

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**Кафедра внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних
хвороб**

МАГІСТЕРСЬКА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

за спеціальністю 222 «Медицина»

на тему:

**Позашлункові прояви *Helicobacter pylori*: вплив інфекції на розвиток
метаболічних порушень**

Виконала: студентка 6 курсу, 1 групи медичного
факультету №1 спеціальності «Медицина»

Сас Юлія Олександрівна

Керівник: к. мед. н., доцент кафедри внутрішньої
медицини, клінічної фармакології та професійних
хвороб Буковинського державного медичного
університету

Каньовська Людмила Володимирівна

Рецензенти:

Професор кафедри внутрішньої медицини,
д.мед.н. Волошина Л.О.

Доцент кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб,
к.мед.н. Окіпняк І.В.

Чернівці – 2025

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	3
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1. HELICOBACTER PYLORI: ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, ГАСТРО- ТА ПОЗАГАСТРАЛЬНІ ПРОЯВИ, ЗВ'ЯЗОК ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ТА ДЕФІЦИТОМ ВІТАМІНУ D (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)9	
<i>1.1. Виразкова хвороба - визначення, поширеність, патогенез, причини, діагностика та лікування</i>	<i>9</i>
<i>1.2. Інфекція Helicobacter pylori, епідеміологія</i>	<i>11</i>
<i>1.3. Шлункові прояви H. pylori інфекції.....</i>	<i>13</i>
<i>1.4. Позашлункові прояви H. pylori.....</i>	<i>14</i>
<i>2.1. Метаболічний синдром, визначення, фактори ризику, патогенез, клінічні ознаки.....</i>	<i>23</i>
<i>2.2. Зв'язок МС та інфекції H. pylori.....</i>	<i>27</i>
<i>3.1. Функції вітаміну D</i>	<i>31</i>
<i>3.2. Зв'язок вітаміну D та інфекції H. pylori, роль дефіциту вітаміну D у розвитку хелікобактерної інфекції</i>	<i>32</i>
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	34
<i>2.1. Клінічна характеристика хворих.....</i>	<i>34</i>
<i>2.2. Методи дослідження</i>	<i>41</i>
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ У ХЕЛІКОБАКТЕР ПОЗИТИВНИХ ТА НЕГАТИВНИХ ПАЦІЄНТІВ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ	47
РОЗДІЛ 4. ВМІСТ ВІТ Д У ХВОРИХ НА ВИРАЗКОВУ ХВОРОБУ З ОЗАКАМИ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ ТА БЕЗ НЬОГО ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ ХЕЛІКОБАКТЕРНОЇ ІНФЕКЦІЇ.....	52
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	59
ВИСНОВКИ	66
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	67

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

HbA1c - глікований гемоглобін

HOMA-IR - Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (індекс HOMA)

HP - H.pylori

IRE1alpha - інозитол-реквіринг фермент 1 альфа

TNF α - фактор некрозу пухлин α

БДМУ — Буковинський державний медичний університет

ВГВ – вірус гепатиту В

ВК - виразковий коліт

ВООЗ — Всесвітня організація охорони здоров'я

ВХШ - виразкова хвороба шлунку

ГЕРХ - гастроезофагеальна рефлюксна хвороба

ГЦК - гепатоцелюлярна карцинома

ДВД – дефіцит вітаміну Д

ДПК — дванадцятипала кишка

ЕФГДС - езофагофіброгастродуоденоскопія

ЗДА - залізодефіцитна анемія

ЗЗК - запальні захворювання кишківника

ІІ - інтерлейкін

ІМТ - індекс маси тіла

ІПП - інгібітори протонної помпи

КТ- комп'ютерна томографія

ЛПВЩ - ліпопротеїди високої щільності

ЛПДНЩ - ліпопротеїди дуже низької щільності

МС - метаболічний синдром

НАЖХП - неалкогольна жирова хвороба печінки

НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати

ПЗО — практично здорові особи

ПІТ - первинна імунна тромбоцитопенія

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

СО – слизова оболонка

СОШ – слизова оболонка шлунку

ТГ - тригліцериди

УЗД – ультразвукове дослідження

ХА - хвороба Альцгеймера

ХК - хвороба Крона

ХП - хвороба Паркінсона

ЦД - цукровий діабет

ШКТ — шлунково-кишковий тракт

ВСТУП

Обґрунтування теми магістерської роботи

Helicobacter pylori (*H. pylori*) — одна з найпоширеніших інфекцій у світі, яка уражає приблизно половину населення Землі. Хоча значна частина досліджень зосереджена на гастроінтестинальних аспектах цієї інфекції, останні роки відзначаються зростанням уваги до її позашлункових проявів. Важливо зазначити, що ці прояви часто залишаються недооціненими у клінічній практиці.

Дослідження Hosseininasab Nodoushan SA, Nabavi A. (2019), а також Shi H, Li Y, Dong C та інших (2022) свідчать, що *H. pylori* може суттєво впливати на метаболічний статус людини. Встановлено взаємозв'язок між *H. pylori* та такими станами, як інсулінорезистентність, дисліпідемія та хронічне системне запалення, що вимагає мультидисциплінарного підходу до діагностики та лікування [1-3]. Хронічне системне запалення, спричинене *H. pylori*, може виступати тригером для розвитку метаболічного синдрому та серцево-судинних захворювань. Це підтверджується результатами досліджень, які демонструють підвищений ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу та атеросклерозу у пацієнтів з даною інфекцією [4,5].

Наукова та практична значущість цієї проблеми підкреслюється необхідністю детального вивчення механізмів впливу *H. pylori* на системні процеси в організмі. Зокрема, дослідження Yang L, He X, Li L, Lu C. (2019) та Yildirim O, Yildirim T, Seckin Y, Osanmaz P, Bilgic Y, Mete R (2017) вказують на зв'язок між дефіцитом вітаміну D та інфекцією *H. pylori*. Встановлено, що пацієнти з дефіцитом вітаміну D мають вищий рівень інфікування та нижчі показники успішності ерадикаційної терапії. Більше того, додавання вітаміну D до стандартних схем лікування значно підвищує їх ефективність [6,7].

Комплексне вивчення механізмів впливу *H. pylori* на метаболічний статус людини та розробка ефективних профілактичних і лікувальних стратегій є важливим кроком у боротьбі з метаболічними порушеннями та їх ускладненням.

Всебічне дослідження цієї проблеми сприятиме розробці нових підходів до діагностики, профілактики та лікування метаболічних порушень, що

покращують якість життя та зменшують тяжкість хронічних захворювань у населення.

Мета роботи: встановити частоту асоціації *Helicobacter pylori* з метаболічним синдромом, встановити залежність рівня вітаміну Д при наявності та відсутності *Helicobacter pylori* на тлі метаболічного синдрому, встановити ефективність лікування дефіциту вітаміну Д шляхом проведення ерадикаційної терапії *Helicobacter pylori*.

Завдання дослідження:

1. Провести аналіз сучасних досліджень щодо ролі *H. Pylori* в виникненні позашлункових ефектів.
2. Встановити особливості перебігу виразкової хвороби на тлі метаболічного синдрому залежно від наявності хелікобактерної інфекції.
3. Визначити вміст вітаміну Д у хворих на виразкову хворобу залежно від наявності хелікобактеру.
4. Визначити вміст вітаміну Д у хворих на виразкову хворобу з метаболічним синдромом.
5. Оцінити вплив ерадикаційної терапії на показники рівня вітаміну Д.

Об'єкт дослідження: неускладнена виразкова хвороба у пацієнтів.

Предмет дослідження: епідеміологія неускладненої ВХ, її клінічний перебіг, особливості залежно від наявності метаболічного синдрому а також інфекції *H. Pylori*, ендоскопічна картина СО шлунка та ДПК, визначення антигену НР за допомогою визначення фекального тесту, рівень вітаміну Д, показники ліпідограми та вуглеводного обміну.

Методи дослідження: епідеміологічний (вивчення поширеності патології), клінічний (оцінка стану здоров'я), інструментальний (верифікація запалення, виразки, виявлення *H. pylori*), біохімічний (визначення ліпідного та вуглеводного обмінів, рівень вітаміну Д), статистичний (обробка методів дослідження за загальноприйнятими статистичними методами).

Наукова новизна одержаних результатів.

У межах даного дослідження на регіональному рівні проведено комплексну

оцінку позашлункового впливу *Helicobacter pylori* у хворих на виразкову хворобу, зосереджену на її ролі в розвитку метаболічних порушень. Встановлено, що в переважної більшості пацієнтів з ознаками метаболічного синдрому була персистенція інфекції Нр. Поглиблено розуміння ролі хронічного низькоінтенсивного запалення, спричиненого *H. pylori*, у патогенезі метаболічних порушень. Визначено вміст вітаміну Д у хворих на виразкову хворобу з метаболічними порушеннями залежно від хелікобактерного статусу. Доведено, що хронічна персистенція інфекції *H. pylori* може сприяти розвитку інсулінорезистентності, дисліпідемії та зниженню вмісту вітаміну Д, ймовірно, шляхом активації хронічного системного запалення. Проаналізовано ефективність ерадикаційної терапії не лише у контексті елімінації збудника, а й у динаміці змін метаболічного профілю пацієнтів.

Практичне значення одержаних результатів.

На підставі проведеного дослідження встановлено, що при обстеженні хворих на виразкову хворобу необхідно звертати увагу на визначення окремих компонентів метаболічного синдрому. Враховуючи наявність можливого взаємозв'язку між інфекцією НР та ключовими компонентами метаболічного синдрому доцільно розширити покази до скринінгу обміну речовин (в т.ч. визначення вмісту вітаміну Д).

Особистий внесок здобувача.

Автором здійснено розробку основних теоретичних та практичних розділів роботи, проведено бібліографічний пошук та аналіз наукової літератури за темою магістерської роботи. Був проведений ретроспективний підбір та аналіз медичних карт стаціонарних та амбулаторних хворих, вивчені клінічні обстеження хворих на виразкову хворобу та практично здорових осіб, статистичний скринінг архівних даних за темою роботи, науковий аналіз результатів досліджень, обґрунтування методів лікування при різних перебігах захворювань та оцінка їх ефективності. Автором проведено статистичний аналіз результатів дослідження, написані всі розділи магістерської роботи. Висновки роботи сформульовано разом із науковим керівником. Здобувачем особисто

підготовлені доповіді про результати власних досліджень, написані та подані до друку наукові статті та тези в матеріалах конференцій.

Апробація результатів магістерської роботи.

Проведена на засіданні кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб.

Публікації.

За результатами магістерського кваліфікаційного дослідження опубліковано 3 статті та 2 тез у збірниках наукових конференцій.

Структура та обсяг магістерської роботи.

Магістерська кваліфікаційна робота зроблена українською мовою на 71 сторінках друкованого тексту та складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, розділу власних досліджень, аналізу і узагальнення отриманих результатів, висновків та списку використаних джерел. Робота ілюстрована 11 таблицями та 7 діаграмами. Показчик літератури містить 62 джерела (1 – кирилицею та 61 – латиницею).

РОЗДІЛ 1. HELICOBACTER PYLORI: ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, ГАСТРО- ТА ПОЗАГАСТРАЛЬНІ ПРОЯВИ, ЗВ'ЯЗОК ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ТА ДЕФІЦИТОМ ВІТАМІНУ D (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Виразкова хвороба - визначення, поширеність, патогенез, причини, діагностика та лікування

Виразкова хвороба (ВХ) шлунка та дванадцятипалої кишки є поширеними захворюванням у всьому світі, на які страждає від 5 до 10 % населення. В основному хворіють чоловіки віком від 30 до 50 років [8].

ВХ шлунка характеризується порушенням цілісності епітелію шлунково-кишкового тракту, який поширюється до власного м'язового шару [9].

Подібно до інших розладів травлення, поширеність ВХ спочатку зростала, а потім знижувалася. Було досліджено, що захворюваність на ВХ значно зросла протягом дев'ятнадцятого століття, а потім неухильно знижувалися завдяки вдосконаленню знань про ВХ. За останні 20–30 років відмічається тенденція до зниження поширеності ВХ, госпіталізацій, пов'язаних з ВХ, та смертності, пов'язаної з ВХ, завдяки застосуванню нових методів лікування таких як ерадикація *Helicobacter pylori* та застосування інгібіторів протонної помпи (ІПП) [10].

З розвитком медицини виникли такі теорії виникнення та патогенезу ВХ: теорія запалення, механічних ушкоджень, порушення кровопостачання, кислотно-пептичної дії, порушення слизоутворення, зворотна дифузія H^+ іонів; роль дуоденогастрального рефлюксу жовчі в шлунок, порушення вегетативної іннервації, кортико-вісцеральні, ендокринні, та все частіше медикаментозні і алергічні аспекти [8].

Двома основними патомеханізмами розвитку ВХ є слабкість слизової шлунка і дванадцятипалої кишки та надмірна кислотопродукція.

Основою виникнення ВХ є генетична особливість діяльності та будови нервової системи і шлунково-кишкового тракту. Деякі люди можуть вживати різноманітну їжу та ніколи не мати ВХ, а в інших одразу при стресі чи порушенні дієти виникає гастрит або ВХ шлунка.

Також часто ВХ описують як результат дисбалансу між захисними факторами слизової оболонки (виробленням слизу, секрецією бікарбонату та кровопостачанням) та агресивними факторами слизової оболонки (соляною кислотою та пепсином) [11].

Раціональне харчування є одним з найважливіших захисних механізмів від ВХ. Переїдання має негативний вплив, оскільки їжа, що не перетравилася до певної консистенції, має сильний токсичний вплив на організм. При частому утворенні токсичних сполук у шлунку та дванадцятипалій кишці виникає ушкодження слизової оболонки. Токсичні речовини в просвіті шлунка роблять слизову нестійкою до дії агресивних чинників навколишнього середовища.

У процес формування ВХ беруть участь зрушення з боку нервової та ендокринної систем, що провокує зростання вмісту пепсину та соляної кислоти з одночасним зменшенням кількості слизу, який виконує захисну функцію; відбувається зниження регенераторної здатності шлунка та дванадцятипалої кишки. Такі біологічно активні речовини як секретин, гастрин, ацетилхолін, гістамін є важливими чинниками, які беруть участь у формуванні ВХ [8].

Інфекція *Helicobacter pylori* та застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) є основними причинами виникнення ВХ [9].

НПЗП є одними з найбільш поширеними ліками у клінічній практиці. Таким чином, профілактика ВХ спричиненої НПЗП, є важливим клінічним питанням [12].

Загострення ВХ має певну сезонність. Досліджено, що спостерігається незначне збільшення частоти ускладнень восени та взимку порівняно з весною. В холодні пори року відмічається сезонна варіабельність поширеності *H. pylori*. Існує багато гіпотез щодо етіології цих спостережень, включаючи сезонні зміни слизової оболонки шлунка, поширеність *H. pylori* та зміни в раціоні, що відбуваються в холодні місяці року [13].

Типовими скаргами при ВХ є біль та дискомфорт в епігастральній ділянці, анорексія, загальна слабкість, а також є такі ускладнення, як кровотеча з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, перфорація та стенозування шлунка [9].

Інфекція *H. pylori* присутня у 90%-100% пацієнтів з ВХ дванадцятипалої кишки та у 60%-100% пацієнтів з ВХ шлунка [14].

Стратегія діагностики та лікування *H. pylori* є актуальними питаннями не тільки гастроентерології, а й хірургії, онкології та інших спеціальностей. У пацієнтів до 60 років з класичними симптомами та без тривожних симптомів (кровотеча з ШКТ, схуднення, анемія тощо), проводять визначення контамінації *H. pylori* (дослідження калу та уреазний дихальний тест). У пацієнтів з нетиповими симптомами та старше 60 років обов'язковим є проведення езофагофіброгастродуоденоскопії (ЕФГДС). Так як, в 30-35% ВХ виникає не внаслідок *H. pylori*, то лікування є емпіричним: призначення інгібіторів протонної помпи (ІПП) на термін від 4 тижнів. Потенційні ризики тривалого застосування ІПП включають зниження щільності кісток, розвиток хронічної хвороби нирок, приєднання інфекції *Clostridioides difficile*, деменцію та дефіцит мікроелементів магнію, кальцію та вітаміну В12 через порушення їх всмоктування.

При виявленні контамінації *H. pylori* проводять ерадикаційну терапію, яка, в залежності від складу, може бути трьохкомпонентною або квадротерапією. Квадротерапія з вісмутом є кращим методом лікування першої лінії для ерадикації через зростання резистентності до кларитроміцину [15].

1.2. Інфекція *Helicobacter pylori*, епідеміологія

Helicobacter pylori (*H. pylori*) — це грамнегативна, мікроаерофільна бактерія спіралеподібної та джгутикової форми, яка міститься переважно в шлунку людини та інфікує приблизно половину населення світу [16].

Для успішної колонізації *H. pylori* в агресивному шлунковому середовищі потрібні спеціальні механізми. По-перше, досягнувши шлункового середовища, *H. pylori* використовує свою важливу джгутикову рухливість для плавання в шлунковому вмісті. Джгутики *H. pylori* також можуть забезпечувати різні рухи відповідно до середовища, в якому знаходиться бактерія. У рідкому середовищі він демонструє «плаваючу рухливість», тоді як у м'якому агарі та на поверхні твердого середовища можна спостерігати рухи «роїння» відповідно.

Різні дослідження показали, що кілька мутацій у генах, які кодують специфічні джгутикові білки, такі як *flaD*, *FlaA* та *FlaB*, порушують рухливість *H. pylori*, що може зменшити або навіть припинити його здатність колонізуватися в шлунку.

Окрім джгутиків, рухливість *H. pylori* також залежить від хемотаксичної дії у відповідь на різні молекули, такі як муцин, бікарбонат натрію, сечовина, хлорид натрію та деякі специфічні амінокислоти. На сьогодні відомо, що найменше десять генів *H. pylori* пов'язані з прийомом, передачею сигналу та обробкою хемотаксичних стимулів. Відомі різні хеморецептори *H. pylori*: *T1pA*, *B*, *C* і *D*, кіназу *CheA* та різні сполучні білки. Усі ці білки мають вирішальне значення для колонізації збудника [17].

