraku Y, Oi-kawa S, Murata M. Nitrate and oxidative DNA damage in infection-related carcinogenesis in relation to cancer stem cells. *Genes Environ.* 2017 Jan;38:1–12. doi: 10.1186/s41021-016-0055-7
34. Kim A, Servetas SL, Kang J, Kim J, Jang S, Cha HJ, et al. *Helicobacter pylori bab* Paralog Distribution and Association with *cagA*, *vacA*, and *hmxA/B* Genotypes in American and South Korean Clinical Isolates. *PLoS One.* 2015 Aug 28;10(8):0137078. doi: 10.1371/journal.pone.0137078.
35. Shin SP, Bang CS, Lee JJ, Baik GH. *Helicobacter pylori* Infection in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gut Liver.* 2019 Nov 15;13(6):628-641. doi: 10.5009/gnl18517.

36. Kozyrieva T, Kolesnikova E, Shut I. Correlation of *Helicobacter pylori* infection with development of cardiovascular risk in patients with coronary heart disease in association with type 2 diabetes mellitus. *Georgian Med News*. 2016 Jul;(256-257):24-9.

37. Kountouras J, Polyzos SA, Katsinelos P, Zeglins C, Artemaki F, Tzivras D, et al. Cardio-cerebro-vascular disease and *Helicobacter pylori*-related meta-bolic syndrome: We consider eradication therapy as a potential cardio-cerebrovascular prevention strategy. *Int J Cardiol*. 2017 Feb 15;229:17-18. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.265.

38. ІвановаЛМ,ЛоскутоваІВ, ЛіпатніковаГС.Рівеньцитокінівухворихнапептичнувиразкудванадцятипалоїкиш ки. *Внутрішня медицина*. 2016;3:38-41.

39. Liou JM, LinJT,WuMS.Bismuth and Non-bismuth QuadrupleTherapyfor*Helicobacterpylori* Eradication: Time to Make the Switch in Clinical Practice? Gastroenterology.2017 Jan;152(1):301-302. doi: 10.1053/j.gastro.2016.06.058.

40. Ford, A. C., Tsipotis, E., Yuan, Y., Leontiadis, G. I. & Moayyedi, P. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy for functional dyspepsia: updated systematic review and meta-analysis. *Gut* <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-326583> (2022).

41. Shah, S. C., Iyer, P. G. & Moss, S. F. AGA clinical practice update on the management of refractory *Helicobacter pylori* infection: expert review. *Gastroenterology* **160**, 1831–1841 (2021).

42. Bastos J, Peleteiro B, Pinto H, Marinho A, Guimarães JT, Ramos E, et al. Prevalence, incidence and risk factors for *Helicobacter pylori* infection in a cohort of Portuguese adolescents (EpiTeen). *Dig Liver Dis*. 2013 Apr;45(4):290-5. doi: 10.1016/j.dld.2012.11.009.

43. Raj R, Agarwal N, Raghavan S, Chakraborti T, Poluri KM, Pande G, Kumar D. Epigallocatechin Gal-late with Potent Anti-*Helicobacter pylori* Activity

Binds Efficiently to Its Histone-like DNA Binding Pro-tein. ACS Omega. 2021 Feb 1;6(5):3548-3570. doi: 10.1021/acsomega.0c04763.

44. Schubert ML. Physiologic, pathophysiologic, and pharmacologic regulation of gastric acid secretion. Curr Opin Gastroenterol. 2017 Nov;33(6):430-438. doi: 10.1097/MOG.0000000000000392.

45. Zizzi CF, Pellicano R, Biancone L. The relationship between Helicobacter pylori and chronic kidney disease: update 2020. Minerva Gastroenterol Di-etol. 2020 Dec;66(4):343-349. doi: 10.23736/S1121-421X.20.02729-4. <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/32623870/>

46. von Scholten BJ, Reinhard H, Hansen TW, Schalkwijk CG, Stehouwer C, Parving HH, et al. Mark-ers of inflammation and endothelial dysfunction are associated with incident cardiovascular disease, all-cause mortality, and progression of coronary calcification in type 2 diabetic patients with microalbuminuria. J Diabetes Complications. 2016 Mar;30(2):248-55. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.11.005.