У країнах, що розвиваються, від 70 до 90% людей є носіями *H. pylori*, натомість в розвинених країнах поширеність інфекції коливається від 25 до 50% [18-20].

Нещодавній глобальний систематичний огляд поширеності *H. pylori* підрахував, що приблизно 4,4 мільярда людей були інфіковані *H. pylori* у 2015 році [21].

Найбільший рівень інфікування *H. pylori* зустрічається в країнах, що розвиваються, таких як Індія, Пакистан та Бангладеш, ніж в таких країнах як Японія, Китай та Південна Корея. Тим не менш, частота раку шлунка зазвичай вища в останніх країнах. Цю розбіжність називають «азіатською загадкою», яка може бути результатом генетичної різноманітності інфекційних штамів *H. pylori* та відмінностей у генетичних особливостей представників різних етнічних груп, а також їхніх харчових звичок [22].

H. pylori інфікує людей трьома шляхами:

1. Від людини до людини, особливо в сім'ях.

Дослідження показали, що інфекція *H. pylori* може виникати в членах сім'ї, при інфікуванні одного. Відповідно до клінічних досліджень, якщо батьки інфіковані *H. pylori*, їхні діти також будуть інфіковані.

2. Від тварини до людини,

Вважається, що передача від тварини до людини є розповсюдженим шляхом

зараження *H. pylori* людей. *H. pylori* є патогеном, який може інфікувати як людей, так і тварин. *H. pylori* було виявлено в молоці, м'ясі (баранина, яловичина) та інших свіжих продуктах, що свідчить про те, що молоко може бути переносниками інфекції *H. pylori*.

3. Аліментарний та водний шляхи

Доведено, що *H. pylori* можна заразитися через воду та їжу. Фекалії, що містять *H. pylori*, можуть забруднювати озера, річки та підземні води, які є джерелами питної води [23].

1.3. Шлункові прояви H. pylori інфекції

Приблизно в 1980-1990 роках було виявлено, що НР є збудником, який викликає різні захворювання шлунка. Вони варіюються від доброякісних захворювань шлунка, таких як хронічний гастрит, виразкова хвороба шлунка (ВХШ) та виразкова хвороба дванадцятипалої кишки до злоякісних захворювань, таких як рак аденокарцинома шлунка та лімфома асоційованої зі слизовими оболонками лімфоїдної тканини (MALT) [5].

Ще одним ускладненням хелікобактерної інфекції з боку шлунка є аутоімунний гастрит, механізмом виникнення якого є молекулярна мімікрія між структурами *H. pylori* та тканиною людини. Гіпотеза про виникнення аутоімунних реакцій під час інфікування *H. pylori* була висунута після того, як у сироватках інфікованих пацієнтів були виявлені антитіла, реактивні до слизової оболонки антрального відділу шлунка.

Є припущення, що *H. pylori* має антигени, схожі за структурою на людські клітини, тканини та деякі гуморальні сполуки, які відіграють важливу структурну та фізіологічну роль, через індукцію гуморальної та можливо клітинної імунної відповіді та можуть спричиняти руйнування тканин та розвиток патологічної запальної реакції. Вплив цих сполук на Т-лімфоцити пам'яті забезпечує їх тривалу стимуляцію та перетворення в ефекторні лімфоцити, які можуть бути залучені до аутоімунного опосередкованого руйнування тканин [24].

Хронічний атрофічний гастрит є результатом запального процесу, який

зрештою призводить до втрати відповідних залоз слизової оболонки. Ця гістологічна зміна може бути наслідком аутоімунної реакції, спрямованої на парієтальні клітини або їх компоненти, але найчастіше пов'язана з інфекцією *Helicobacter pylori*. На сьогоднішній день немає загальноприйнятих критеріїв для визначення аутоімунного гастриту та остаточного диференціювання цього захворювання від хронічного мультифокального атрофічного гастриту, викликаного *H. pylori* [25].

Якщо хелікобактерну інфекції не лікувати вчасно та належним чином, це може призвести до розвитку онкологічного процесу в шлунково-кишковому тракті. Рак шлунка є одним із найпоширеніших онкологічних захворювань у всьому світі. Смертність від онкології шлунка займає 3 місце. Однак найбільш тривожним аспектом є те, що 75% випадків раку шлунка пов'язані з інфекцією *H. pylori*.

MALT шлунка зустрічається рідше, ніж аденокарцинома, і становить лише 3% усіх пухлин шлунка. Хронічний гастрит, асоційований з *H. pylori*, є основною причиною обох цих злоякісних новоутворень [26].

Також є дані про ураження хелікобактером стравоходу та можливою його патогенетичною роллю у онкологічних захворюваннях стравоходу. У Іспанії, було проведене дослідження на виявлення зв'язку між раком стравоходу та *H. pylori* інфекцією. Результатом було, що менше 5% пацієнтів із раком стравоходу мали позитивний результат на *H. pylori*, що приблизно в 10 разів менше, ніж у загальній популяції. Також важливим є те, що більшість із них отримали попередню антацидну терапію або інгібітори протонної помпи (ІПП) [27].

Існує кілька ознак *H. pylori*, які пов'язують із виникненням раку. Серед них фактори вірулентності, включаючи цитотоксин-асоційований ген А (CagA), вакуолізуючий цитотоксин (VacA) і зовнішній запальний білок А (OipA). Ці фактори *H. pylori* роблять його потужним канцерогеном [26,28].

1.4. Позашлункові прояви H. pylori

На сьогодні зареєстровано понад 50 позашлункових проявів інфекції *H.*

pylori, що охоплює низку медичних спеціальностей, включаючи гастроентерологію, кардіологію, дерматологію, ендокринологію, неврологію, офтальмологію та гематологію [20].

Найбільш вивченою патологією зв'язаною з нижніми відділами травного тракту є хвороба Крона (ХК) та виразковий коліт (ВК).

Вивчають механізм взаємодій між хелікобактером та запальними захворюваннями кишківника (ЗЗК). В одному мета-аналізі, який включав 60 досліджень, виявили негативний зв'язок між *H. pylori* інфекцією та ЗЗК. Також дослідження проведене в Тайвані, визначило підвищений ризик розвитку ЗЗК після ерадикації збудника.

Крім того, інфекція *H. pylori* не тільки знижує ризик розвитку ЗЗК, але також полегшує перебіг захворювання [29].

Вважається, що інфекція *H. pylori* має захисний ефект проти захворювань стравоходу. Зокрема, було продемонстровано меншу поширеність інфекції *H. pylori* у пацієнтів із гастроезофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ) [30].

Гіперсекреція шлункової кислоти є ключовим фактором у розвитку рефлюксної хвороби. Натомість *H. pylori* спричиняє розвиток атрофії шлунка, що є захисним від надмірного впливу кислоти на стравохід.

Це підтверджує дослідження типу «випадок-контроль», проведене у Кореї, де було показано зв'язок між серопозитивністю *H. pylori* та зниженим ризиком ерозивного езофагіту [31].

Перебіг ГЕРХ при інфекції *H. pylori* залежить від ураженої ділянки шлунка. З одного боку, антральний гастрит, пов'язаний з *H. pylori*, викликає підвищену кислотність, посилюючи ГЕРХ. Натомість ураження тіла шлунка призводить до зниження кислотності та відіграє захисну роль проти цього захворювання [29].

Іранське дослідження, яке було проведене у 2017 року показало, що не було різниці в поширеності *H. pylori* у пацієнтів з ГЕРХ порівняно з контрольною групою, але поширеність гена *cagA* *H. pylori* та співіснування *cagA* та *cagE* були значно вищими в контрольній групі [31].

Чи призводить ерадикація *H. pylori* до збільшення поширеності ГЕРХ, є

суперечливим [30].

Гепатологи також досліджували вплив інфекції *H. pylori* на розвиток запалення печінки, виникнення фіброзу та інших ускладнень з боку печінки. Бактеріальна транслокація через жовчні шляхи також може призвести до прямого пошкодження печінки, сприяючи або навіть запускаючи канцерогенний процес. Рівень *H. pylori*-інфекції серед пацієнтів з карциномою печінки, пов'язаною з вірусом гепатиту В (ВГВ) (68,9%), та ВГВ-негативною карциномою печінки (33,3%) були вищими порівняно з контрольними групами [29].

Проводили дослідження, де намагалися пов'язати інфекцію *H. pylori* з розвитком гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК). Було виявлено присутність збудника *H. pylori* у 100% (8/8) тканини печінки при ГЦК. Оцінювали пацієнтів із хронічним гепатитом, цирозом печінки та ГЦК, де використовували серологію та ПЛР для перевірки наявності інфекції *H. pylori*. Результати показали, що у 54% пацієнтів результати були позитивними, а поширеність інфекції була вищою у пацієнтів з ГЦК (73%) порівняно з пацієнтами з цирозом (58%) і хронічним гепатитом (39%). ДНК *Helicobacter* була виявлена у 17% пацієнтів із цирозом печінки та 55% осіб із ГЦК [32].

У декількох дослідженнях при проведенні біопсії печінки у пацієнтів з ГЦК або холангіокарциномою були виявлені збудники *H. pylori* в біоптатах печінки, що також дає поштовх для детального вивчення зв'язку онкологічних процесів та хелікобактерної інфекції [16].

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) відноситься до патології печінки, при якій відбувається жирова інфільтрація печінки, яку можна підтвердити за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД), комп'ютерної томографії (КТ) або гістологічно [29].

НАЖХП включає широкий спектр захворювань печінки, які варіюються від неалкогольної жирової печінки до неалкогольного стеатогепатиту [32].

Вперше про зв'язок *H. pylori* з НАЖХП було виявлено у звіті, в результаті якого відмічалось покращення метаболічного профілю після ерадикації *H. pylori* у пацієнта з НАЖХП який передбачає можливу гіпотезу: ерадикація *H.*

pylori може бути етапом лікування НАЖХП та інших патологій печінки [26].

Механізм, за допомогою якого *H. pylori* колонізує печінку людини, до кінця не вивчений. Деякі дослідники припустили, що виявлення ДНК *H. pylori* у тканині печінки може бути результатом переміщення бактерій з шлунка в кров через порталну вену, особливо на пізніх стадіях хронічного захворювання печінки, коли виникає портална гіпертензія [16,32].

Було проведене перехресне дослідження, де брало участь 4081 пацієнти, яких досліджували на хелікобактерну інфекцію. Виявлено, що 52,36% були *H. pylori*-позитивними, та з них у 47,82% було діагностовано НАЖХП [33].

Є дані про можливу участь інфекції *H. pylori* у патогенезі інсулінорезистентності, яка є одним з патоетіологічних факторів НАЖХП, оцінка інфекції *H. pylori* як фактора ризику інсулінорезистентності може допомогти пояснити її вплив на НАЖХП [32].

Недавні дослідження вивчили можливий зв'язок між хелікобактерною інфекцією та розвитком жовчнокам'яної хвороби та холециститу. Що стосується жовчнокам'яної хвороби, дослідження показали, що наявність *H. pylori* в жовчі може бути фактором ризику холелітіазу. Крім того, серед інших досліджень метааналіз продемонстрував позитивний зв'язок між інфекцією *H. pylori* та хронічним холециститом та жовчнокам'яною хворобою [29].

Є 2 патофізіологічні механізми розвитку гострого панкреатиту при інфікуванні *H. pylori*: гіпергастринемія та дуоденальне закислення — разом з транслокацією збудника або його токсинів у підшлункову залозу. Були проведенні спостереження, де виявили вплив *H. pylori* інфекції слизової оболонки шлунка на клінічну оцінку захворювання на тваринній моделі.

Їхні результати свідчать про шкідливий ефект інфекції *H. pylori* на шлунок у пацієнтів з діагнозом гострий панкреатит. Клінічно були спроби оцінити зв'язок між *H. pylori* інфекцією та гострим панкреатитом. Досліджували 78 пацієнтів із гострим панкреатитом, і 41 із них страждав на виразкову хворобу, але лише 31,7% із цих 41 пацієнта були інфіковані *H. pylori*. Вони прийшли до висновку, що *H. pylori* інфекція пов'язана з важким гострим панкреатитом та

варто проводити діагностику та подальше лікування хелікобактерної інфекції у пацієнтів з гострим панкреатитом [32].

Існує припущення про зв'язок між інфекцією *H. pylori* та виникненням аутоімунного панкреатиту. Відбувається це через гомологію між людською карбоангідразою та α -карбоангідразою *H. pylori* з майже 30% ідентичністю та більше 40% подібністю. Ангідраза є ключовим ферментом для виживання та росту *H. pylori* у слизовій оболонці шлунка. У людини карбоангідраза II координує фізіологічну функцію підшлункової залози. Ці спостереження підтверджують ідею про те, що інфекція *H. pylori* може спровокувати аутоімунний панкреатит у генетично сприйнятливих осіб [24].

Деякі дослідження свідчать про зв'язок інфекції *H. pylori* з деякими дерматологічними захворюваннями. Серед них найбільш вивченими є розацеа, псоріаз та алопеція [29].

Розацеа є найпоширенішим дерматологічним захворюванням, пов'язаним з інфекцією *H. pylori*. Це хронічний дерматит, локалізований на обличчі, який проявляється еритемою та ураженням шкіри, що характеризується сильно розширеними червоними поверхневими капілярами, які називаються телеангіоектазією, і його етіологія залишається невідомою. Хоча етіопатогенез не повністю відомий, елементом, який зазвичай зустрічається у пацієнтів з розацеа, є наявність шлунково-кишкових розладів. Кілька досліджень показали потенційний зв'язок із інфекцією *H. pylori*; проте кореляція між інфекцією *H. pylori* та розацеа все ще обговорюється [16, 29].

Одне дослідження виявило значно підвищену поширеність інфекції *H. pylori* серед пацієнтів із розацеа порівняно з контрольною групою. Крім того, ліквідація інфекції була пов'язана зі значним поліпшенням шкірних проявів розацеа. Натомість, це не було підтверджено іншими дослідженнями. Механізм, за допомогою якого *H. pylori* може викликати розацеа, може полягати в підвищенні рівня NO в тканинах і сироватці крові, що сприяє вазодилатації та імуномодуляції, що сприяє появі еритеми [30].

Було продемонстровано інфекцію *H. pylori* у 48,9% пацієнтів з розацеа, тоді

як лише 26,7% пацієнтів у контрольній групі були інфіковані *H. pylori*. Також продемонстрували покращення з частковим або повним регресом уражень шкіри розацеа після успішної ерадикації *H. pylori* у 96,9% пацієнтів [16].

З шкірних хвороб також визначали можливу патогенну роль *H. pylori* у розвитку псоріаза [30]. Псоріаз - це аутоімунне хронічне запальне захворювання шкіри, яке також вражає суглоби та є не інфекційним з хронічним рецидивуючим характером [16, 29].

При проведенні деяких досліджень, виявили, що захворюваність на *H. pylori* у пацієнтів з псоріазом має різку перевагу (79% при тяжкому псоріазі та 46% при легкому) над захворюваністю в загальній популяції (приблизно 30% залежно від регіону). На підтвердження цього припущення, пацієнти з псоріазом, інфіковані *H. pylori*, мали статистично значуще збільшення індексу площі та тяжкості псоріазу [30].

Алопеція - це захворювання, внаслідок вироблення аутоантитіл, які атакують волосяні фолікули, що призводить до часткової або повної втрати волосся. Поширеність захворювання становить 1,7% у загальній популяції. Були опубліковані звіти про випадки, в яких зазначено зв'язок між *H. pylori* і алопецією, що підтверджує стабільну ремісію після ерадикаційного лікування [30].

Пурпура Шенлейна-Геноха — це імунне захворювання, що характеризується відкладенням імуноглобуліну А в шкірі та в інших органах, таких як нирки, суглоби та шлунково-кишковий тракт. Існують дослідження, які підтверджують зв'язок між інфекцією *H. pylori* та пурпурою демонструючи покращення уражень шкіри після успішної ерадикації інфекції [16].

Серед гематологічних захворювань, найбільш вивчений вплив *H. pylori* на залізодефіцит. Після проходження терапії з ліквідації хелікобактерної інфекції, пацієнти мають вищі показники рівня заліза в крові порівняно з контрольною групою. Результати були позитивними щодо зв'язку ризику між інфекцією та анемією [29].

Протягом останнього десятиріччя було встановлено зв'язок *H. pylori* та

розвитку залізодефіцитної анемії (ЗДА) з нещодавно відкритим гормоном під назвою гепсидин. Цей гормон виробляється в печінці та регулює метаболізм заліза в ентероцитах та вивільняє накопичене залізо з макрофагів ретикулоендотеліальної системи. Гепсидин підвищується після інфекції *H. pylori*, діючи як реагент гострої фази у відповідь на запалення, спричинене слизовою оболонкою шлунка, що призводить до патології, відомої як "анемія запалення". Попередні дослідження виявили, що рівень гепсидину в сироватці крові підвищується у пацієнтів, інфікованих *H. pylori* та ці рівні нормалізуються після ліквідації інфекції, що дозволяє залізу поглинатися ентероцитами та вивільнятися з макрофагів ретикулоендотеліальної системи для подальшого метаболізму.

Після ліквідації хелікобактерної інфекції гематологічні параметри та ферокінетика повертається до нормальних значень [16, 20].

Первинна імунна тромбоцитопенія (ПІТ)— це аутоімунне захворювання, яке має зв'язок з інфекцією *H. pylori*. Можлива патогенна роль *H. pylori* припускається багатьма дослідженнями, де виявлено, що успішна ерадикація інфекції *H. pylori* веде до підвищення кількості тромбоцитів у діапазоні від 26 до 100%. Патогенним зв'язком між інфекцією *H. pylori* та ПІТ може бути молекулярна мімікрія між поверхневими глікопротеїнами тромбоцитів та амінокислотними послідовностями факторів вірулентності *H. pylori*, зокрема ліпополісахариду *H. pylori* [30].

Є повідомлення про зв'язок ПІТ з хелікобактерною інфекцією, в якому зазначено про значне збільшення кількості тромбоцитів після ерадикації інфекції *H. pylori*, яке коливається від 32% до 100% в італійських дослідженнях та від 26% до 100% у загальній літературі [16].

З неврологічних проявів є інформація про вплив хелікобактерної інфекції на метаболізм вітаміну B12.

При хронічній інфекції *H. pylori* відбувається атрофія слизової оболонки шлунка та як наслідок, знижується всмоктування вітаміну B12. Відомо, що цей вітамін має значний вплив на функціонування нервової системи, оскільки

виявляє нейротрофічну та імуномодулюючу дію на нервову систему. Крім того, вітамін B12 є кофактором утворення мієліну. Гіповітаміноз B12 викликає патологічні зміни в білій і сірій речовині головного мозку, такі як сенсомоторна полінейропатія, підгостра комплексна дегенерація спинного мозку, когнітивні порушення та оптична нейропатія.

Небезпечним наслідком авітамінозу B12 може бути підвищення ризику ішемічного інсульту через підвищення рівня гомоцистеїну, в метаболізмі якого бере участь вітамін B12 [34].

Синдром Гійєна-Барре — це гостре аутоімунне захворювання, що характеризується прогресуючим паралічем кінцівок дистально-проксимального характеру (спочатку уражаються нижні кінцівки, а потім верхні кінцівки) [16].

Зв'язок між синдромом Гійєна-Барре та інфекцією *H. pylori* широко вивчається та нещодавній мета-аналіз підтвердив цей взаємозв'язок, дослідивши анти-*H. pylori* антитіла в сироватці крові та спинномозковій рідині. При аналізі, поширеність антитіл у пацієнтів із синдромом Гійєна-Барре була значно вищою порівняно з пацієнтами без синдрому [29].

При проведенні дослідження у 2013 році в проспективному когортному аналізі зв'язку інсульту та хелікобактерної інфекції повідомили про відсутність підвищення смертності, але й виявили, що пацієнти, інфіковані *H. pylori*, мали нижчу смертність, ніж загальна популяція. Також у недавньому метааналізі продемонстрували, що хронічна інфекція *H. pylori* та наявність CagA-позитивних штамів були статистично значущими факторами ризику ішемічного інсульту. Патогенний механізм, що лежить в основі, ще не відомий, але існує гіпотеза, що *H. pylori* збільшує експресію ряду медіаторів запалення та активує тромбоцити та фактори, що беруть участь у згортанні [16,30].

Хвороба Паркінсона (ХП) є другим найбільш поширеним прогресуючим нейродегенеративним розладом у світі та проявляється тремором, постуральною нестабільністю та брадикінезією [29].

У великому мета-аналізі було виявлено, що хвороба Паркінсона пов'язана з інфекцією *H. pylori*. Окрім того, *H. pylori* може знижувати біодоступність L-допи,

основного медикаменту для лікування хвороби Паркінсона, через пошкодження слизової оболонки дванадцятипалої кишки, де відбувається всмоктування L-допи. Ще один метааналіз Dardiotis продемонстрував вищу поширеність інфекції *H. pylori* у пацієнтів із хворобою Паркінсона. Було висунуто гіпотезу про низку патогенних механізмів для пояснення цього зв'язку. Є припущення, що індукована *H. pylori* продукція прозапальних цитокінів може спричинити порушення гематоенцефалічного бар'єру та сприяти загибелі дофамінергічних нейронів, що сприяє розвитку та загостренню хвороби Паркінсона. Також молекулярна мімікрія збудника *H. pylori* може спричинити утворення аутоантитіл проти дофамінергічних нейронів, або *H. pylori* може індукувати утворення шкідливих хімічних речовин у шлунку, які потім можуть передаватися через вагусний аксональний аферентний шлях і впливати на розташовані нейрони в стовбурі мозку [16, 30].

Хвороба Альцгеймера (ХА) — нейродегенеративне захворювання, що характеризується втратою нейронів у корі головного мозку та підкіркових областях. Наголошується на значному підвищенні ризику розвитку хвороби Альцгеймера в осіб, інфікованих *H. pylori*, також заявляючи, що усунення інфекції може полегшити симптоми хвороби.

Повідомлено про подібний ризик розвитку деменції після 20 років хелікобактерної інфекції порівняно з неінфікованими особами [34].

Серед метаболічних захворювань є дані про розвиток цукрового діабету (ЦД) 1 або 2 типу серед *H. pylori*-інфікованих пацієнтів. В одному мета-аналізі дійшли до висновку, що пацієнти, які були серопозитивними щодо *H. pylori* були в 2,7 рази більш схильні до ризику розвитку ЦД, ніж серонегативні пацієнти [32].

У китайському дослідженні продемонстрували, наскільки високі рівні глікованого гемоглобіну (HbA1c) були значно пов'язані з інфекцією *H. pylori* у пацієнтів віком > 65 років. Також було продемонстровано, що ліквідація інфекції *H. pylori* у пацієнтів із ЦД 1 типу може бути пов'язана з кращим контролем глікемії шляхом оцінки HbA1c. Натомість, у 141 пацієнта з ЦД 2 типу інші дослідники не продемонстрували суттєвих відмінностей ні в рівнях глюкози в

крові, ні в значеннях HbA1c у пацієнтів з інфекцією *H. pylori* порівняно з контрольною групою [16].

Позитивний зв'язок між інфекцією *H. pylori* та ЦД було виявлено в метааналізі, який включав 39 досліджень. Крім того, інфекція *H. pylori* не тільки підвищує ризик розвитку ЦД, але й порушує задовільний контроль рівня глікемії у хворих на ЦД. Мета-аналіз, який включав 35 досліджень, показав, що рівні глікованого гемоглобіну А були значно вищими у *H. pylori*-позитивних пацієнтів порівняно з *H. pylori*-негативними пацієнтами.

Механізм, який може пояснити зв'язок, полягає у можливості *H. pylori* збільшувати виробництва цитокінів, що призводить до фосфорилювання залишків серину з субстрату рецептора інсуліну, зв'язок якого з рецепторами інсуліну стає недостатнім [29].

Також, повідомляється, що *H. pylori* інфекція пов'язана з протеїнурією у пацієнтів з ЦД. Ерадикація хелікобактерної інфекції може бути важливою стратегією для захисту функції нирок у пацієнтів з діабетом [35].

2.1. Метаболічний синдром, визначення, фактори ризику, патогенез, клінічні ознаки

Метаболічний синдром (МС) це сукупність метаболічних розладів, які включають гіпертензію, ожиріння, інсулінорезистентність та атерогенну дисліпідемію, які можуть призвести до розвитку діабету та атеросклеротичних і неатеросклеротичних серцево-судинних захворювань.

МС також часто називають «синдром резистентності до інсуліну», «синдром Х», «гіпертригліцеридемічна талія» та «смертельний квартет» [36].

За оцінками, 20–25% дорослих у всьому світі мають МС. Найбільше зростання МС можна спостерігати серед міського населення країн, що розвиваються. Тим не менш, МС зростає серед дорослих Сполучених Штатів Америки причому показники зросли з 32,5% у 2011 році до 37% у 2016 році. Крім того, у 12–26% дорослих у європейських країнах діагностовано МС [37].

За даними Центру контролю та профілактики захворювань США, з 2011 по 2014 рік понад третина дорослих і близько 17% молоді в США страждали

ожирінням. За даними ВООЗ, з 1975 року ожиріння в усьому світі зросло майже втричі [38].

Існує інформація, що протягом 1988–2010 рр. середній індекс маси тіла (ІМТ) у США збільшувався на 0,37% на рік як у чоловіків, так і у жінок, а окружність талії збільшувалася на 0,37 і 0,27% на рік у жінок та чоловіків відповідно. Також за даними центру контролю та профілактики хвороб США, опублікованими у 2017 році, близько 30,2 мільйона дорослих у віці 18 років і старше, або 12,2% дорослих у США, мали ЦД 2 типу.

Захворюваність на ЦД 2-го типу зросла з віком і досягла 25,2% серед людей похилого віку в США (65 років і старше). Поширеність переддіабету або МС була приблизно втричі більшою [39].

З 1980 року поширеність дитячого ожиріння зросла більш ніж удвічі, і 6–39% дітей і підлітків з ожирінням вже мають МС [40].

Фактори ризику МС включають підвищений артеріальний тиск, високий рівень глюкози в крові натще, великий обхват талії, підвищення тригліцеридів (ТГ) у крові та зниження рівня ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) у крові. Усі фактори ризику МС пов'язані із захворюваннями серця, діабетом, інсультом та іншими проблемами зі здоров'ям [37].

Важливо розуміти механізм дії інсуліну та його сигнальні каскади. У нормальній ситуації, підвищення рівня глюкози в крові під час прийому їжі стимулює вивільнення інсуліну з β -клітин підшлункової залози. Інсулін стимулює перехід глюкози з кровотоку в клітини для гліколізу або зберігається у вигляді глікогену в печінці, м'язах або жировій тканині. Це призводить до пригнічення глюконеогенезу в печінці [38].

Інсулінорезистентність у жировій тканині порушує опосередковане інсуліном інгібування ліполізу, що призводить до збільшення циркулюючих вільних жирних кислот (ВЖК), які додатково пригнічують антиліполітичний ефект інсуліну [36].

Крім того, високі концентрації ВЖК збільшують синтез ефірів холестерину та тригліцеридів, а згодом та синтез ліпопротеїдів дуже низької щільності

(ЛПДНЩ). Вони, у свою чергу, активують білок-переносник ефіру холестерину який сприяє перенесенню тригліцеридів від ЛПДНЩ до ЛПВЩ, збільшуючи кліренс ЛПВЩ і знижуючи його концентрацію. Крім того, багатий на тригліцериди ЛПНЩ, що утворюється після обміну на ефір холестерину ЛПНГ, гідролізується ліпопротеїном або печінковою ліпазою, що призводить до збіднених холестерином малих щільних частинок ЛПНЩ. Усі ці наведені зміни в концентраціях ліпопротеїнів є ознакою атерогенної дисліпідемії, спричиненої інсулінорезистентністю при МС [41].

ВЖК пригнічують активацію протеїнкінази в м'язах, що призводить до зниження поглинання глюкози. Вони посилюють активацію протеїнкінази в печінці, що сприяє глюконеогенезу та ліпогенезу. Кінцевим ефектом є створення гіперінсулінемічного стану для підтримки нормального рівня глюкози. ВЖК також є токсичними для бета-клітин підшлункової залози та призводять до пошкодження підшлункової залози та зниження секреції інсуліну.

Інсулінорезистентність також сприяє розвитку артеріальної гіпертензії через втрату вазодилататорного ефекту інсуліну та вазоконстрикції, викликаной ВЖК та спричиняє збільшення в'язкості сироватки, індукцію протромботичного стану та вивільнення прозапальних цитокінів із жирової тканини, що додатково підвищує ризик серцево-судинних захворювань [36].

Адиipoцити (жирові клітини) поділяються на білі адиipoцити, бурі адиipoцити та бежеві адиipoцити. Коричневі та бежеві адиipoцити морфологічно та функціонально відрізняються від білих адиipoцитів. Ці клітини мають більше мітохондрій у цитоплазмі, збагачених більшою кількістю роз'єднувального білка 1 (UCP1) і здатні на більший термогенез [39].

Окрім терморегуляторої та накопичувальної функцій жирової тканини, нещодавно відкрита ендокринна функція жирової тканини, що дає розуміння механізму розвитку МС. Різні вивільнені адипокіни включають гормони (наприклад, лептин, адипонектин), пептиди (наприклад, ангіотензиноген), запальні цитокіни (наприклад, інтерлейкін (IL)-6, фактор некрозу пухлини α (TNF α)), усі вони відіграють важливу роль у патофізіології резистентності до

інсуліну при МС. Серед цих гормонів було показано, що рівень лептину прямо пропорційний ожирінню та рівням жиру в організмі.

Функція лептину це пригнічення споживання їжі та стимуляція витрат енергії, а також контроль гомеостаз глюкози та чутливості до інсуліну. Через неспроможність високих рівнів лептину виправити метаболічний дисбаланс, який спостерігається при ожирінні виник термін «резистентність до лептину», при якій тканини не чутливі до лептину.

Адипонектин, на відміну від лептину має антиатерогенний, протизапальний та антидіабетичний ефекти. Декілька досліджень показали зниження рівня адипонектину у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, ЦД та артеріальною гіпертонією порівняно з контрольною групою, таким чином надавши адипонектину захисну роль проти розвитку та прогресування резистентності до інсуліну [39, 42].

Мітохондрії є місцем більшої частини виробництва енергії в еукаріотичних клітинах і мають власну кільцеву ДНК та рибосоми. Окрім генерування енергії, мітохондрії також відіграють важливу роль у багатьох клітинних завданнях, таких як запрограмована апоптозом клітинна смерть, клітинна проліферація, регуляція клітинного окисно-відновного стану, а також синтез гему та стероїдів. Якщо мітохондріальна функція виходить з ладу, загальна функція клітини погіршується, що згодом призведе до загибелі клітини, пошкодження органів і, в гіршому випадку, до відмови органів. Були обговорення про роль мітохондріальної дисфункції в розвитку МС. Хоча кілька досліджень чітко продемонстрували мітохондріальне порушення резистентності до інсуліну, інші дослідження не змогли цього зробити. Також описується підвищення функції мітохондрій як компенсаторний механізм. Існує теорія про те, як може виникнути мітохондріальна дисфункція при інсулінорезистентності, яка полягає у впливі навколишнього середовища. Багато пестицидів і гербіцидів, які потрапляють до організму з їжею, мають шкідливий вплив на мітохондрії [42].

Стрес ендоплазматичного ретикулуму є ще одним важливим фактором у патогенезі МС. В експерименті на мишах було виявлено, що рівень стресу

ендоплазматичного ретикулуму викликаний дієтою з високим вмістом жиру, залежить від активності ферменту 1 альфа (IRE1alpha), який вимагає інозитол. Дефіцит IRE1alpha запобігав ожирінню, резистентності до інсуліну та стеатозу печінки [39].

Хронічне запалення низького ступеня присутнє при ожирінні, ЦД2, серцево-судинних захворюваннях та інших хронічних захворюваннях, пов'язаних з МС. Загальновідомо, що імунні клітини відіграють важливу роль у цьому патогенезі.

Метаболічні порушення призводять до активації імунної системи та окремих її клітин у таких тканинах, як жирова тканина, печінка, тощо. Відбувається підвищення запальних маркерів плазми, таких як TNF α , IL-6, IL-1b. Останнім часом велику увагу приділяють саме макрофагом через ймовірну роль у локальному та системному хронічному запаленні [39, 42].

Останніми роками макрофаги жирової тканини все частіше вивчаються, і було показано, що вони є ключовим фактором запалення жирової тканини та системного запалення. Жир служить не тільки для зберігання жиру, але також є потужним аутокринним і ендокринним органом. За деяких умов, таких як накопичення жиру, жирові клітини виділяють не лише адипокіни, але й цитокіни, такі як TNF α та MCP1 тощо. Ці сигнали приваблюють моноцити в кровообігу та залучають їх до місцевої жирової тканини. Тут моноцити диференціюються в макрофаги, проникаючи в жирову тканину [39].

Викликає МС збільшення споживання калорій, непропорційного метаболічним потребам організму. Модифікація способу життя та зменшення ваги є ключовими етапами лікування МС. Метою зниження ваги є втрата вихідної маси тіла на 7–10% протягом 6–12 місяців, а також зменшення споживання калорій на 500–1000 калорій на день. Харчування має складатися з продуктів з низьким рівнем насичених жирів, трансжирів, холестерину, натрію та простих цукрів. Дієти з високим або дуже низьким вмістом жиру посилюють атерогенну дисліпідемію, тому зазвичай рекомендується 25–35% щоденного споживання калорій у вигляді жиру [36].

2.2. Зв'язок МС та інфекції *H. pylori*

Тривале хронічне запалення та імунна дисфункція у пацієнтів з МС є потенційними факторами сприйнятливості до хелікобактерної інфекції [35].

Було досліджено зв'язок *H. pylori* та МС. Пацієнти були розділені за віком. Серед чоловіків і жінок поширеність інфекції *H. pylori* зростала з віком і досягла піку у віковій групі 50-59 років, натомість у осіб після 60 років поширеність була нижча. Поширеність інфекції *H. pylori* у чоловіків була значно вищою, ніж у жінок, за винятком вікової групи 40-49 років. Щодо поширеності МС у чоловіків, було продемонстровано пік поширеності у віковій групі 50-59 років, зі схожим зниженням після 60 років. Натомість у жінок МС продовжував збільшуватися з віком [43].

Важливість впливу *H. pylori* спостерігалася у жінок похилого віку, що узгоджувалося з попереднім дослідженням, у якому повідомлялося, що інфекція *H. pylori* була предиктором МС у літніх пацієнтів.

Хоча в цьому дослідженні *H. pylori* інфекція була значною мірою пов'язана з МС, було помічено, що *H. pylori* інфекція сама по собі була предиктором МС, незалежно від статі та віку. Через більшу частоту гіперліпідемії, гіперглікемії або гіпертензії серед осіб старше 50 років інфекція *H. pylori* має більший вплив на цю популяцію [44].

Також було досліджено поширеність компонентів МС при різному статусі *H. pylori*. Результати показали, що у чоловіків в *H. pylori*-позитивній групі поширеність різних компонентів МС була значно вищою, ніж у негативній групі. Однак у жінок поширеність надмірної окружності талії, надмірної ваги та дисліпідемії була вищою в *H. pylori*-позитивній групі, ніж у негативній групі [43].

Було виявлено, що поширеність ожиріння позитивно корелює з *H. pylori* інфекцією. Ризик інфікування НР у пацієнтів з ожирінням на 46% вищий, ніж у пацієнтів без ожиріння. Крім того, пацієнти з *H. pylori* інфекцією більш схильні до розвитку ожиріння, ніж неінфіковані пацієнти. Одне дослідження продемонструвало, що *H. pylori* інфекція позитивно корелює з високим рівнем ІМТ, а також інфекція негативно корелює зі зниженням ІМТ у пацієнтів з

ожирінням [35].

Також було виявлено, що інфекція *H. pylori* призводить до зменшення набору ваги у дітей. Це суперечить висновкам деяким дослідженням, де *H. pylori* асоціювали з ожирінням, одним із компонентів МС у дорослих. Однак повідомлялося, що ерадикація *H. pylori* покращує стан харчування та збільшення ваги у дітей. Причини цих відмінностей у *H. pylori* та масі тіла між дітьми та дорослими незрозумілі [40].