47. Yamada S, Kawakami T, Nakatsugawa Y, Su-zuki T, Fujii H, Tomatsuri N, et al. Usefulness of vonoprazan, a potassium ion-competitive acid blocker, for primary eradication of Helicobacter pylori. World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2016 Nov 6;7(4):550-555. doi: 10.4292/wjgpt.v7.i4.550.

48. Wu SC, Chen WT, Fang CW, Muo CH, Sung FC, Hsu CY. Association of vagus nerve severance and decreased risk of subsequent type 2 diabetes in peptic ulcer patients: An Asian population cohort study. Medicine (Baltimore). 2016 Dec;95(49):5489. doi: 10.1097/MD.00000000000005489

49. Kachuei A, Amini M, Sebghatollahi V, Feizi A, Hamedani P, Iraj B. Effect of Helicobacter pylori eradication on insulin resistance among prediabetic patients: A pilot study and single-blind randomized controlled clinical trial. J Res Med Sci. 2016 Feb 23;21:8.

50. Negovan, A., Banescu, C., Pantea, M., Simona, B., Mocan, S., & Iancu, M. (2021). Factors associated with gastro-duodenal ulcer in compensated type 2 diabetic patients: a Romanian single-center study. Archives of medical science : AMS, 18(1), 45–51. <https://doi.org/10.5114/aoms/93098>

51. Marofi F., Abdul-Rasheed O.F., Rahman H.S., Budi H.S., Jalil A.T., Yumashev A.V., Hassanzadeh A., Zazdanifar M., Motavalli R., Chartrand M.S., Ahmadi M., Cid-Arreguid A., Jarahian M., CAR-NK cell in cancer immunotherapy; A promising frontier, *Cancer Science*, 2021, 112:3427

52. JALIL A.T., DILFY S.H., KAREVSKIY A., NAJAH N., Viral hepatitis in Dhi-Qar Province: demographics and hematological characteristics of patients, *International Journal of Pharmaceutical Research*, 2020, 12:2081

53. Widjaja G., Jalil A.T., Rahman H.S., Abdelbasset, W.K., Bokov D.O., Suksatan W., Ghaebi M., Marofi F., Navashenaq J.G., JadidiNiaragh F., Ahmadi M., Humoral immune mechanisms involved in protective and pathological immunity during COVID-19, *Human Immunology*, 2021, 82:733

54. Moghadasi S., Elveny M., Rahman H.S., Suksatan W., Jalil A.T., Abdelbasset W.K., Yumashev A.V., Shariatzadeh S., Motavalli R., Behzad F., Marofi F., Hassanzadeh A., Pathak Y., Jarahian M., A paradigm shift in cell-free approach: the emerging role of MSCs-derived exosomes in regenerative medicine, *Journal of translational medicine*, 2021, 19:302

55. Turki Jalil A., Hussain Dilty S., Oudah Meza S., Aravindhan S., M Kadhim M., M Aljeboree A., CuO/ZrO₂ nanocomposites: facile synthesis, characterization and photocatalytic degradation of tetracycline antibiotic, *Journal of Nanostructures*, 2021, 11:333

56. Elveny M., Jalil A.T., Davarpanah A., Alfakeer M., Bahajjaj A.A., Ouladsmane M., CFDbased simulation to reduce greenhouse gas emissions from industrial plants, *International Journal of Chemical Reactor Engineering*, 2021, 19:1179

57. Yaseen, M. M. , Alkubaisy, S. A. , Mohammad, W. T. , Jalil, A. T. and Dilty, S. H. (2023). Cancer and Complications of Peptic Ulcer in Type 2 Diabetes Mellitus patients at Wasit province, Iraq. *Journal of Medicinal and Chemical Sciences*, 6(2), 335-345. doi: 10.26655/JMCHMSCI.2023.2.14

58. Weil J, Langman MJ, Wainwright P, Lawson DH, Rawlins M, Logan RF, et al. Peptic ulcer bleeding: accessory risk factors and interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 2000;46:27-31.
59. Thomsen RW, Riis A, Christensen S, Nørgaard M, Sørensen HT. Diabetes and 30-day mortality from peptic ulcer bleeding and perforation: a Danish population-based cohort study. *Diabetes Care* 2006;29:805-10.
60. Murata, Atsuhiko & Matsuda, Shinya & Kuwabara, Kazuaki & Ichimiya, Yukako & Fujino, Yoshihisa & Kubo, Tatsuhiko. (2012). The Influence of Diabetes Mellitus on Short-Term Outcomes of Patients with Bleeding Peptic Ulcers. *Yonsei medical journal*. 53. 701-7. 10.3349/ymj.2012.53.4.701.
61. Bhatia V, Wilding GE, Dhindsa G, Bhatia R, Garg RK, Bonner AJ, et al. Association of poor glycemic control with prolonged hospital stay in patients with diabetes admitted with exacerbation of congestive heart failure. *Endocr Pract* 2004;10:467-71.
62. Whitcomb BW, Pradhan EK, Pittas AG, Roghmann MC, Perencevich EN. Impact of admission hyperglycemia on hospital mortality in various intensive care unit populations. *Crit Care Med* 2005;33:2772-7.
63. Magierowski, M., Jasnos, K., Brzozowska, I., Drozdowicz, D., Sliwowski, Z., Nawrot, E., Szczyrk, U., & Kwiecień, S. (2013). Melatonina jako czynnik leczniczy względem wrzodów żołądka w warunkach eksperymentalnej cukrzycy [Melatonin as a therapeutic factor in gastric ulcer healing under experimental diabetes]. *Przegląd lekarski*, 70(11), 942–946.
64. Zayachkivska, O., Pshyk-Titko, I., Hrycevyh, N., & Savytska, M. (2014). New insight into esophageal injury and protection in physiologically relevant animal models. *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society*, 65(2), 295–307.
65. Nie, Z., Xu, L., Li, C., Tian, T., Xie, P., Chen, X., & Li, B. (2016). Association of endothelial progenitor cells and peptic ulcer treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Experimental and therapeutic medicine*, 11(5), 1581–1586. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3114>

66. Fouad, A. A., Al-Sultan, A. I., Yacoubi, M. T., & Gomaa, W. (2010). Ameliorative effects of telmisartan in diabetic rats with indomethacin-induced gastric ulceration. *European journal of pharmacology*, 637(1-3), 162–170. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.04.007>
67. Syniachenko, O., Ermolaeva, M., & Gmoshinskiy, N. (2021). The course of peptic gastroduodenal ulcers on the background of comorbid diabetes mellitus. *GASTROENTEROLOGY*, 52(4), 201–206. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.52.4.2018.154139>
68. Gotfried J., Priest S., Schey R. Diabetes and the Small Intestine. *Curr. Treat Options Gastroenterol.* 2017;15:490–507. doi: 10.1007/s11938-017-0155-x.
69. Bonetto, S., Gruden, G., Beccuti, G., Ferro, A., Saracco, G. M., & Pellicano, R. (2021). Management of Dyspepsia and Gastroparesis in Patients with Diabetes. A Clinical Point of View in the Year 2021. *Journal of clinical medicine*, 10(6), 1313. <https://doi.org/10.3390/jcm10061313>
70. Devrajani B.R., Shah S.Z., Soomro A.A., Devrajani T. Type 2 diabetes mellitus: A risk factor for Helicobacter pylori infection: A hospital based case-control study. *Int. J. Diabetes Dev. Ctries.* 2010;30:22–26. doi: 10.4103/0973-3930.60008.
71. Bener A., Ağan A.F., Al-Hamaq A.O.A.A., Barisik C.C., Öztürk M., Ömer A. Prevalence of Helicobacter pylori infection among Type 2 Diabetes Mellitus. *Adv. Biomed. Res.* 2020;9:27. doi: 10.4103/abr.abr_248_19.
72. Huang J. Analysis of the Relationship between Helicobacter pylori infection and diabetic gastroparesis. *Chin. Med. J.* 2017;130:2680–2685. doi: 10.4103/0366-6999.218012.
73. Feldman M., Schiller L.R. Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus. *Ann. Intern. Med.* 1983;98:378–384. doi: 10.7326/0003-4819-98-3-378.
74. Tack J., van den Houste K., Carbone F. Gastroduodenal motility disorders. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2018;34:428–435. doi: 10.1097/MOG.0000000000000473.