Інфекція *H. pylori* та НАЖХП, пов'язана з МС, сприяє виникненню артеріальної гіпертензії через індукцію інсулінорезистентності.

При інсулінорезистентності відбувається надлишок вільних жирних кислот, що вивільняються жировою тканиною, стимулює ектопічні жирові відкладення, включаючи периваскулярний жир і жир ниркових синусів, тим самим збільшуючи ризик артеріальної гіпертензії.

Проводили дослідження даних 7394 японських пацієнтів та припустили, що існує значуща та незалежна кореляція між позитивним рівнем сироваткових антитіл *H. pylori* та МС. У міжнародному багатоцентровому дослідженні, в якому взяли участь 15 195 корейських пацієнтів було виявлено, що інфекція *H. pylori* відіграє незалежну роль у розвитку МС у корейців віком до 65 років. Натомість в Японії досліджували 1044 пацієнтів та не виявили суттєвого зв'язку між *H. pylori*-серопозитивним статусом і ризиком МС [43].

В дослідженні, зразки фекальної мікробіоти пацієнти з МС та НАЖХП мали зниження насиченості та різноманітності кишкової мікробіоти, особливо збільшення *Bacteroides* і зменшення *Prevotella*, які тісно пов'язані з продукуванням коротколанцюгових жирних кислот, що в подальшому може сприяти виникненню артеріальної гіпертензії [21].

Дисліпідемія є одним з компонентів МС, а також має зв'язок з хелікобактерною інфекцією. Було виявлено, що рівень захворюваності на гіперхолестеринемію, гіпертригліцеридемію, високий рівень ЛПНЩ і низький рівень ЛПВЩ у пацієнтів з *H. pylori* інфекцією становив 73,21%, 68,75%, 77,04% і 69,72% відповідно та був значно вищим, ніж у пацієнтів без НР-інфекції 26,79%,

31,25%, 22,96% і 30,28% відповідно.

В іншому дослідженні було продемонстровано, що поширеність дисліпідемії у пацієнтів з *H.pylori* інфекцією досягає 71,8%. Середні рівні тригліцеридів, холестерину і ЛПНЩ у пацієнтів з *H.pylori* інфекцією 93, 143 і 108 мг/дл відповідно були значно вищими, ніж у пацієнтів без інфекції 83, 125 і 95 мг/дл відповідно [35].

Було проведене дослідження в Ефіопії, де брало участь 228 учасників. З них, 114 були *H. pylori* позитивними, а 114 були *H. pylori* негативними. За статтю учасники були поділені порівну. Діапазон віку був від 18 років до 63 років із середнім віком 31 років. Загальна поширеність МС серед учасників становила 23,2%. Також було виявлено статистично значущий зв'язок між МС та рівнем глюкози в крові натще. Крім того, спостерігалася статистично значуща різниця в середніх рівнях холестерину, ЛПНЩ, ТГ в сироватці крові, рівні систолічного артеріального тиску між *H.pylori*-позитивних і *H. pylori*-негативних учасників [45].

В Ірані провели дослідження за участі 211 пацієнтів, де 139 пацієнтів (65,9%) були хелікобактер-позитивними та 72 пацієнти (34,1%) були хелікобактер-негативними. Вік, стать і тривалість ЦД істотно не відрізнялися в обох групах. ІМТ був значно нижчим у серопозитивних жінок ($29,05 \pm 5,26$ проти $31,45 \pm 4,8$). Рівні артеріального тиску та ТГ не відрізнялися статистично у пацієнтів хелікобактер-позитивних та хелікобактер-негативних пацієнтів, але серопозитивні пацієнти мали нижчий рівень ЛПВЩ. Поширеність МС серед серопозитивних та серонегативних пацієнтів становила 76,6% проти 69,8% [46]

Натомість подібне дослідження, яке проводили в Бангладеші, дало протилежні результати. Брало участь 767 пацієнти, середній вік становив $40,35 \pm 15,56$, жінок було більше (~64%). Анти-*H. pylori* антитіла були виявлені у 418 пацієнтів з 767 (54,5%). Не було виявлено асоціації серологічного статусу *H. pylori* з МС та ЦД. Також *H. pylori* серопозитивні пацієнти мали нижчий систолічний артеріальний тиск та рівень ЛПНЩ порівняно з серонегативними. Також про зв'язок *H.pylori* та НАЖХП був суперечливий [47].

3.1. Функції вітаміну D

Основною та найбільш вивченою функцією вітаміну D є регуляція обміну кальцію та фосфору, які необхідні для формування кісток [48].

Вітамін D є одною із незамінних органічних сполук в організмі людини, основною функцією якого є забезпечення кальцієвого гомеостазу та мінералізації кісткової тканини.

Крім того, достатній рівень 25-гідроксивітаміну D є необхідним для нормальної функції макрофагів і адекватного виробництва моноцитами кателіцидину, антимікробного пептиду з протівірусною дією. Активна участь вітаміну D в імунних процесах була підтверджена численними дослідженнями, які успішно довели, що існує зв'язок між дефіцитом або недостатністю вітаміну D і захворюваністю різними інфекціями [28].

Вітамін D також має імуномодулюючий ефект, який проявляється шляхом індукції виробництва антимікробних пептидів та модуляції цитокінової відповіді [49].

Дефіцит вітаміну D може збільшити частоту розладів імунної системи та може бути фактором ризику прогресування інфекційного захворювання. Потенційним патогенним механізмом, який пояснює зв'язок між рівнем вітаміну D і рівнем ефективності ерадикації, є порушення сигналу вітаміну D, що може призвести до неадекватної імунної відповіді. Одне дослідження *in vitro* показало селективний антибактеріальний ефект продукту розпаду вітаміну D3 (VDP1) проти *H. pylori*. Також відомо, що вітамін D регулює експресію антимікробного пептиду кателіцидину, який є бактеріотоксичним. Інший антимікробний пептид β -дефензин, який секретується в слизовій оболонці шлунка після інфікування *H. pylori*, становить імунний захист проти цього бактеріального збудника на поверхні слизової оболонки. При дефіциті вітаміну D макрофаг не в змозі виробляти достатню кількість 1,25-OHD для активації виробництва кателіцидину та β -дефензину, що унеможлиблює знищення *H. pylori* [50].

Оскільки вітамін D також відомий своїми протипухлинними та

антиоксидантними властивостями, кілька досліджень вивчали його зв'язок із прогресуванням раку. Доведено, що він бере участь у регуляції клітинного циклу, клітинній проліферації, апоптозі та ангіогенезі. Зростає кількість доказів того, що дефіцит вітаміну D пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку аденокарциноми шлунка [51].

3.2. Зв'язок вітаміну D та інфекції H. pylori, роль дефіциту вітаміну D у розвитку хелікобактерної інфекції

Простежується взаємозв'язок між інфекцією H. pylori та різними вітамінами, особливо з вітаміном D. Деякі дослідження показали, що інфекції H. pylori знижують рівень вітаміну D в сироватці, а інші дослідження показали, що після ерадикації H. pylori рівень вітаміну в сироватці крові підвищується.

В одному дослідженні було припущено причинно-наслідковий зв'язок між вітаміном D та H. pylori, де за допомогою регресійної моделі визначали, що 5000–6000 із 100 000 випадків інфекції H. pylori можна було запобігти збільшенням рівня вітаміну D в сироватці крові з 15 до 30 нг/мл [52].

У H. pylori-позитивних пацієнтів спостерігався нижчий рівень вітаміну B12, вітаміну C та вітаміну D у сироватці крові ніж у H. pylori-негативних пацієнтів. [53].

Було проведене багатоцентрове дослідження в Бахреїні, де виявили, що учасники, інфіковані H. pylori, мали значно нижчий рівень вітаміну D у сироватці крові порівняно з неінфікованими пацієнтами.

Нещодавнє дослідження, проведене в Туреччині також зазначило, що дефіцит вітаміну D пов'язаний зі збільшенням шансів інфікування H. pylori майже в 3 рази [49].

Також проводили одне дослідження, де визначали рівень вітаміну D у сироватці крові, що був значно нижчим у групі H. pylori інфікованих, ніж у групі не інфікованих H. pylori. Використовуючи граничне значення 20 нг/мл, рівень інфекції H. pylori був значно вищим у групі з дефіцитом вітаміну D (< 20 нг/мл), ніж у групі без дефіциту вітаміну D (≥ 20 нг/мл) (66,5 % проти 51,0%) [54].

При проведенні ще одного дослідження було підтверджено, що рівень

вітаміну D у сироватці крові був значно вищим в пацієнтів, які пройшли успішну терапію *H. pylori* ($31,01 \pm 7,8$ нг/мл), порівняно з тими, у кого лікування було невдалим ($18,9 \pm 5,6$ нг/мл) [55].

При проведенні масштабного дослідження, яке тривало 10 років, де брало участь більше 150 000 пацієнтів, які пройшли тестування на *H. pylori*: у 18% було визначено рівень вітаміну D в сироватці крові та ймовірність позитивного тесту на *H. pylori* була на 31% вищою серед пацієнтів із рівнем вітаміну D <20 нг/мл порівняно з пацієнтами з рівнем ≥ 20 нг/мл [52].

Також досліджувався зв'язок між вітаміном D та *H. pylori* у дітей та підлітків. Результати показали, що діти з антитілами до *H. pylori* в 2 рази частіше страждають від дефіциту вітаміну D порівняно з дітьми, які мали негативні антитіла до *H. pylori*, тобто не були ніколи інфіковані *H. pylori* [56].

У ретроспективному дослідженні було припущено, що дефіцит вітаміну D можна вважати фактором ризику, пов'язаним з неуспішною ерадикацією *H. pylori*. Було продемонстровано, що пацієнти з ЦД мають низький рівень вітаміну D. У цьому дослідженні концентрація вітаміну D мала відмінності між 160 пацієнтами з інфекцією *H. pylori* з ЦД 2 типу та пацієнтами з нормальним ІМТ без ЦД 2 типу. Подальший аналіз зазначив, що вища концентрація вітаміну D була пов'язана з вищими показниками ерадикації *H. pylori*, і продемонстрував, що вітамін D також може відігравати важливу роль у процесі ерадикації *H. pylori* у пацієнтів із ЦД 2 типу [50].

Існує схема додавання вітаміну D3 у поєднанні з класичними схемами ерадикації: доповнення до класичної схеми, що складається з інгібітора протонної помпи (ІПП), амоксициліну та кларитроміцину.

Ще одне дослідження підтвердило, що пацієнти, які мали рівень вітаміну D у сироватці крові нижче 10 нг/мл мали неуспішну спробу ерадикації у 80% випадків.

Цей поріг у 10 нг/мл може представляти найнижчий необхідний рівень вітаміну D у сироватці крові для успішної ерадикації *H. pylori* [28].

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика хворих

В основі магістерської роботи лежать ретроспективний аналіз 100 амбулаторних карток хворих, які були оглянуті гастроентерологом в МДЦ Волошка та 42 історій хвороби на виразкову хворобу (ВХ), які знаходились на стаціонарному лікуванні в гастроентерологічному відділенні ОКНП ЛШМД м. Чернівці в 2021-2024 роках. Контрольні дослідження виконані в групі практично здорових осіб ($n=32$), у яких на момент обстеження не було ніяких гострих чи хронічних захворювань, скарг та патологічних змін при фізикальному обстеженні, показники лабораторних та інструментальних методів обстеження були в межах норми та не спостерігалось алергічних проявів.

Усі обстежені хворі, окрім виразкової хвороби та метаболічного синдрому, не мали супутніх патологій з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), які могли би повпливати на результати обстеження.

Дизайн дослідження включав 3 етапи: I етап – ретроспективний аналіз 142 медичних карт стаціонарних хворих на виразкову хворобу на предмет коморбідності з метаболічним синдромом, визначення частоти їх виникнення; II етап – скринінг 142 пацієнтів на рівень вітаміну Д залежно від наявності або відсутності *Helicobacter pylori*. III етап – спостереження за пацієнтами протягом 30 днів після лікування.

Усі дослідження були виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», що були затверджені Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), принципів належної клінічної практики – ICH GCP (від 1996 р.), конвенцією ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), Міжнародним керівництвом щодо етики для біомедичних досліджень за участі людей в якості досліджуваних Ради міжнародних організацій медичних наук (Council for International Organization of Medical Sciences – CIOMS; наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р., Закону України «Про лікарські засоби»

та Наказу МОЗ України від 23.09.2009 №690 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики» та змін до нього № 523 від 12.07.2012 р., № 304 від 06.05.2014, № 966 від 18.12.2014, № 639 від 01.10.2015.

Діагноз ВХ був верифікований на підставі скарг, даних об'єктивних клінічних досліджень, інструментальних та лабораторних методів дослідження, згідно Наказу МОЗ України від 13.06.2005 № 271 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія», Наказу МОЗ України від 25.08. 2022 № 1514 «Пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки у дорослих і дітей» із урахуванням рекомендацій Кіотського консенсусу (2015), а також Маастрихт VI/Флорентійського консенсусу (2021).

Наявність інфікування НР встановлювали на основі результатів фекального тесту на антиген НР шляхом проведення полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) (США), позитивного уреазного-тесту з біоптатами слизової оболонки шлунка або ДПК, отриманими під час езофагогастродуоденофіброскопічного дослідження пацієнтів апаратом Olympus.

Метаболічний синдром діагностувався згідно з Настановою МОЗ 00498, де зазначено, що діагноз метаболічний синдром ставиться за наявності мінімум трьох з наступних п'яти критеріїв:

- збільшення окружності талії відносно референтних значень відповідно до країни та етнічної приналежності. За різними визначеннями існують два показники допустимого діапазону окружності талії для жінок та чоловіків європеїдної раси:
 - чоловіки 94 см, жінки 80 см
 - чоловіки 102 см, жінки 88 см.
- рівень тригліцеридів $\geq 1,70$ ммоль/л або специфічне лікування цього порушення ліпідного обміну;

- рівень ЛПВЩ $<1,0$ ммоль/л у чоловіків чи $<1,3$ ммоль/л у жінок або специфічне лікування цього порушення ліпідного обміну;
- артеріальний тиск $\geq 130/\geq 85$ мм рт.ст. або специфічне лікування при гіпертензії;
- рівень глюкози натще $\geq 5,6$ ммоль/л або специфічне лікування, що впливає на рівень глюкози натще.

Критерії включення в дослідження: амбулаторні та стаціонарні пацієнти; вік від 18 до 65 років; діагноз виразкова хвороба, метаболічний синдром, пацієнтам показана противиразкова терапія, застосування ерадикаційної терапії НР, підписана форма інформованої згоди пацієнта

Критерії виключення з дослідження: вірусний гепатит В, С, Д, венерологічні захворювання, ВІЛ/СНІД, автоімунні захворювання, токсичні ураження печінки; цироз печінки; наявність супутніх хронічних захворювань у стадії декомпенсації або у фазі загострення; онкологічні, пульмонологічні, ревматологічні, неврологічні, психічні захворювання; гострий інфаркт міокарда; серцева недостатність II-III функціонального класу; вагітність, лактація.

Обстежено 142 хворих, з яких чоловіки склали 90 пацієнтів (63,38%), а жінки склали 52 пацієнта (36,62%). Співвідношення чоловіків і жінок склало 1:0,58.

Серед обстежених хворих на ВХ було: зрілого віку – 101 чол. (71,1%), пацієнтів похилого віку – 41 (28,9%). У практично здорових осіб віковий розподіл був наступний: зрілого віку – 19 чол. (59,3%), пацієнтів похилого віку – 13 (40,7%) (таб 2.1.), (мал.2.1).

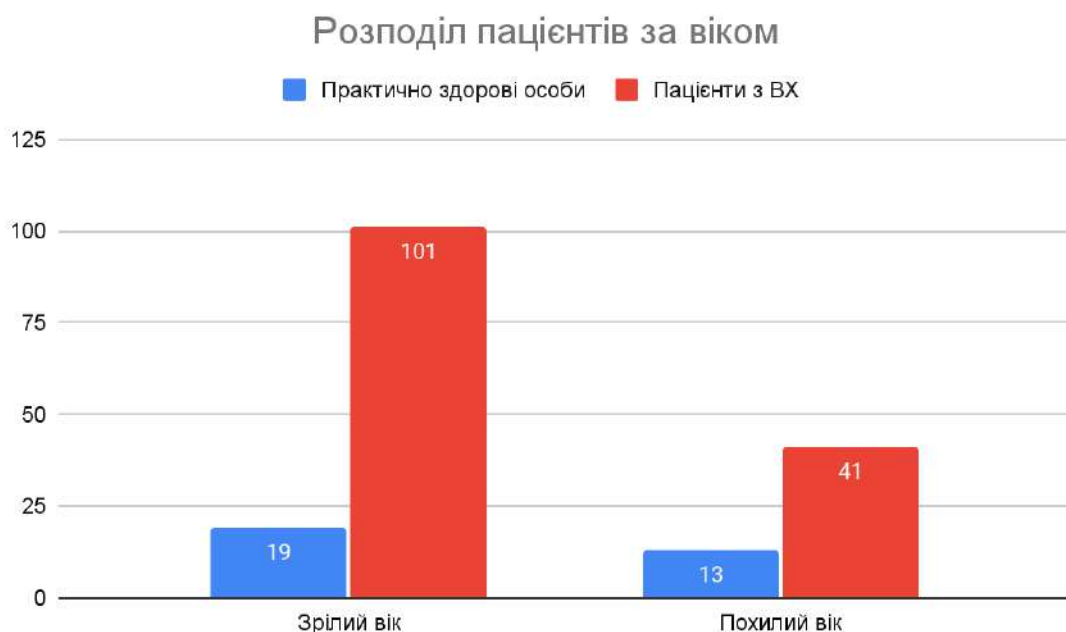
Таблиця 2.1

Розподіл хворих на ВХ та практично здорових осіб в залежності від віку

Вікові групи	Практично здорові особи (n=32)	Пацієнти з ВХ (n=142)
Зрілий вік	19 (59,3%)	101 (71,1%)
Похилий вік	13 (40,7%)	41 (28,9%)

Всього	32 (100%)	142(100%)
--------	-----------	-----------

Малюнок 2.1



Вік хворих коливався від 18 до 65 років. Середній вік складав 48 ± 20 років.