75. Bharucha A.E., Batey-Schaefer B., Cleary P.A., Murray J.A., Cowie C., Lorenzi G., Driscoll M., Harth J., Larkin M., Christofi M., et al. Diabetes Control and Complications Trial–Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Delayed gastric emptying is associated with early and long-term hyperglycemia in type 1 diabetes mellitus. *Gastroenterology*. 2015;149:330–339. doi: 10.1053/j.gastro.2015.05.007.
76. Jehangir A., Abdallah R.T., Parkman H.P. Characterizing abdominal pain in patients with gastroparesis into neuropathic and nociceptive components. *J. Clin. Gastroenterol*. 2019;53:427–433. doi: 10.1097/MCG.0000000000001059.
77. Farrell M.B. Gastric Emptying Scintigraphy. *J. Nucl. Med. Technol*. 2019;47:111–119. doi: 10.2967/jnmt.117.227892.
78. Bharucha A.E., Kudva Y.C., Prichard D.O. Diabetic gastroparesis. *Endocr. Rev*. 2019;40:1318–1352. doi: 10.1210/er.2018-00161.
79. Goedendorp MM, Tack CJ, Stegink E, Bloot L, Bazelmans E, Knoop H. Chronic fatigue in type 1 diabetes: highly prevalent but not explained by hyperglycemia or glucose variability. *Diabetes Care*. 2014;37(1):73–80. doi: 10.2337/dc13-0515.
80. Varni JW, Limbers CA, Bryant WP, Wilson DP. The PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale in type 1 diabetes: feasibility, reliability, and validity. *Pediatric diabetes*. 2009;10(5):321–328. doi: 10.1111/j.1399-5448.2008.00482.x.
81. Michielsen HJ, De Vries J, Van Heck GL. Psychometric qualities of a brief self-rated fatigue measure: the Fatigue Assessment Scale. *J Psychosom Res*. 2003;54(4):345–352. doi: 10.1016/S0022-3999(02)00392-6.
82. Kalra, S., & Sahay, R. (2018). Diabetes Fatigue Syndrome. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders*, 9(4), 1421–1429. <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0453-x>
83. Targum SD, Fava M. Fatigue as a residual symptom of depression. *Innov Clin Neurosci*. 2011;8(10):40–43.

84. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health conditions. Geneva: World Health Organization;2020.

85. Lasselin J, Layé S, Barreau JB. Fatigue and cognitive symptoms in patients with diabetes: relationship with disease phenotype and insulin treatment. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(9):1468–1478. doi: 10.1016/j.psyneuen.2012.01.016.

86. Moradi, S., Kerman, S. R., Rohani, F., & Salari, F. (2012). Association between diabetes complications and leukocyte counts in Iranian patients. *Journal of inflammation research*, 5, 7–11. <https://doi.org/10.2147/JIR.S26917>

87. Rogha M, Nikvarz M, Pourmoghaddas Z, Shirneshan K, Dadkhah D, Pourmoghaddas M. Is *Helicobacter pylori* infection a risk factor for coronary heart disease? *ARYA Atherosclerosis*. 2012 Spring;8(1):5-8.

88. Streja D, Cressey P, Rabkin SW. Associations between inflammatory markers, traditional risk factors, and complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2003;17(3):120–127. doi: 10.1016/s1056-8727(02)00204-0.

89. Kang ES, Kim HJ, Ahn CW, et al. Relationship of serum high sensitivity C-reactive protein to metabolic syndrome and microvascular complications in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005;69(2):151–159. doi: 10.1016/j.diabres.2004.11.014.

90. Hanley AJ, Karter AJ, Festa A, et al. Factor analysis of metabolic syndrome using directly measured insulin sensitivity: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes*. 2002;51(8):2642–2647. doi: 10.2337/diabetes.51.8.2642.

91. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, et al. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2004;53(8):2087–2094. doi: 10.2337/diabetes.53.8.2087.

92. Stevens PE. Anaemia, diabetes and chronic kidney disease: where are we now? *J Ren Care* 2012;38 Suppl 1:67-7.

93. Kwon E, Ahn C. Low hemoglobin concentration is associated with several diabetic profiles. *Korean J Intern Med* 2012;27:273-4.
94. Mohammed A, Adelaiye AB, Bakari AG, Mabrouk MA. Antidiabetic and some hematological effects of ethyl acetate and n-butanol fractions of *Ganoderma lucidum* aqueous extract in alloxan-induced diabetic wistar rats. *Intern J Medicine Sci* 2009;1(12):530-5.
95. Edet EE, Akpanabiatu MI, Uboh FE, Edet TE, Eno AE, Itam EH, Umoh IB. *Gongronema latifolium* crude leaf extract reverses alterations in hematological indices and weight loss in diabetic rats. *J Pharmacol Toxicol* 2011;6:174-81.
96. Al Salhen, K. S., & Mahmoud, A. Y. (2017). Hematological profile of patients with type 2 diabetic mellitus in El-Beida, Libya. *Ibnosina Journal of Medicine and Biomedical Sciences*, 9(3), 76–80.
97. Федів ОІ, Оліник ОЮ, Гараздюк ОІ, Телекі ЯМ. Лікування порушень системи гемостазу та протеолізу у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднану з цукровим діабетом. *Новости медицины и фармации*. 2013;457:52-4.
98. Wang X, Shu X, Li Q, et al. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in Wuwei, a high-risk area for gastric cancer in northwest China: an all-ages population-based cross-sectional study. *Helicobacter*. 2021;26(4):e12810. doi: 10.1111/hel.12810
99. Ferreira RM, Pereira-Marques J, Pinto-Ribeiro I, et al. Gastric microbial community profiling reveals a dysbiotic cancer-associated microbiota. *Gut*. 2018;67(2):226–236. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314205
100. Jeffery PL, McGuckin MA, Linden SK. Endocrine impact of *Helicobacter pylori*: focus on ghrelin and ghrelin o-acyltransferase. *World J Gastroenterol*. 2011;17(10):1249–1260. doi: 10.3748/wjg.v17.i10.1249
101. Shimamoto T, Yamamichi N, Gondo K, et al. The association of *Helicobacter pylori* infection with serum lipid profiles: an evaluation based on a combination of meta-analysis and a propensity score-based observational approach. *PLoS One*. 2020;15(6):e0234433. doi: 10.1371/journal.pone.0234433

102. Sugimoto M, Furuta T, Yamaoka Y. Influence of inflammatory cytokine polymorphisms on eradication rates of *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24(11):1725–1732. doi: 10.1111/j.1440-1746.2009.06047.x
103. Hofman V, Lassalle S, Selva E, et al. Involvement of mast cells in gastritis caused by *Helicobacter pylori*: a potential role in epithelial cell apoptosis. *J Clin Pathol*. 2007;60(6):600–607. doi: 10.1136/jcp.2006.040741
104. Moyat M, Velin D. Immune responses to *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol*. 2014;20(19):5583–5593. doi: 10.3748/wjg.v20.i19.5583
105. Liu, H., Qin, Y., Yang, J., Huang, G., Wei, X., Wang, L., & Li, W. (2022). *Helicobacter pylori* Infection as a Risk Factor for Abnormal Serum Protein Levels in General Population of China. *Journal of inflammation research*, 15, 2009–2017. <https://doi.org/10.2147/JIR.S355446>
106. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018;41(12):2669–701.
107. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, De Zeeuw D, Fulcher G, Erondur N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644–57.
108. Ali MK, McKeever Bullard K, Imperatore G, Barker L, Gregg EW. Characteristics associated with poor glycemic control among adults with self-reported diagnosed diabetes—National Health and Nutrition Examination Survey, United States, 2007–2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61(2):32–7.
109. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139(25):e1082–143

110. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(1):140–9
111. Woldeamlak B, Yirdaw K, Biadgo B. Role of gut microbiota in type 2 diabetes mellitus and its complications: Novel insights and potential intervention strategies. *Korean J Gastroenterol*. 2019;74(6):314–20.
112. Kane JP, Pullinger CR, Goldfine ID, Malloy MJ. Dyslipidemia and diabetes mellitus: Role of lipoprotein species and interrelated pathways of lipid metabolism in diabetes mellitus. *Curr Opin Pharmacol*. 2021;61:21–7.
113. Sriprasert I, Kono N, Karim R, Hodis HN, Stanczyk FZ, Shoupe D, et al. Factors associated with serum estradiol levels among postmenopausal women using hormone therapy. *Obstet Gynecol*. 2020;136(4):675–84.
114. Uusitupa M, Khan TA, Viguioliouk E, Kahleova H, Rivellese AA, Hermansen K, et al. Prevention of type 2 diabetes by lifestyle changes: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2019;11(11):2611.
115. SOESILO N, HENDRIANINGTYAS M, RACHMA DE, LIMIJADI EKS. Monocyte to HDL Cholesterol Ratio (MHR) and Monocyte to Lymphocyte Ratio (MLR) in Overweight and Obese Women. *Medicina Moderna - Modern Medicine*, 2023; 30(4); <https://doi.org/10.31689/rmm.2023.30.4.335>
116. Di Saverio S, Bassi M, Semerieri N, Masetti M, Ferrara F, Fabbri C, et al. Diagnosis and treatment of perforated or bleeding peptic ulcer. *World J Emerg Surg*. 2014;9:45-60.
117. Lu Y, Loffroy R, Lau JY, Barkun A. Multidisciplinary management strategies for acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Br J Surg*. 2014;101:e34-50
118. Søreide K, Thorsen K, Søreide JA. Strategies to improve the outcome of emergency surgery for perforated peptic ulcer. *Br J Surg*. 2014;101:e51-64.

119. Al-Marzooq TJ, Naji RE, Al-Majidi AK, Abbas Y. The use of serum Amylase as a predictive factor for mortality in Perforated Duodenal Ulcer. *Journal of the Faculty of Medicine Baghdad*. 2015;57(4):295-8
120. Hasegawa T, Kakuta M, Yamaguchi R, Sato N, Mikami T, Murashita K, Nakaji S, Itoh K, Imoto S (2022) Impact of salivary and pancreatic amylase gene copy numbers on diabetes, obesity, and functional profiles of microbiome in Northern Japanese population. *Sci Rep* 12(1):7628.
121. Butterworth PJ, Warren FJ, Ellis PR (2011) Human α -amylase and starch digestion: an interesting marriage. *Starch–Stärke* 63(7):395–405.
122. Wood AR, Jonsson A, Jackson AU, Wang N, van Leewen N, Palmer ND, Kobes S, Deelen J, Boquete-Vilarino L, Paananen J (2017) A genome-wide association study of ivgtt-based measures of first-phase insulin secretion refines the underlying physiology of type 2 diabetes variants. *Diabetes* 66:2296–2309.
123. Oh YS, Bae GD, Baek DJ, Park EY, Jun HS (2018) Fatty acid-induced lipotoxicity in pancreatic beta-cells during the development of type 2 diabetes. *Front Endocrinol* 9(07):1–10
124. Li, Y., Liu, Y., Liu, S., Gao, M., Wang, W., Chen, K., Huang, L., & Liu, Y. (2023). Diabetic vascular diseases: molecular mechanisms and therapeutic strategies. *Signal transduction and targeted therapy*, 8(1), 152. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01400-z>
125. Chapouly C, et al. Impaired Hedgehog signalling-induced endothelial dysfunction is sufficient to induce neuropathy: implication in diabetes. *Cardiovasc. Res.* 2016;109:217–227. doi: 10.1093/cvr/cvv263. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
126. Wang L, et al. Exosomes derived from Schwann cells ameliorate peripheral neuropathy in type 2 diabetic mice. *Diabetes*. 2020;69:749–759. doi: 10.2337/db19-0432.
127. Feldman EL, Nave KA, Jensen TS, Bennett DLH. New horizons in diabetic neuropathy: mechanisms, bioenergetics, and pain. *Neuron*. 2017;93:1296–1313. doi: 10.1016/j.neuron.2017.02.005.