Таблиця 2.2.

Розподіл хворих на ВХ за віком та статтю

Кількість хворих на ВХ:	Всього		І група (контрольна - пацієнти без МС)		ІІ група (основна - пацієнти з МС)	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
	142	100	38	100	104	100
Стать:						
Чоловіки	90	63,38	26	68,42	62	59,61
Жінки	52	36,62	12	31,58	42	40,39
Вік хворих:						
Зрілий	101	71,1	32	84,21	85	81,73
Похилий	42	28,9	6	15,79	19	18,27

Середня тривалість захворювання складала $7,2 \pm 1,3$ роки.

У переважної більшості хворих – 62,5% - спостерігалось загострення ВХ, у 37,5% ВХ було виявлено вперше (таб 2.3.), (мал. 2.2.).

Таблиця 2.3.

Розподіл хворих на ВХ в залежності від тривалості захворювання

Кількість хворих	Тривалість анамнезу					
	Вперше виявл.	1-5 р.	5-10 р.	10-15 р.	15-20 р.	> 20 р.
абс. ч.	53	48	26	10	5	-
%	37,5	33,7	18,26	7,02	3,62	-

Малюнок 2.2.



Серед обстежених у 12 хворих діагностовано виразку шлунка, у 123 – виразку цибулини ДПК, у 7 хворих зустрічалось одночасно дві виразки (множинні виразки): у 2 пацієнтів - в шлунку та ДПК, у 5 пацієнтів - множинні виразки в цибулині дванадцятипалої кишки.

Розміри виразки були такими: 0,1–0,3 см – у 10 чол. (7,04%), 0,4–0,5 см – у 47 чол. (33,10%), 0,6–0,8 см – у 71 чол. (50,00%), 0,9–1,0 см – у 4 чол. (2,82%), більше 1,0 см – у 10 чол. (7,04%) (табл. 2.4).

Таблиця 2.4.

Розподіл хворих в залежності від діаметру виразки

Кількість хворих	Діаметр виразки				
	0-0,3 см	0,4-0,5 см	0,6-0,8 см	0,9-1,1 см	> 1,1 см
абс. ч.	10	47	71	4	10
%	7,04	33,1	50,0	2,82	7, 04

Характеристика основних скарг та об'єктивних даних наведена в таблиці 2.5.

Таблиця 2.5.

Загальна характеристика основних скарг хворих

№ п/п	Клінічні ознаки	Кількість хворих	
		абс. ч.	%
	Всього хворих	142	100%
1.	Больовий синдром	142	100
2.	Диспептичний синдром		
	Відрижка	53	37,3
	Печія	103	72,5
	Сухість в роті	19	13,4
	Нудота	27	19,0
	Блювота	21	14,8
	Пронос	7	4,9
	Закреп	117	82,4
3.	Нервово-психічний синдром	116	81,7
4.	Астенічний синдром	88	62,0
5.	Астено-вегетативний синдром	96	67,6

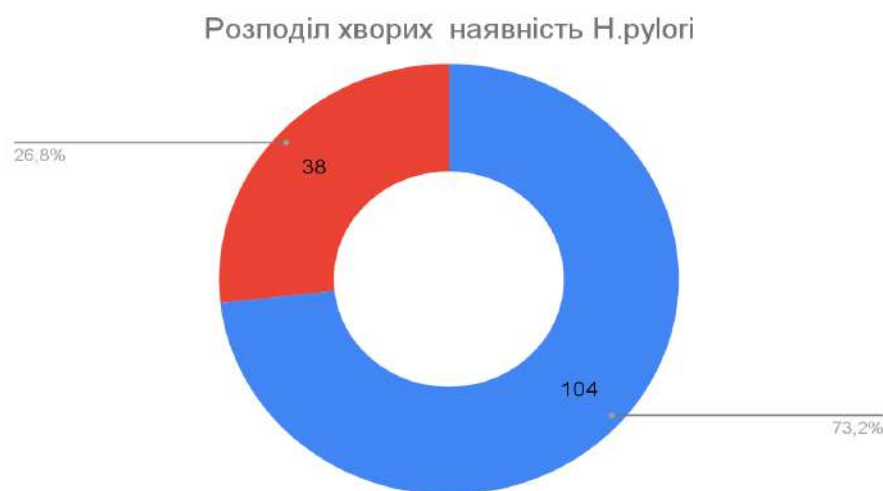
При характеристиці основних скарг необхідно відмітити, що до основних належить больовий синдром (болі локалізувались в епігастрії та пілородуоденальній зоні) у 142 хворих (100%). З диспептичних розладів

найчастіше спостерігались закреп (117 хворих, 82,4%) та печія (103 хворих, 72,5%), найрідше спостерігалися пронос (7 хворих, 4,9%) та сухість в роті (19 хворих, 13,4%). Також цікаво, що нервово-психічний синдром був виявлений у 81,7% хворих, що може свідчити про негативний вплив захворювань ШКТ на психічне здоров'я.

Локальна болючість при пальпації в епігастрії та пілородуоденальній ділянці була виявлена у 100% хворих. Позитивні симптоми Менделя, Образцова I, II були присутні у всіх обстежених хворих.

При проведенні досліджень на наявність контамінації *H.pylori* було визначено, що у 104 пацієнтів (73,2%) була контамінація *H.pylori* (на основі результатів фекального тесту на антиген *H.pylori*, шляхом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР)), у 38 хворих (26,8%) не було виявлено інфікування *H.pylori* (мал 2.3.).

Малюнок 2.3.



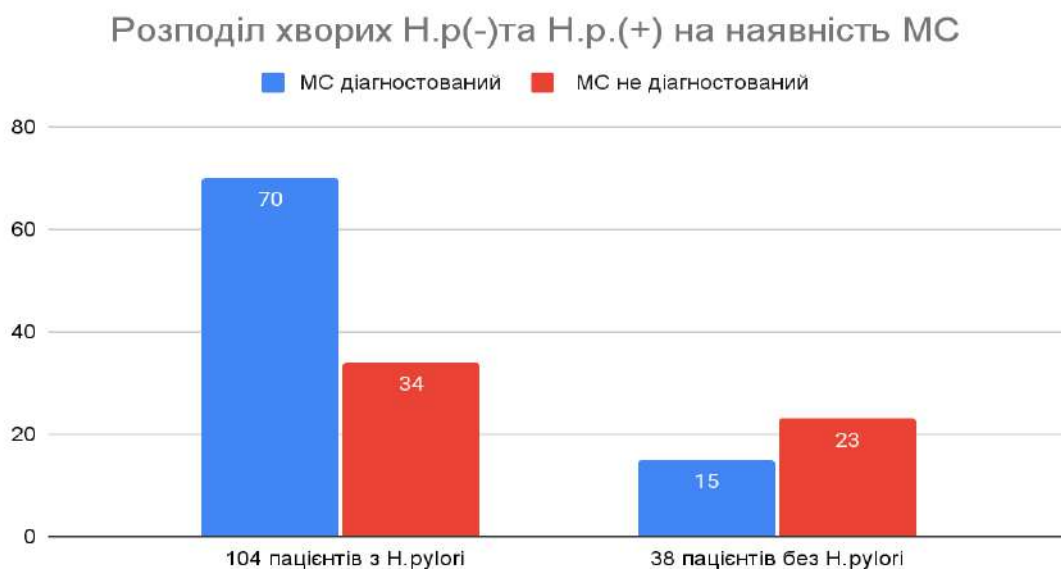
Причиною госпіталізації або звернення до гастроентеролога в 142 випадках (100%) було загострення захворювання. Аналізуючи дані анамнезу було встановлено, що більшість пацієнтів пов'язувала виникнення ураження шлунку з нерегулярним харчуванням – 80 хворих (56,3 %), з вживанням великої кількості смаженої, копченої та гострої їжі – 105 хворих (74 %), із зловживанням кавою та алкоголем – 97 хворих (68,3%); обтяжену спадковість мали 50 хворих (35,2%), вживанням медикаментів (НПЗП) – 61 пацієнт (42,9 %). Окрім цього

51,8% пацієнтів вказує як причину появи (загострення) захворювання часті психоемоційні перевантаження.

Неправильне харчування, вживання жирної, смаженої їжі, часте вживання кави, алкоголю, окрім провокування уражень слизової оболонки органів ШКТ також сприяють виникненню МС.

Наступним етапом ми визначали поширеність МС серед пацієнтів з ВХ інфікованих *H.pylori* та неінфікованих. Отже, серед 104 пацієнтів з підтвердженим *H.pylori* статусом захворювання, у 70 пацієнтів (67,3%) був діагностований МС згідно з вищезгаданими критеріями, у 34 пацієнтів (32,7%) не визначалось жодного критерію МС або було менше 2 критеріїв. Щодо 38 пацієнтів з *H.pylori*-негативним результатом: у 15 пацієнтів (39,5%) був діагностований МС (мал 2.4.).

Малюнок 2.4.



2.2. Методи дослідження

З відібраних медичних карт амбулаторних і стаціонарних хворих були проаналізовані дані опитування, результати фізичного обстеження, загальноклінічні, біохімічні та інструментальні методи дослідження. Детально аналізувалися скарги, дані анамнезу, велике значення надавалося аналізу способу життя та характеру фізичної активності з урахуванням професійної діяльності. Здійснювалася ретельна оцінка нутритивного стану кожного

пацієнта: його харчові звички, характер та особливості харчування, переносимість тих чи інших продуктів харчування, коливання маси тіла та причини її збільшення або зниження, чи застосовувалися додатково продукти функціонального харчування, біологічно активні добавки тощо. Обов'язковий обсяг лабораторних досліджень включав загальноклінічні та додаткові методи: загальний клінічний аналіз крові та сечі, вміст глюкози у крові натще, прискорена реакція на сифіліс (ПРС), біохімічне дослідження крові (печінкові проби, протеїнограма, іонограма, ліпідний спектр крові, коагулограма, активність амілази крові, вміст у крові креатиніну, сечовини, сечової кислоти), копрологічне дослідження, які визначалися за допомогою уніфікованих методик, затверджених МОЗ України.

Для оцінки інсулінорезистентності визначали індекс HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance).

$$\text{HOMA-IR} = \text{інсулін натщесерце} \times \text{глюкоза натще} / 22,5.$$

Підвищення значення HOMA-IR спостерігається при зростанні рівня глюкози або інсуліну натще. Це відповідає підвищенню резистентності клітин і тканин до інсуліну і підвищеному ризику розвитку цукрового діабету 2-го типу і серцево-судинних захворювань.

З інструментальних методів дослідження пацієнтам проводились флюорографія органів грудної клітки, ЕКГ, УЗД органів черевної порожнини (печінки, жовчного міхура, селезінки, підшлункової залози), езофагогостродуоденофіброскопію (ЕГДФС) із наступним патогістологічним дослідженням слизової оболонки шлунку та ДПК. Наявність контамінації НР встановлювали на основі результатів тесту на фекальний антиген НР, шляхом ПЛР, позитивної реакції на уреазний тест із біоптатами слизової оболонки шлунка чи ДПК, отриманими під час ЕГДФС дослідження пацієнтів апаратом «Olimpus». Визначення антигену збудника Нр в калі є високочутливим та специфічним методом діагностики хелікобактеріозу. Цей тест відносять до

неінвазивних методів. Він простий у застосуванні, його специфічність та чутливість становить більше 95%.

Біоптати СОШ отримували шляхом прицільної біопсії із ділянок середньої третини передньої стінки тіла та антрального відділу шлунка, ДПК.

Щільність колонізації *H. pylori* (ступінь обсіменіння СОШ) оцінювали в балах за цитогісто- морфологічним методом Л.І. Аруїна (1998): I (низький) ступінь — до 20 мікробних тіл у полі зору, II (помірний) — 20—50 мікробних тіл у полі зору, III (високий) — понад 50 мікробних тіл у полі зору

Окрім цього всім пацієнтам визначався вміст віт Д. Аналіз виконується методом ECLIA (його повна назва – електрохемілюмінісцентний імуноаналіз). Вміст у крові вимірюється в нанограмах на мілілітр (нг/мл) (англійською – nanograms per millilitre (ng/ml)). Аналіз виконаний в мережі лабораторій «Ескулаб»

Забір венозної крові не виконувався при умові, якщо пацієнт мав емоційне напруження чи фізичне навантаження, наприклад, бігав чи пішки підіймався сходами. У такому разі необхідно було перепочити 10-15 хвилин, а потім проходити тестування.

Дана методика здатна показати рівень насиченості організму 25-гідроксивітаміном D в межах 3,5-154 ng/ml.

Референтні значення інтерпретують результати обстеження так:

Показник, нг/мл	
нижче 20	Ризик дефіциту
від 20 до 29	недостатній рівень
від 30 до 100	норма
вище 100	токсичний ефект

У нормі рівень вітаміну D зазвичай коливається в межах від 30 до 100 ng/ml.

Отримання хибного результату може впливати прийом препаратів, що здатні знижувати рівень 25-гідроксикальциферолу. Такі властивості є у пероральних антикоагулянтів, рифампіцину, фенобарбіталу, фенітоїну.

Помилкова відповідь може бути спричинена вагітністю. Не рекомендується проходити тестування одразу після фізіотерапевтичних процедур, відвідування рентген-кабінету.

Для виконання біохімічних досліджень кров у хворих брали з ліктьової вени вранці натще після 12-годинного голодування, в об'ємі 4-5 мл, у перші дні перебування в стаціонарі та після завершення курсу лікування.

При підтвердженні контамінації *H.pylori* проводилась ерадикаційна терапія Н.Р згідно з програмою першої (трикомпонентна) чи другої лінії (квадротерапія вісмут-вмісна) впродовж 14-ти днів, та стандартна противиразкова терапія згідно протоколу ведення хворих. У разі *H. pylori*-негативної пептичної виразки призначено було стандартну противиразкову терапію.

Рівень вітаміну Д в сироватці крові визначався в лабораторії Ескулаб. Препарати чи добавки з вітаміном D є найефективнішим способом підвищення рівня 25(OH)D, якого можна досягти протягом усього року контрольованим способом.

На сьогодні більшість керівництв щодо дефіциту вітаміну Д (ДВД) дорослим особам віком 19–65 років без факторів ризику, які впливають на метаболізм вітаміну D, рекомендують за можливості отримувати вітамін D завдяки інсоляції (перебування щонайменше 15 хв на сонці з 10:00 до 15:00 з травня до вересня) і раціональному харчуванню. Якщо вищезазначене обмежене чи неможливе, рекомендований додатковий прийом вітаміну D у різних дозах залежно від сезону, маси тіла і харчових уподобань людини. Зважаючи на дані епідеміологічних досліджень, проведених в Україні, щодо сезонних коливань рівня 25(OH)D з нижчими показниками пізньої осені, взимку і навесні, для запобігання розвитку ДВД доцільним може бути призначення профілактичних доз вітаміну D з жовтня по квітень. Згідно з рекомендаціями міжнародних

керівництв і EFSA на сьогодні немає одностайної думки щодо рекомендованих профілактичних доз вітаміну D для додаткового прийому (від 200 до 2000 МО/д). Здоровим особам дорослого віку без наявності захворювань і станів, які впливають на метаболізм вітаміну D в організмі, рекомендовано прийом добавок вітаміну D з жовтня по квітень у дозі 800–2000 МО/д (залежно від маси тіла) у зв'язку зі зниженням синтезу ендogenous вітаміну D у шкірі. На сьогодні доведено, що частота ДВД більша в осіб старших вікових груп, що може мати негативний вплив і спричинити розвиток низки скелетних і позаскелетних його проявів.

Згідно з рекомендаціями консенсусу українських експертів діагностика, профілактика та лікування дефіциту вітаміну D у дорослих (2023р) лікування дефіциту вітаміну D слід розпочинати при рівні 25(OH)D у крові < 20 нг/мл (< 50 нмоль/л) і проводити протягом 4–12 тижнів залежно від його тяжкості та інших факторів ризику до досягнення цільового рівня 30–50 нг/мл (75–125 нмоль/л) з подальшим використанням для підтримки оптимального статусу вітаміну D у дозі 800–2000 МО/д. При недостатності вітаміну D (25(OH)D < 30 нг/мл чи < 75 нмоль/л) рішення про додаткове призначення вітаміну D слід приймати індивідуально залежно від потреби швидкої корекції недостатності вітаміну D та інших показань. Було доведено, що 2000 МО/добу (50 мкг/добу) – мінімальна необхідна доза для багатьох людей з нормальною масою тіла, а це дозволяє досягти концентрації 25(OH)D ≈ 30 –40 нг/мл із мінімальним ризиком небажаних явищ, у пацієнтів з діагностованим метаболічним синдромом, доза вітаміну D була вищою, залежно від вихідних показників.

Відмінностей за віковими та статевими ознаками не було, що дозволяє оцінити ідентичність складу їх і підкреслити зіставність показників визначених груп.

Статистичний аналіз отриманих даних проводився за допомогою методів варіаційної статистики з визначенням середньої величини (M), середньої похибки (m), середньоквадратичного відхилення (сигма) та ймовірність можливої помилки кожного показника – за статистичним критерієм Стюдента.

Для цього використовували персональний комп'ютер IBM 486 DX4/100, за допомогою якого проводили статистичну та графічну обробку матеріалу.

РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ У ХЕЛІКОБАКТЕР ПОЗИТИВНИХ ТА НЕГАТИВНИХ ПАЦІЄНТІВ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Дослідження останніх років вказують на те, що інфекція *Helicobacter pylori* (НР) є не тільки причиною розвитку гастродуоденальної патології, у тому числі кислотозалежних захворювань, а також може бути пов'язана з ураженням інших органів та систем, зокрема, обговорюється вплив цього мікроорганізму на розвиток і перебіг метаболічно асоційованих станів.

На сьогоднішній день метаболічний синдром (МС) є надзвичайно актуальною проблемою. Це складний симптомокомплекс, в основі якого лежить інсулінорезистентність (ІР) та порушення розподілу і функції жирової тканини. Відомо, що наявність МС є фактором ризику виникнення різного роду ускладнень зі сторони багатьох органів та систем.