128. Yu JW, et al. Metformin improves the angiogenic functions of endothelial progenitor cells via activating AMPK/eNOS pathway in diabetic mice. *Cardiovasc. Diabetol.* 2016;15:88. doi: 10.1186/s12933-016-0408-3.

129. Akintoye OO, et al. Diabetic neuropathy is associated with increased pain perception, low serum beta-endorphin and increase insulin resistance among Nigerian cohorts in Ekiti State. *Heliyon.* 2020;6:e04377. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e04377.

130. Kessler JA, et al. Gene therapy for diabetic peripheral neuropathy: a randomized, placebo-controlled phase III study of VM202, a plasmid DNA encoding human hepatocyte growth factor. *Clin. Transl. Sci.* 2021;14:1176–1184. doi: 10.1111/cts.12977.

131. Cortese A, et al. Biallelic mutations in SORD cause a common and potentially treatable hereditary neuropathy with implications for diabetes. *Nat. Genet.* 2020;52:473–481. doi: 10.1038/s41588-020-0615-4.

132. Das SK, Yuan YF, Li MQ. Specific PKC β II inhibitor: one stone two birds in the treatment of diabetic foot ulcers. *Biosci. Rep.* 2018;38:BSR20171459. doi: 10.1042/BSR20171459.

133. Elafros MA, et al. Towards prevention of diabetic peripheral neuropathy: clinical presentation, pathogenesis, and new treatments. *Lancet Neurol.* 2022;21:922–936. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00188-0.

134. Singh R, Kishore L, Kaur N. Diabetic peripheral neuropathy: current perspective and future directions. *Pharm. Res.* 2014;80:21–35. doi: 10.1016/j.phrs.2013.12.005.

135. Rumora AE, et al. The divergent roles of dietary saturated and monounsaturated fatty acids on nerve function in murine models of obesity. *J. Neurosci.* 2019;39:3770–3781. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3173-18.2019.

136. Guo SC, et al. Exosomes derived from platelet-rich plasma promote the re-epithelization of chronic cutaneous wounds via activation of YAP in a diabetic rat model. *Theranostics.* 2017;7:81–96. doi: 10.7150/thno.16803.

137. Akbar N, et al. Rapid neutrophil mobilisation by VCAM-1+ endothelial extracellular vesicles. *Cardiovasc. Res.* 2022;4:cvac012. doi: 10.1093/cvr/cvac012.
138. Penno A, et al. Hereditary sensory neuropathy type 1 is caused by the accumulation of two neurotoxic sphingolipids. *J. Biol. Chem.* 2010;285:11178–11187. doi: 10.1074/jbc.M109.092973.
139. Wassmann S, et al. Interleukin-6 induces oxidative stress and endothelial dysfunction by overexpression of the angiotensin II type 1 receptor. *Circ. Res.* 2004;94:534–541. doi: 10.1161/01.RES.0000115557.25127.8D.
140. Silva BR, Pernomian L, Bendhack LM. Contribution of oxidative stress to endothelial dysfunction in hypertension. *Front Physiol.* 2012Dec;3:441. doi: [10.3389/fphys.2012.00441](https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00441)
141. Севериновська ОВ, Галінський ОО, Руденко АІ, Мурзін ОБ, Бабічева ВВ, Скубицька ЛД. Особливості періодичної активності шлунка за умов дисбалансу NO-ергічної системи. *Вісник Дніпропетровського університету. Біологія і медицина.* 2015;5(1):71-8. doi: 10.15421/021415.
142. Фадєєнко ГД, Чернишов ВА. Ураження гастродуоденальної ділянки у хворих на цукровий діабет: клініко-популяційні аспекти. *Ліки України.* 2011;7:48-50.
143. Salas-Jara MJ, [Sanhueza EA](#), [Retamal-Díaz A](#), [González C](#), [Urrutia H](#), [García A](#). Probiotic *Lactobacillus fermentum* UCO-979C biofilm formation on AGS and Caco-2 cells and *Helicobacter pylori* inhibition. *Biofouling.* 2016Nov;32(10):1245-1257. doi: [10.1080/08927014.2016.1249367](https://doi.org/10.1080/08927014.2016.1249367)
144. Chen, J., Yuan, S., Fu, T., Ruan, X., Qiao, J., Wang, X., Li, X., Gill, D., Burgess, S., Giovannucci, E. L., & Larsson, S. C. (2023). Gastrointestinal Consequences of Type 2 Diabetes Mellitus and Impaired Glycemic Homeostasis: A Mendelian Randomization Study. *Diabetes care*, 46(4), 828–835. <https://doi.org/10.2337/dc22-1385>
145. Rodrigues ML, Motta ME. Mechanisms and factors associated with gastrointestinal symptoms in patients with diabetes mellitus. *J Pediatr (Rio J)* 2012;88:17–24

146. Boehme MW, Autschbach F, Ell C, Raeth U. Prevalence of silent gastric ulcer, erosions or severe acute gastritis in patients with type 2 diabetes mellitus--a cross-sectional study. *Hepatogastroenterology* 2007;54:643–648
147. Dewidar B, Kahl S, Pafili K, Roden M. Metabolic liver disease in diabetes - from mechanisms to clinical trials. *Metabolism* 2020;111S:154299.
148. Biddinger SB, Haas JT, Yu BB, et al. Hepatic insulin resistance directly promotes formation of cholesterol gallstones. *Nat Med* 2008;14:778–782
149. Punjabi P, Hira A, Prasad S, Wang X, Chokhavatia S. Review of gastroesophageal reflux disease (GERD) in the diabetic patient. *J Diabetes* 2015;7:599–609
150. Carreras-Torres R, Johansson M, Gaborieau V, et al. The role of obesity, type 2 diabetes, and metabolic factors in pancreatic cancer: a Mendelian randomization study. *J Natl Cancer Inst* 2017;109:djx012.
151. Bridge DR, Merrell DS. Polymorphism in the *Helicobacter pylori* CagA and VacA toxins and disease. *Gut Microbes*. 2013 Mar-Apr;4(2):101-17. doi: 10.4161/gmic.23797.
152. Chang CC, Kuo WS, Chen YC, Perng CL, Lin HJ, Ou YH. Fragmentation of CagA Reduces Hummingbird Phenotype Induction by *Helicobacter pylori*. *PLoS One*. 2016 Mar;11(3):0150061. doi: 10.1371/journal.pone.0150061
153. Jang S, Jones KR, Olsen CH, Joo YM, Yoo YJ, Chung IS, et al. Epidemiological link between gastric disease and polymorphisms in VacA and CagA. *J Clin Microbiol*. 2010 Feb;48(2):559-67. doi: 10.1128/JCM.01501-09.
154. Kim A, Servetas SL, Kang J, Kim J, Jang S, Cha HJ, et al. *Helicobacter pylori* bab Paralog Distribution and Association with cagA, vacA, and homA/B Genotypes in American and South Korean Clinical Isolates. *PLoS One*. 2015 Aug 28;10(8):0137078. doi: 10.1371/journal.pone.0137078.
155. Kassaian N, Aminorroaya A, Feizi A, Jafari P, Amini M. The effects of probiotic and synbiotic supplementation on metabolic syndrome indices in adults at risk of type 2 diabetes: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2017 Mar;18:148. doi: 10.1186/s13063-017-1885-8.

156. Kachuei A, Amini M, Sebghatollahi V, Feizi A, Hamedani P, Iraj B. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on insulin resistance among prediabetic patients: A pilot study and single-blind randomized controlled clinical trial. J Res Med Sci. 2016 Feb 23;21:8.