З клінічної точки зору актуальним залишається сполученість НР-асоційованих захворювань і метаболічних порушень.

Після поділу пацієнтів на *H. pylori*-позитивних (104 пацієнтів) та *H. pylori*-негативних (38), було проведено аналіз історій хвороб для виявлення критеріїв МС (обвід талії, артеріальний тиск, рівень глюкози крові, тригліцеридів, ЛПВЩ), а також додатково розраховували індекс НОМА (таб 3.1)

Таблиця 3.1.

Розподіл критеріїв метаболічного синдрому серед пацієнтів *H. pylori* (+) та
H. pylori (-)

	<i>H. pylori</i> (+) (n=104)	<i>H. pylori</i> (-) (n=38)
Окружність талії (ч> 102 см, ж> 94 см)	62	28

Артеріальний тиск > 130/85 мм.рт.ст.	85	34
Глюкоза крові натще > 5,6 ммоль/л	89	33
Тригліцериди > 1,70 ммоль/л	57	24
ЛПВЩ (ч < 1,3 ммоль/л, ж < 1,0 ммоль/л)	43	18
Індекс НОМА (> 2,5)	89	33

Було встановлено, що в групі пацієнтів *H. pylori* (+), найбільш частими ознаки МС були глюкоза крові натще > 5,6 ммоль/л - 89 пацієнт (85,6%), індекс НОМА > 2,5 – 89 пацієнтів (85,6%) та артеріальний тиск > 130/85 мм.рт.ст - 85 пацієнтів (81,7%); серед пацієнтів *H. pylori* (-) найбільш часто виявляли підвищення артеріального тиску > 130/85 мм.рт.ст - 34 пацієнтів (89,5%), індекс НОМА > 2,5 (86,8%) та глюкоза крові натще > 5,6 ммоль/л - 33 пацієнта (86,8%). ЛПВЩ (ч < 1,3 ммоль/л, ж < 1,0 ммоль/л) були найменш поширеним критерієм МС у пацієнтів як *H. pylori* (+), так і у пацієнтів *H. pylori* (-).

Пацієнтам, у яких було 3 та більше критеріїв з вищевказаних було діагностовано МС.

Ми проводили аналіз результатів лабораторних досліджень у пацієнтів з *H. pylori* (+) та *H. pylori* (-), які мали супутній МС (таб 3.2.), (мал 3.1).

Таблиця 3.2

Деякі показники лабораторних досліджень у хворих *H. pylori* (-) та МС порівняно з хворими *H. pylori* (+) та МС

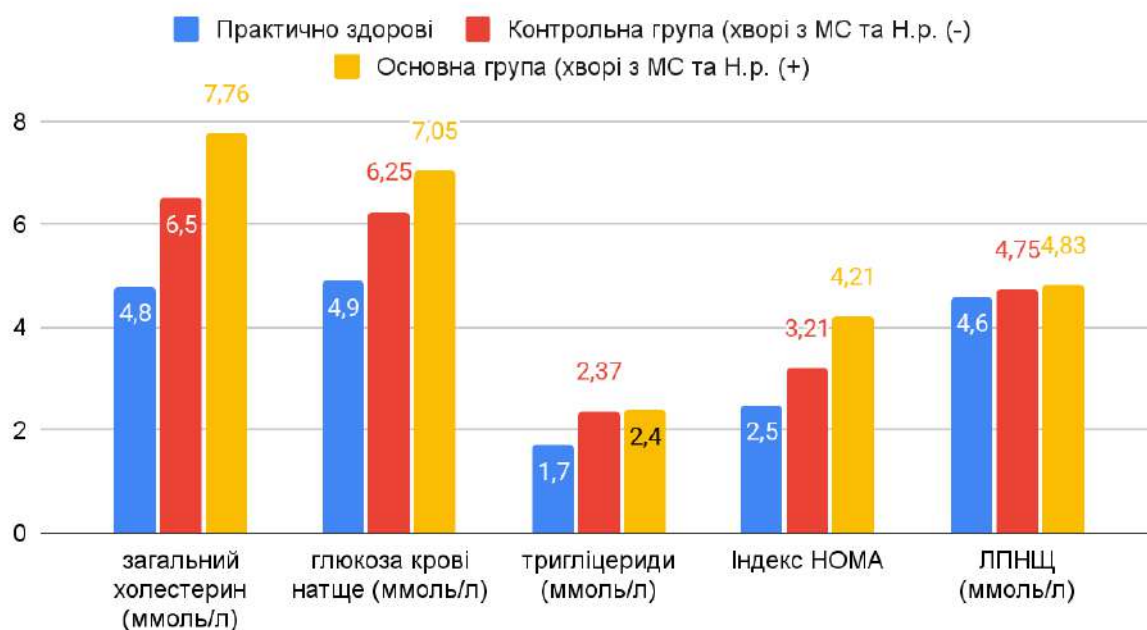
	Практично здорові Група 1(п=32)	Контрольна група (хворі з МС та Н.р. (-)) Група 2(п=38)	Основна група (хворі з МС та Н.р. (+)) Група 3(п=104)
загальний холестерин (ммоль/л)	4,8 ±0,12	6,5 ± 0,23*	7,76 ± 0,12* **
глюкоза крові натще (ммоль/л)	4,9 ±0,17	6,25 ± 0,18*	7,05 ± 0,13* **
Індекс НОМА	2,5	3,21 ± 0,1*	4,21 ± 0,13* **
тригліцериди (ммоль/л)	1,7 ±0,1	2,37 ± 0,12*	2,4 ± 0,1*
ЛПНЩ (ммоль/л)	4,6 ±0,13	4,75 ±0,5*	4,83 ±0,4*

* – відмінності достовірні, $p < 0,05$, між показниками 1 та 2гр, 1 та 3 гр;

** – відмінності достовірні, $p < 0,05$, між показниками 2 та 3 гр.

Малюнок 3.1

Значення деяких лабораторних показників в різних групах



При проведенні аналізу таких лабораторних показників як загальний холестерин, глюкоза крові натще, тригліцериди та ЛПНЩ було виявлено, що в середньому у пацієнтів *H.pylori* (+) всі показники були достовірно вищі як щодо практично здорових осіб ($p < 0,005$) так і пацієнтів *H.pylori* (-) ($p < 0,005$)

Рівень загального холестерину в контрольній групі (6,5 ммоль/л) був статистично достовірно вищий ніж у групі практично здорових (4,8 ммоль/л) ($p < 0,005$), у 1,35 рази. В основній групі рівень холестерину перевищував показники практично здорових осіб у 1,61 рази ($p < 0,005$), а також у 1,19 разів вище ($p < 0,005$) ніж в контрольній групі.

Рівень глюкози крові в контрольній групі (6,25 ммоль/л) був статистично достовірно вищий в 1,27 рази порівняно з групою практично здорових осіб ($p < 0,005$.) В основній групі рівень глюкози суттєво перевищував показники практично здорових в 1,43 рази ($p < 0,005$) з достовірною відмінністю між основною та контрольною групами.

Індекс НОМА в контрольній групі та основній групі був статистично достовірно вищий щодо показників практично здорових ($p < 0,005$), з достовірною відмінністю між основною та контрольною групами..

Визначалося також збільшення рівня тригліцеридів і ЛПНЩ як в основній, так і в контрольній групі, ($p < 0,005$) щодо практично здорових осіб, але без достовірної різниці між самими групами.

Отже, серед пацієнтів *H.pylori* (+) та *H.pylori* (-) найбільш частими метаболічними порушеннями були: підвищений артеріальний тиск, глюкоза крові та індекс НОМА. Достовірні відмінності спостерігались у різниці показників загального холестерину, глюкози крові натще, індексі НОМА, як між контрольною та основною групами, так і між групою ПЗО та контрольною і основною.

РОЗДІЛ 4. ВМІСТ ВІТ Д У ХВОРИХ НА ВИРАЗКОВУ ХВОРОБУ З ОЗАКАМИ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ ТА БЕЗ НЬОГО ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ ХЕЛІКОБАКТЕРНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Однією з цілей нашої роботи було дослідити рівень вітаміну D у пацієнтів з ВХ залежно від наявності МС та контамінації *H.pylori*. При аналізі літературних джерел [42,43,46,47,48] ми виявили, що рівень вітаміну D часто знижений у пацієнтів з *H.pylori* та підвищується після успішної ерадикаційної терапії.

Вітамін D регулює баланс кальцію/фосфору та бере участь у патогенезі запалення, інсулінорезистентності та ожиріння. Основні форми вітаміну D, холекальциферол (вітамін D3) та ергокальциферол (вітамін D2), перетворюються на активну форму (1,25-дигідроксивітамін D) завдяки двом гідроксилюванням у печінці, нирках, підшлунковій залозі та імунних клітинах [57].

На даний момент дані епідеміологічних досліджень стверджують, що дефіцит вітаміну D поширений у всьому світі. Натомість глобально зв'язок між рівнем вітаміну D та громадським здоров'ям ще не повністю вивчений [58]. Дані з Європи показали, що концентрації 25(OH)D нижче 20 нг/мл та нижче 12 нг/мл спостерігаються у 40,4% та 13,0% населення загалом відповідно [59].

Причинами виникнення дефіциту вітаміну D є недостатнє сонячне випромінювання, зниження поступлення вітаміну D з харчовими продуктами та мальабсорбція. Кількість ультрафіолетового випромінювання типу B для будь-якої людини залежить від часу доби, пори року, широти, висоти над рівнем моря, одягу, використання сонцезахисного крему та індивідуальних особливостей. Людині старше 70 років потрібно майже втричі більше часу перебування на сонці, щоб виробити таку ж кількість вітаміну D, як і дитині. Раціон, який складається з малої кількості продуктів, багатих на вітамін D, також може призвести до дефіциту. ВХ, хвороба Крона, целіакія, хронічний активний гепатит, хронічна хвороба нирок, хронічний панкреатит, муковісцидоз, цукровий діабет, шунтування шлунка є захворюваннями при яких знижується

всмоктування вітаміну D. Підвищений катаболізм вітаміну D може бути спричинений деякими медикаментами наприклад протисудомними ліками, глюкокортикостероїдами, протигрибковими засобами та прийомом антиретровірусної терапії [60].

Досліджено, що прийом вітаміну D може знизити ризик онкологічної смертності на 15%. Також спостерігається тенденція до зниження смертності від усіх причин, але показники не є такими суттєвими [61].

Отже, всім 142 пацієнтам з ВХ був проведений аналіз сироватки крові на визначення вмісту вітаміну D перед початком лікування та після нього.

Таблиця 4.1

Вміст вітаміну D у хворих на ВХ без ознак МС залежно від
хелікобактерного статусу

Групи хворих	Рівень вітаміну D в сироватці крові до проведеного лікування (нг/мл)		Нормальні значення вітаміну D в сироватці крові (нг/мл)
	НР+ без МС	НР- без МС	30-100
Контроль група (1гр) (n=18)	16,54 ± 1,12*	18,03 ± 1,20*	
Основна група (2гр)(n=20)	13,37± 1,15*	16,78 ± 1,09*	

* – відмінності достовірні, $p < 0,05$, між показниками груп 1 та 2 та нормативними значеннями;

Малюнок 4.2



* – відмінності достовірні, $p < 0,05$, між показниками груп 1 та 2 та нормативними значеннями;

** – відмінності достовірні, $p < 0,05$, між показниками 1 та 2 гр.

У пацієнтів з ВХ з підтвердженим *H.pylori* та відсутнім МС середній рівень вітаміну D у сироватці крові складав $16,54 \pm 1,12$ нг/мл, що на 44,9% менше від нижньої межі норми; в той час як при наявності МС рівень вітаміну D становив $13,37 \pm 1,15$ нг/мл що на 55,4% менше за нижню межу норми.

При дослідженні пацієнтів з ВХ, але відсутнім *H.pylori* та МС середній рівень вітаміну D у сироватці крові складав $18,03 \pm 1,20$ нг/мл, що на 39,9% менше від нижньої межі норми; та при дослідженні пацієнтів із супутнім МС середній рівень вітаміну D у сироватці крові складав $16,78 \pm 1,09$ нг/мл, що на 44% менше від нижньої межі норми.

При аналізі даних виявлено, що рівень вітаміну D в сироватці крові в середньому був нижче у *H.pylori*-позитивних пацієнтів у контрольній групі у 1,15 рази ($p < 0,005$) ніж у *H.pylori*-позитивних пацієнтів в основній групі.

Рівень вітаміну D в сироватці крові в середньому був нижче у *H.pylori* негативних пацієнтів у контрольній групі у 1,07 разів ніж у *H.pylori* негативних пацієнтів в основній групі.

Після проведення лікування пацієнтів з контамінацією *H.pylori* проводили контрольне дослідження наявності збудника та у 86 пацієнтів (92,5%) ерадикаційна терапія була успішна. Пацієнтам з ВХ без контамінації *H.pylori* через 4 тижні робили контрольну ЕФГДС та у 56 пацієнтів (100%) виразки були в стадії ремісії.

Через 4 тижні всім пацієнтам знову провели визначення вмісту вітаміну D у сироватці крові:

- Пацієнти з *H.pylori* та без МС до початку лікування мали рівень вітаміну D $16,54 \pm 1,12$ нг/мл, середній рівень вітаміну D після успішної ерадикаційної терапії становив $25,35 \pm 1,35$ нг/мл. При цьому не досягаючи норми ($p < 0,005$).

- Пацієнти без *H.pylori* та без МС до початку лікування мали рівень вітаміну D $18,03 \pm 1,2$ нг/мл, після проведеного лікування, середній рівень вітаміну D становив $29,37 \pm 1,7$ нг/мл, що майже досяг нижньої межі норми (30 нм/мл) ($p < 0,005$).

- Пацієнти з *H.pylori* та з МС до початку лікування мали рівень вітаміну D $13,37 \pm 1,15$ нг/мл, середній рівень вітаміну D після успішної ерадикаційної терапії рівень вітаміну D становив $24,36 \pm 1,45$ нг/мл ($p < 0,005$).

- Пацієнти без *H.pylori* та з МС до початку лікування мали рівень вітаміну D $16,78 \pm 1,09$ нг/мл, після проведеного лікування, середній рівень вітаміну D становив $28,75 \pm 1,52$ нг/мл ($p < 0,005$) (таб.4.2), (мал.4.2).

Таблиця 4.2

Вміст вітаміну D в сироватці крові до та після лікування у пацієнтів з виразковою хворобою без ознак МС залежно від хелікобактерного статусу

Групи хворих	Вміст вітаміну D в сироватці крові	
	Helicobacter pylori позитивні	Helicobacter pylori негативні
До лікування (гр1)(n=18)	16,54 ± 1,12*	18,03 ± 1,2 * **
Після лікування (гр2)(n=20)	25,35 ± 1,35*	29,37 ± 1,7* **
ПЗО(n=32)	30-100	30-100

* – відмінності достовірні, $p < 0,05$, між показниками груп 1 та 2 та нормативними значеннями;

** – відмінності достовірні, $p < 0,05$, між показниками 1 та 2 гр.

Таблиця 4.3.

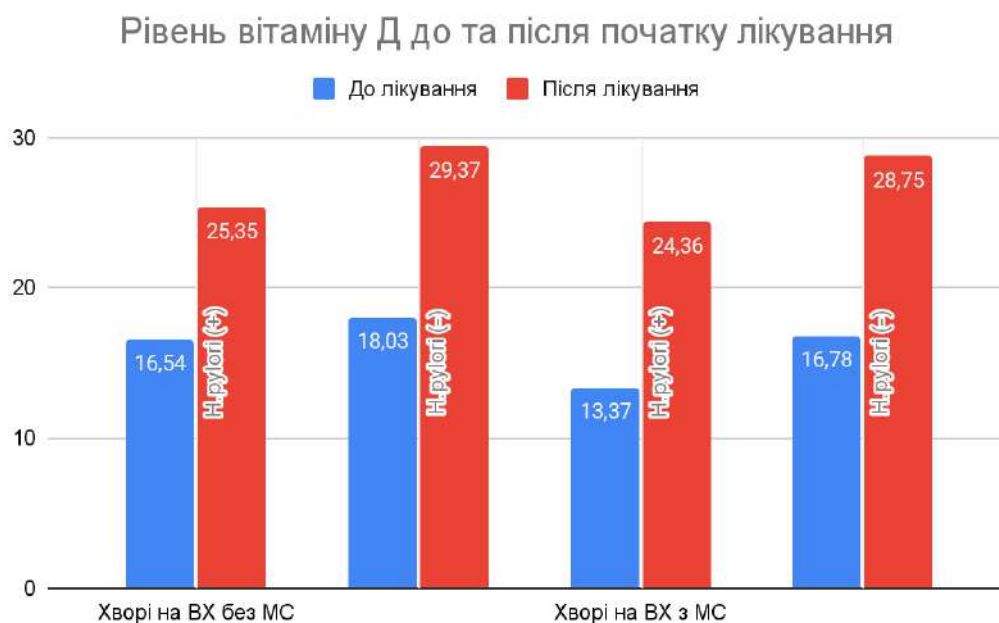
Рівень вітаміну D в сироватці крові до та після лікування у пацієнтів з виразковою хворобою на тлі метаболічного синдрому залежно від хелікобактерного статусу

Групи хворих	Рівень вітаміну D в сироватці крові після лікування (нг/мл)	
	Helicobacter pylori позитивні	Helicobacter pylori негативні
До лікування (гр1)(n=32)	13,37 ± 1,15*	16,78 ± 1,09* **
Після лікування(гр2)(n=28)	24,36 ± 1,45*	28,75 ± 1,52* **
ПЗО(n=32)	30-100	30-100

* – відмінності достовірні, $p < 0,05$, між показниками груп 1 та 2 та нормативними значеннями;

** – відмінності достовірні, $p < 0,05$, між показниками 1 та 2 гр.

Малюнок 4.2



Отже, при аналізі результатів рівня вітаміну D до та після лікування виявлено середній приріст рівня вітаміна D у пацієнтів з *H.pylori* та відсутнім МС відбувся у 1,53 рази, а у пацієнтів без *H.pylori* та МС у 1,62 рази ($p < 0,005$). У пацієнтів з *H.pylori* та МС приріст відмічався у середньому у 1,82 рази, а у пацієнтів без *H.pylori* та наявним супутнім МС приріст відмічався у 1,71 раза ($p < 0,005$).

При аналізі значень вітаміну D до лікування у пацієнтів з ВХ було виявлено, що у *H.pylori*-позитивних пацієнтів як у основній так і у контрольній групі рівень вітаміну D був нижчий ніж у *H.pylori*-негативних пацієнтів. Також ми виявили, що рівень вітаміну D був нижчий у контрольній групі в порівнянні з основною групою, як серед *H.pylori*-позитивних пацієнтів, так і серед *H.pylori*-негативних пацієнтів. Після лікування ця тенденція також просліджувалась.

Найбільший приріст вітаміну D спостерігався у основній групі серед *H.pylori*-позитивних пацієнтів, але їх значення не досягли норми наприкінці лікування.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Питання поширеності *H. pylori* все ще є актуальною проблемою системи охорони здоров'я у всьому світі, спричиняючи негативні наслідки на неї. Майже половина населення світу контамінована *H. pylori*, а поширеність різниться залежно від етнічної приналежності, віку та соціально-економічного статусу країн: у розвинутих країнах поширеність менша, ніж в країнах, що розвиваються. На частку *H. pylori* припадають майже всі випадки ВХ ДПК та половина випадків ВХШ. Також важливу роль відіграє *H. pylori* у виникненні аденокарциноми шлунка [55], адже 95% випадків раку шлунка та 90% виразок дванадцятипалої кишки пов'язані з інфекцією *H. pylori* [62].

Відомо, що *H. pylori* має певну сезонність загострення. Було висунуто кілька гіпотез для пояснення сезонних коливань клінічної картини та виявлення інфекції *H. pylori*. До них належать сезонні зміни імунної системи, стан харчування та вживання ліків [52].

Також досліджено, що *H. pylori* не обмежується тільки шлунково-кишковим трактом, а й поширюється за його межі. Останніми роками багато статей було опубліковано на актуальну тему позашлункових проявів хелікобактерної інфекції, в тому числі гематологічних, серцево-судинних, офтальмологічних, ендокринологічних нейродегенеративних та інших захворювань [16, 20-24, 29-33].

Хоча наявні дані ще не до кінця пояснюють роль хелікобактерної інфекції в розвитку цих захворювань - не можна виключати їх потенційний взаємозв'язок. Так, багатьма епідеміологічними дослідженнями підтверджено зв'язок між інфекцією *H. pylori* і рядом гематологічних захворювань, в т.ч. залізодефіцитною анемією, дефіцитом вітаміну В12, ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою, а також МС [16,20,30, 34].

Проведенні чисельні дослідження, що вивчали зв'язок між інфекцією *H. pylori* та МС [39-44].

Хронічний запальний стан, що спричинений аастрихт VI / Флорентійський конс *H. pylori*, посилює експресію прозапальних медіаторів таких як С-

реактивного білка, фактора некрозу пухлини α (TNF- α) і інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) [17-20].

Одним з патомеханізмів, за допомогою яких реалізується вплив *H. pylori*-інфекції на системне запалення, є вплив його на ліпідний обмін.

Контамінація *H. pylori* може впливати на ліпідний профіль сироватки крові: відмічаються зростання рівнів загального холестерину, ЛПНЩ, тригліцеридів, індексу атерогенності з одночасним зниженням рівня холестерину ЛПВЩ. Через це відбувається збільшення ризику розвитку судинних захворювань, інфаркту міокарда, інсульту та атеросклерозу [35,43,44].

Завдання дослідження:

Провести аналіз сучасних досліджень щодо ролі *H. Pylori* в виникненні позашлункових ефектів.

Встановити особливості перебігу виразкової хвороби на тлі метаболічного синдрому залежно від наявності хелікобактерної інфекції.

Визначити вміст вітаміну Д у хворих на виразкову хворобу залежно від наявності хелікобактеру.

Визначити вміст вітаміну Д у хворих на виразкову хворобу з метаболічним синдромом

Оцінити вплив ерадикаційної терапії на показники рівня вітаміну Д.

Об'єкт дослідження: неускладнена виразкова хвороба у пацієнтів з та без ознак метаболічного синдрому

Предмет дослідження: епідеміологія неускладненої ВХ, її клінічний перебіг, особливості залежно від наявності метаболічного синдрому а також інфекції *H. Pylori*, ендоскопічна картина СО шлунка та ДПК, визначення антигену *Hp* за допомогою визначення фекального тесту, рівень вітаміну Д, показники ліпідограми та вуглеводного обміну.

Методи дослідження: епідеміологічний (вивчення поширеності патології), клінічний (оцінка стану здоров'я), інструментальний (верифікація запалення, виразки, виявлення *H. pylori*), біохімічний (визначення ліпідного та

вуглеводного обмінів, рівень вітаміну Д), статистичний (обробка методів дослідження за загальноприйнятими нормами).

В основі магістерської роботи лежать ретроспективний аналіз 100 амбулаторних карток хворих, які оглянуті гастроентерологом в МДЦ Волошка та 42 історій хвороби на виразкову хворобу (ВХ), які знаходились на стаціонарному лікуванні в гастроентерологічному відділенні ОКНП ЛШМД м. Чернівці в 2021-2024 роках. Контрольні дослідження виконані в групі практично здорових осіб (n=32), у яких на момент обстеження не було ніяких гострих чи хронічних захворювань, скарг та патологічних змін при фізикальному обстеженні, показники лабораторних та інструментальних методів обстеження були в межах норми та не спостерігалось алергічних проявів.

Усі обстежені хворі, окрім виразкової хвороби та метаболічного синдрому, не мали супутньої патології з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), які могли би повпливати на результати обстеження.

Дизайн дослідження включав 3 етапи: I етап – ретроспективний аналіз 142 медичних карт стаціонарних хворих на виразкову хворобу на предмет коморбідності з метаболічним синдромом, визначення частоти їх виникнення; II етап – скринінг 142 пацієнтів на рівень вітаміну Д при наявності *Helicobacter pylori* та його відсутності. III етап – спостереження у динаміці лікування пацієнтів тривалістю 30 днів після лікування.

Усі дослідження були виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», що були затверджені Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), принципів належної клінічної практики – ICH GCP (від 1996 р.), конвенцією ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), Міжнародним керівництвом щодо етики для біомедичних досліджень за участі людей в якості досліджуваних Ради міжнародних організацій медичних наук (Council for International Organization of Medical Sciences – CIOMS; наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р., Закону України «Про лікарські засоби»

та Наказу МОЗ України від 23.09.2009 №690 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики» та змін до нього № 523 від 12.07.2012 р., № 304 від 06.05.2014, № 966 від 18.12.2014, № 639 від 01.10.2015.

Діагноз ВХ був верифікований на підставі скарг, даних об'єктивних клінічних досліджень, інструментальних та лабораторних методів дослідження, згідно Наказу МОЗ України від 13.06.2005 № 271 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія», Наказу МОЗ України від 25.08 № 1514 «Пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки у дорослих і дітей» із урахуванням рекомендацій Кіотського консенсусу (2015), а також Маастрихт VI / Флорентійського консенсусу (2021).

Наявність контамінації НР встановлювали на основі результатів фекального-тесту на антиген НР шляхом проведення полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) (США), позитивного уреазного-тесту з біоптатами слизової оболонки шлунка або ДПК, отриманими під час езофагогастродуоденофіброскопічного дослідження пацієнтів апаратом Olympus. Метаболічний синдром діагностувався згідно з Настановою МОЗ №00498.

Аналіз отриманих даних свідчить про те, що серед скарг переважає больовий синдром -100% пацієнтів, закреп у 82,4%, печія 72,5%, сухість в роті, 13,4%., астено-вегетативні розлади у 81,7% хворих. Контамінація *H.pylori* було визначена у 73,2% обстежених. Серед 104 пацієнтів з підтвердженим *H.pylori* статусом захворювання, у 70 пацієнтів (67,3%) був діагностований МС, у 34 пацієнта (32,7%) не визначалось жодного критерію МС або було менше 2 критеріїв. Щодо 38 пацієнтів з *H.pylori*-негативним результатом: у 15 пацієнтів (39,5%) був діагностований МС. При підтвердженні контамінації *H.pylori* проводилась ерадикаційна терапія Н.р. згідно з програмою першої (трикомпонентна) чи другої лінії 4(квадротерапія вісмут-вмісна) впродовж 14-ти днів, та стандартна противиразкова терапія згідно протоколу ведення хворих. У

разі *H. pylori*-негативної пептичної виразки призначено було стандартну противиразкову терапію. Окрім цього додатково були призначені препарати для корекції метаболічного синдрому: статини, гіпотензивні препарати, цукрознижуючі. А також всі пацієнти отримували вітамін Д, в дозах залежно від виявленого дефіциту.

Було встановлено, що групі пацієнтів *H. pylori* (+) так і *Hp* (-), найбільш частими ознаки МС було підвищення рівня глюкози, індексу НОМА у 85,6% обстежених та артеріальний тиску 81,7%., обводу талії, збільшення ІМТ.

Рівень загального холестерину в групі хворих з ВХ та МС, *Hp* (+) був достовірно вищий щодо групи практично здорових осіб і достовірно вищий щодо групи з МС, *Hp* (-) ($p < 0,005$). Такі ж зміни були зафіксовані відносно рівня глюкози, індексу НОМА ($p < 0,005$). Щодо рівня тригліцеридів і ЛПНЩ спостерігалось підвищення їх рівня в обох групах, ($p < 0,005$) щодо практично здорових осіб, але без достовірної різниці між самими групами.

Останнім часом все більше уваги приділяються недостатності та дефіциту вітаміну Д в організмі і розглядається як предиктор розвитку багатьох хронічних захворювань.

При дефіциті вітаміну Д в організмі відбувається порушення роботи імунної системи внаслідок затримки дозрівання лімфоцитів на стадії лімфобластів. Підтвердженням значущості вітаміну Д в імунній регуляції підтверджується численними дослідженнями, які вивчають зв'язок між низьким рівнем вітаміну Д та підвищеною сприйнятливістю до різних інфекцій [50,51].

Тривалий дефіцит вітаміну Д зумовлює розвиток загальносоматичних захворювань, таких як цукровий діабет, захворювання серцево-судинної системи, нервової системи та шкіри [48].

Все частіше постає питання взаємозв'язку між вітаміном Д та контамінацією *H. pylori*. Ряд дослідників, вказують на те, що продукт розпаду вітаміну Д може лізувати клітинну мембрану *H. pylori*. Рівень вітаміну D у сироватці крові 10 нг/мл зазначено як орієнтир для його впливу на ерадикацію *H. pylori*. У пацієнтів з таким рівнем вітаміну Д часто виявляється невдала

ерадикаційна терапія *H. pylori*. Найкращі показники терапевтичного успіху ерадикації *H. pylori* у пацієнтів зі значеннями вітаміну D у сироватці крові від 30 до 34,9 нг/мл. Поріг 10 нг/мл може розглядатися як найнижчий необхідний рівень вітаміну D у сироватці крові для успішної ерадикації *H. pylori* [28].

Патомеханізмом, що пояснює зв'язок між рівнем вітаміну D та успішністю ерадикації, є порушення імунної функції, що може призвести до неадекватної імунної відповіді. Досліджено, що інфекція *H. pylori* та дефіцит вітаміну D можуть викликати локальну або системну запальну відповідь через виділення запальних медіаторів [52, 54-56].

Тому наступним елементом нашого дослідження було проведено аналіз сироватки крові на визначення вмісту вітаміну D перед початком лікування та після нього. У пацієнтів з ВХ з підтвердженим *H. pylori* та відсутнім МС середній рівень вітаміну D у сироватці крові складав $16,54 \pm 1,12$ нг/мл, що на 44,9% менше від нижньої межі норми; в той час як при наявності МС рівень вітаміну D складав $13,37 \pm 1,15$ нг/мл що на 55,4% менше від нижньої межі норми. При дослідженні пацієнтів з ВХ, Нр(-) та МС(-) середній рівень вітаміну D у сироватці крові складав $18,03 \pm 1,20$ нг/мл, що на 39,9% менше від нижньої межі норми; та при дослідженні пацієнтів з супутнім МС середній рівень вітаміну D у сироватці крові складав $16,78 \pm 1,09$ нг/мл, що на 44% менше від нижньої межі норми.

Після проведення ерадикаційної терапії у 92,5% ерадикаційна терапія була успішна. Пацієнтам з ВХ без контамінації *H. pylori* через 4 тижні проводили контрольну ЕФГДС та у 56 пацієнтів (100%) виразки були в стадії ремісії.

Через 4 тижні всім пацієнтам було проведено визначення вмісту вітаміну D у сироватці крові. У пацієнтів з *H. pylori* та без МС середній рівень вітаміну D після успішної ерадикаційної терапії становив $25,35 \pm 1,35$ нг/мл, практично досягаючи норми. В групі хворих без *H. pylori* та без МС рівень вітаміну D становив $29,37 \pm 1,7$ нг/мл, що майже досяг нижньої межі норми (30 нг/мл). Пацієнти з *H. pylori* та з МС середній рівень вітаміну D після успішної ерадикаційної терапії становив $24,36 \pm 1,45$ нг/мл ($p < 0,005$). Пацієнти без *H. pylori* та з МС до початку лікування мали рівень вітаміну D 16,78

$\pm 1,09$ нг/мл, після проведеного лікування, середній рівень вітаміну Д становив $28,75 \pm 1,52$ нг/мл.

Наявні дані дозволяють сформулювати гіпотезу про існування патогенетичного трикутника між дефіцитом вітаміну Д, Н. рулогі-інфекцією та МС.

ВИСНОВКИ

1. *Helicobacter pylori* бере участь не лише у розвитку гастродуоденальної патології, а й асоціюється з низкою позашлункових ефектів, зокрема з метаболічним синдромом, дефіцитом вітаміну D, серцево-судинними та іншими порушеннями.
2. Перебіг виразкової хвороби у пацієнтів із метаболічним синдромом характеризується більш вираженим клінічним симптомокомплексом та частішими загостреннями, особливо у *H. pylori*-асоційованих хворих.
3. У хворих на виразкову хворобу, інфікованих *H. pylori*, виявляється статистично достовірно нижчий рівень вітаміну D порівняно з неінфікованими пацієнтами.
4. Пацієнти з поєднаною патологією — виразковою хворобою та метаболічним синдромом, асоційовані з *H. pylori* — мають найбільш виражений дефіцит вітаміну D, що може впливати на важкість перебігу захворювання та ефективність лікування.
5. Проведення ерадикаційної терапії сприяє покращенню рівня вітаміну D у пацієнтів, що свідчить про позитивний вплив ерадикації *H. pylori* на метаболічний статус.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Deretzi G. The association between *Helicobacter pylori* infection and insulin resistance: a systematic review. *Helicobacter*. 2011 Apr;16(2):79-88. doi: 10.1111/j.1523-5378.2011.00822.x. PMID: 21435084
2. Park Y, Kim TJ, Lee H, Yoo H, Sohn I, Min YW, Min BH, Lee JH, Rhee PL, Kim JJ. Eradication of *Helicobacter pylori* infection decreases risk for dyslipidemia: A cohort study. *Helicobacter*. 2021 Apr;26(2):e12783. doi: 10.1111/hel.12783. Epub 2021 Jan 28. PMID: 33508177
3. Işıktaş Sayılar E, Çelik B, Dumlu Ş. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and metabolic syndrome. *Turk J Gastroenterol*. 2015 Nov;26(6):468-73. doi: 10.5152/tjg.2015.0197. Epub 2015 Oct 26. PMID: 26510087.
4. Hosseininassab Nodoushan SA, Nabavi A. The Interaction of *Helicobacter pylori* Infection and Type 2 Diabetes Mellitus. *Adv Biomed Res*. 2019 Feb 27;8:15. doi: 10.4103/abr.abr_37_18. PMID: 30993085; PMCID: PMC6425747.
5. Shi H, Li Y, Dong C, Si G, Xu Y, Peng M, Li Y. *Helicobacter pylori* infection and the progression of atherosclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2022 Feb;27(1):e12865. doi: 10.1111/hel.12865. Epub 2021 Nov 28. PMID: 34841620.
6. Yang L, He X, Li L, Lu C. Effect of vitamin D on *Helicobacter pylori* infection and eradication: A meta-analysis. *Helicobacter*. 2019 Oct;24(5):e12655. doi: 10.1111/hel.12655. Epub 2019 Aug 14. PMID: 31411799.
7. Yildirim O, Yildirim T, Seckin Y, Osanmaz P, Bilgic Y, Mete R. The influence of vitamin D deficiency on eradication rates of *Helicobacter pylori*. *Adv Clin Exp Med*. 2017 Dec;26(9):1377-1381. doi: 10.17219/acem/65430. PMID: 29442458.
8. Сабадишин, Р.О. 2021. Виразкова хвороба шлунка: етіологічні та патогенетичні причини виникнення. *Ліки України*. 7(253) (Вер 2021), 24–27. DOI:[https://doi.org/10.37987/1997-9894.2021.7\(253\).245652](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2021.7(253).245652).

9. Sapkota S, Oli SS, Karki M, Rokaha PS. Peptic Ulcer Disease among Patients Undergoing Upper Gastrointestinal Endoscopy in a Tertiary Care Centre: A Descriptive Cross-sectional Study. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2024 Mar 31;62(272):226-228. doi: 10.31729/jnma.8527. PMID: 39356853; PMCID: PMC11025483.
10. Xie X, Ren K, Zhou Z, Dang C, Zhang H. The global, regional and national burden of peptic ulcer disease from 1990 to 2019: a population-based study. *BMC Gastroenterol.* 2022 Feb 10;22(1):58. doi: 10.1186/s12876-022-02130-2. PMID: 35144540; PMCID: PMC8832644.
11. Ray-Offor E, Opusunju KA. Current status of peptic ulcer disease in Port Harcourt metropolis, Nigeria. *Afr Health Sci.* 2020 Sep;20(3):1446-1451. doi: 10.4314/ahs.v20i3.50. PMID: 33402993; PMCID: PMC7751553
12. Chu SJ, Yoon KT, Kim JS. [Prevention of Non-steroidal Anti-inflammatory Drug-induced Peptic Ulcers]. *Korean J Gastroenterol.* 2020 Nov 25;76(5):232-237. Korean. doi: 10.4166/kjg.2020.139. PMID: 33234769.
13. Yaratha K, Talemal L, Monahan BV, Yu D, Lu X, Poggio JL. Seasonal and Geographic Variation in Peptic Ulcer Disease and Associated Complications in the United States of America. *J Res Health Sci.* 2023 Dec 29;23(4):e00595. doi: 10.34172/jrhs.2023.130. Epub 2023 Dec 29. PMID: 38315910; PMCID: PMC10843318.
14. Chung CS, Chiang TH, Lee YC. A systematic approach for the diagnosis and treatment of idiopathic peptic ulcers. *Korean J Intern Med.* 2015 Sep;30(5):559-70. doi: 10.3904/kjim.2015.30.5.559. Epub 2015 Aug 27. PMID: 26354049; PMCID: PMC4578017.
15. McConaghy JR, Decker A, Nair S. Peptic Ulcer Disease and H. pylori Infection: Common Questions and Answers. *Am Fam Physician.* 2023 Feb;107(2):165-172. PMID: 36791443.
16. Gravina AG, Zagari RM, De Musis C, Romano L, Loguercio C, Romano M. Helicobacter pylori and extragastric diseases: A review. *World J Gastroenterol.* 2018 Aug 7;24(29):3204-3221. doi: 10.3748/wjg.v24.i29.3204.

- PMID: 30090002; PMCID: PMC6079286.
17. de Brito BB, da Silva FAF, Soares AS, Pereira VA, Santos MLC, Sampaio MM, Neves PHM, de Melo FF. Pathogenesis and clinical management of *Helicobacter pylori* gastric infection. *World J Gastroenterol*. 2019 Oct 7;25(37):5578-5589. doi: 10.3748/wjg.v25.i37.5578. PMID: 31602159; PMCID: PMC6785516.
 18. Alipour M. Molecular Mechanism of *Helicobacter pylori*-Induced Gastric Cancer. *J Gastrointest Cancer*. 2021 Mar;52(1):23-30. doi: 10.1007/s12029-020-00518-5. Epub 2020 Sep 14. PMID: 32926335; PMCID: PMC7487264.
 19. Ibrahim ME. Epidemiology, pathogenicity, risk factors, and management of *Helicobacter pylori* infection in Saudi Arabia. *Biomol Biomed*. 2024 May 2;24(3):440-453. doi: 10.17305/bb.2023.9575. PMID: 37787623; PMCID: PMC11088898.
 20. Campuzano-Maya G. Hematologic manifestations of *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol*. 2014 Sep 28;20(36):12818-38. doi: 10.3748/wjg.v20.i36.12818. PMID: 25278680; PMCID: PMC4177465.
 21. Kountouras J, Papaefthymiou A, Polyzos SA, Deretzi G, Vardaka E, Soteriades ES, Tzitaridou-Chatzopoulou M, Gkolfakis P, Karafyllidou K, Doulberis M. Impact of *Helicobacter pylori*-Related Metabolic Syndrome Parameters on Arterial Hypertension. *Microorganisms*. 2021 Nov 14;9(11):2351. doi: 10.3390/microorganisms9112351. PMID: 34835476; PMCID: PMC8618184.
 22. Tsukamoto T, Nakagawa M, Kiriya Y, Toyoda T, Cao X. Prevention of Gastric Cancer: Eradication of *Helicobacter Pylori* and Beyond. *Int J Mol Sci*. 2017 Aug 3;18(8):1699. doi: 10.3390/ijms18081699. PMID: 28771198; PMCID: PMC5578089.
 23. Liu M, Gao H, Miao J, Zhang Z, Zheng L, Li F, Zhou S, Zhang Z, Li S, Liu H, Sun J. *Helicobacter pylori* infection in humans and phytotherapy, probiotics, and emerging therapeutic interventions: a review. *Front Microbiol*. 2024 Jan 10;14:1330029. doi: 10.3389/fmicb.2023.1330029. PMID: 38268702; PMCID: PMC10806011.

- 24.Chmiela M, Gonciarz W. Molecular mimicry in *Helicobacter pylori* infections. *World J Gastroenterol*. 2017 Jun 14;23(22):3964-3977. doi: 10.3748/wjg.v23.i22.3964. PMID: 28652651; PMCID: PMC5473117.
- 25.Rodriguez-Castro KI, Franceschi M, Noto A, Miraglia C, Nouvenne A, Leandro G, Meschi T, De' Angelis GL, Di Mario F. Clinical manifestations of chronic atrophic gastritis. *Acta Biomed*. 2018 Dec 17;89(8-S):88-92. doi: 10.23750/abm.v89i8-S.7921. PMID: 30561424; PMCID: PMC6502219.
- 26.Muzaheed. *Helicobacter pylori* Oncogenicity: Mechanism, Prevention, and Risk Factors. *ScientificWorldJournal*. 2020 Jul 12;2020:3018326. doi: 10.1155/2020/3018326. PMID: 32765194; PMCID: PMC7374235.
- 27.López-Gómez M, Morales M, Fuerte R, Muñoz M, Delgado-López PD, Gómez-Cerezo JF, Casado E. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection among patients with esophageal carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2024 Aug 7;30(29):3479-3487. doi: 10.3748/wjg.v30.i29.3479. PMID: 39156503; PMCID: PMC11326089.
- 28.Sășăran MO, Mărginean CO, Lupu A, Koller AM. Vitamin D and Its Association with *H. pylori* Prevalence and Eradication: A Comprehensive Review. *Nutrients*. 2023 Aug 11;15(16):3549. doi: 10.3390/nu15163549. PMID: 37630738; PMCID: PMC10459106.
- 29.Santos MLC, de Brito BB, da Silva FAF, Sampaio MM, Marques HS, Oliveira E Silva N, de Magalhães Queiroz DM, de Melo FF. *Helicobacter pylori* infection: Beyond gastric manifestations. *World J Gastroenterol*. 2020 Jul 28;26(28):4076-4093. doi: 10.3748/wjg.v26.i28.4076. PMID: 32821071; PMCID: PMC7403793.
- 30.Gravina AG, Priadko K, Ciamarra P, Granata L, Facchiano A, Miranda A, Dallio M, Federico A, Romano M. Extra-Gastric Manifestations of *Helicobacter pylori* Infection. *J Clin Med*. 2020 Nov 30;9(12):3887. doi: 10.3390/jcm9123887. PMID: 33265933; PMCID: PMC7761397.
- 31.Scida S, Russo M, Miraglia C, Leandro G, Franzoni L, Meschi T, De' Angelis GL, Di Mario F. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and GERD.

- Acta Biomed. 2018 Dec 17;89(8-S):40-43. doi: 10.23750/abm.v89i8-S.7918. PMID: 30561416; PMCID: PMC6502218.
32. Rabelo-Gonçalves EM, Roesler BM, Zeitune JM. Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection: Possible role of bacterium in liver and pancreas diseases. *World J Hepatol.* 2015 Dec 28;7(30):2968-79. doi: 10.4254/wjh.v7.i30.2968. PMID: 26730276; PMCID: PMC4691700.
 33. Chen C, Zhang C, Wang X, Zhang F, Zhang Z, Ma P, Feng S. *Helicobacter pylori* infection may increase the severity of nonalcoholic fatty liver disease via promoting liver function damage, glycometabolism, lipid metabolism, inflammatory reaction and metabolic syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2020 Jul;32(7):857-866. doi: 10.1097/MEG.0000000000001601. PMID: 31714387; PMCID: PMC7269023.
 34. Baj J, Forma A, Flieger W, Morawska I, Michalski A, Buszewicz G, Sitarz E, Portincasa P, Garruti G, Flieger M, Teresiński G. *Helicobacter pylori* Infection and Extragastric Diseases-A Focus on the Central Nervous System. *Cells.* 2021 Aug 25;10(9):2191. doi: 10.3390/cells10092191. PMID: 34571840; PMCID: PMC8469861.
 35. Xie Q, He Y, Zhou D, Jiang Y, Deng Y, Li R. Recent research progress on the correlation between metabolic syndrome and *Helicobacter pylori* infection. *PeerJ.* 2023 Jul 19;11:e15755. doi: 10.7717/peerj.15755. PMID: 37483988; PMCID: PMC10362851.
 36. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2017 Aug;11(8):215-225. doi: 10.1177/1753944717711379. Epub 2017 Jun 22. PMID: 28639538; PMCID: PMC5933580.
 37. Alkhulaifi F, Darkoh C. Meal Timing, Meal Frequency and Metabolic Syndrome. *Nutrients.* 2022 Apr 21;14(9):1719. doi: 10.3390/nu14091719. PMID: 35565686; PMCID: PMC9102985.
 38. Xu H, Li X, Adams H, Kubena K, Guo S. Etiology of Metabolic Syndrome and

- Dietary Intervention. *Int J Mol Sci.* 2018 Dec 31;20(1):128. doi: 10.3390/ijms20010128. PMID: 30602666; PMCID: PMC6337367.
39. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018 Feb 26;20(2):12. doi: 10.1007/s11906-018-0812-z. PMID: 29480368; PMCID: PMC5866840.
 - 40.25. Kakiuchi T. Commentary: Association between *Helicobacter pylori* infection and metabolic syndrome and its components. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Aug 21;14:1270855. doi: 10.3389/fendo.2023.1270855. PMID: 37670882; PMCID: PMC10475952.
 41. Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, Allam S, Bou Zerdan M, Bouferraa Y, Assi HI. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan 12;23(2):786. doi: 10.3390/ijms23020786. PMID: 35054972; PMCID: PMC8775991.
 42. Mendrick DL, Diehl AM, Topor LS, Dietert RR, Will Y, La Merrill MA, Bouret S, Varma V, Hastings KL, Schug TT, Emeigh Hart SG, Burleson FG. Metabolic Syndrome and Associated Diseases: From the Bench to the Clinic. *Toxicol Sci.* 2018 Mar 1;162(1):36-42. doi: 10.1093/toxsci/kfx233. PMID: 29106690; PMCID: PMC6256950.
 43. Liu Y, Shuai P, Chen W, Liu Y, Li D. Association between *Helicobacter pylori* infection and metabolic syndrome and its components. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Jun 19;14:1188487. doi: 10.3389/fendo.2023.1188487. PMID: 37404306; PMCID: PMC10316390.
 44. Yu Y, Cai J, Song Z, Wang J, Wu L. Association of *Helicobacter pylori* infection with metabolic syndrome in aged Chinese females. *Exp Ther Med.* 2019 Jun;17(6):4403-4408. doi: 10.3892/etm.2019.7509. Epub 2019 Apr 19. PMID: 31105780; PMCID: PMC6507522.
 45. Asmelash D, Nigatie M, Melak T, Alemayehu E, Ashagre A, Worede A. Metabolic syndrome and associated factors among *H. pylori*-infected and negative controls in Northeast Ethiopia: a comparative cross-sectional study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024 Jul 16;15:1358411. doi:

- 10.3389/fendo.2024.1358411. PMID: 39081792; PMCID: PMC11286460.
46. Vafaeimanesh J, Bagherzadeh M, Mirzaei A, Parham M, Norouzinia M, Vafaee R. Effect of *Helicobacter pylori* on metabolic syndrome parameters in diabetic patients. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2016 Dec;9(Suppl1):S36-S41. PMID: 28224026; PMCID: PMC5310798.
 47. Rahman MM, Kibria MG, Sultana N, Akhter M, Begum H, Haque MA, Haque R, Sarker SA, Ahmed F, Hasan M. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* and its association with metabolic syndrome in a rural community of Bangladesh. *JGH Open*. 2020 Nov 24;5(1):64-72. doi: 10.1002/jgh3.12448. PMID: 33490615; PMCID: PMC7812465.
 48. Han C, Ni Z, Yuan T, Zhang J, Wang C, Wang X, Ning HB, Liu J, Sun N, Liu CF, Shi M, Lu WQ, Shi YQ. Influence of serum vitamin D level on *Helicobacter pylori* eradication: A multi-center, observational, prospective and cohort study. *J Dig Dis*. 2019 Aug;20(8):421-426. doi: 10.1111/1751-2980.12793. Epub 2019 Jul 3. PMID: 31145549; PMCID: PMC6851741.
 49. Habbash F, Alalwan TA, Perna S, Ahmed N, Sharif O, Al Sayyad A, Gasparri C, Ferraris C, Rondanelli M. Association between Dietary Habits and *Helicobacter pylori* Infection among Bahraini Adults. *Nutrients*. 2022 Oct 10;14(19):4215. doi: 10.3390/nu14194215. PMID: 36235867; PMCID: PMC9572631.
 50. Huang B, Yan S, Chen C, Ye S. Effect of 25-hydroxyvitamin D on *Helicobacter pylori* eradication in patients with type 2 diabetes. *Wien Klin Wochenschr*. 2019 Feb;131(3-4):75-80. doi: 10.1007/s00508-018-1416-y. Epub 2018 Dec 12. Erratum in: *Wien Klin Wochenschr*. 2019 Jan;131(1-2):48. doi: 10.1007/s00508-018-1438-5. PMID: 30542778; PMCID: PMC6394653.
 51. Assaad S, Costanian C, Jaffal L, Tannous F, Stathopoulou MG, El Shamieh S. Association of TLR4 Polymorphisms, Expression, and Vitamin D with *Helicobacter pylori* Infection. *J Pers Med*. 2019 Jan 11;9(1):2. doi: 10.3390/jpm9010002. PMID: 30641993; PMCID: PMC6463146.
 52. Shafrir A, Shauly-Aharonov M, Katz LH, Paltiel O, Pickman Y, Ackerman Z.

- The Association between Serum Vitamin D Levels and *Helicobacter pylori* Presence and Eradication. *Nutrients*. 2021 Jan 19;13(1):278. doi: 10.3390/nu13010278. PMID: 33478000; PMCID: PMC7835846.
53. Cai X, Li X, Jin Y, Zhang M, Xu Y, Liang C, Weng Y, Yu W, Li X. Vitamins and *Helicobacter pylori*: An Updated Comprehensive Meta-Analysis and Systematic Review. *Front Nutr*. 2022 Jan 18;8:781333. doi: 10.3389/fnut.2021.781333. PMID: 35118105; PMCID: PMC8805086.
 54. Liu D, Ren L, Zhong D, Zhang W, Li WW, Liu J, Han C. Association of serum vitamin D levels on *Helicobacter pylori* infection: a retrospective study with real-world data. *BMC Gastroenterol*. 2023 Nov 13;23(1):391. doi: 10.1186/s12876-023-03037-2. PMID: 37957555; PMCID: PMC10644572.
 55. Magsi I, Hussain Keerio S, Kumar C, Talpur AS, Shahzeen F, Mushtaq Abbasi Z, Lohano M, Kumar V, Rizwan A. Response of *Helicobacter Pylori* Eradication Treatment in Patients With Normal and Below-Normal Serum Vitamin D Levels. *Cureus*. 2021 Apr 30;13(4):e14777. doi: 10.7759/cureus.14777. PMID: 34094742; PMCID: PMC8169094.
 56. Gao T, Zhao M, Zhang C, Wang P, Zhou W, Tan S, Zhao L. Association of *Helicobacter pylori* Infection with Vitamin D Deficiency in Infants and Toddlers. *Am J Trop Med Hyg*. 2020 Mar;102(3):541-546. doi: 10.4269/ajtmh.19-0523. PMID: 31933468; PMCID: PMC7056419.
 57. Argano C, Mirarchi L, Amodeo S, Orlando V, Torres A, Corrao S. The Role of Vitamin D and Its Molecular Bases in Insulin Resistance, Diabetes, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Disease: State of the Art. *Int J Mol Sci*. 2023 Oct 23;24(20):15485. doi: 10.3390/ijms242015485. PMID: 37895163; PMCID: PMC10607188
 58. Płudowski P, Kos-Kudła B, Walczak M, Fal A, Zozulińska-Ziółkiewicz D, Sieroszewski P, Peregud-Pogorzelski J, Lauterbach R, Targowski T, Lewiński A, Spaczyński R, Wielgoś M, Pinkas J, Jackowska T, Helwich E, Mazur A, Ruchała M, Zygmunt A, Szalecki M, Bossowski A, Czech-Kowalska J, Wójcik M, Pyrżak B, Żmijewski MA, Abramowicz P, Konstantynowicz J,

- Marcinowska-Suchowierska E, Bleizgys A, Karras SN, Grant WB, Carlberg C, Pilz S, Holick MF, Misiorowski W. Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D Deficiency: A 2023 Update in Poland. *Nutrients*. 2023 Jan 30;15(3):695. doi: 10.3390/nu15030695. PMID: 36771403; PMCID: PMC9920487.
- 59.Pludowski P, Takacs I, Boyanov M, Belaya Z, Diaconu CC, Mokhort T, Zherdova N, Rasa I, Payer J, Pilz S. Clinical Practice in the Prevention, Diagnosis and Treatment of Vitamin D Deficiency: A Central and Eastern European Expert Consensus Statement. *Nutrients*. 2022 Apr 2;14(7):1483. doi: 10.3390/nu14071483. PMID: 35406098; PMCID: PMC9002638.
- 60.Pfotenhauer KM, Shubrook JH. Vitamin D Deficiency, Its Role in Health and Disease, and Current Supplementation Recommendations. *J Am Osteopath Assoc*. 2017 May 1;117(5):301-305. doi: 10.7556/jaoa.2017.055. PMID: 28459478.
- 61.Zhang Y, Fang F, Tang J, Jia L, Feng Y, Xu P, Faramand A. Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2019 Aug 12;366:l4673. doi: 10.1136/bmj.l4673. Erratum in: *BMJ*. 2020 Sep 22;370:m2329. doi: 10.1136/bmj.m2329. PMID: 31405892; PMCID: PMC6689821.
- 62.El Shahawy MS, Hemida MH, El Metwaly I, Shady ZM. The effect of vitamin D deficiency on eradication rates of *Helicobacter pylori* infection. *JGH Open*. 2018 Aug 2;2(6):270-275. doi: 10.1002/jgh3.12081. PMID: 30619936; PMCID: PMC6308038.