

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кировский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Приходько Максим Николаевич

**Особенности течения хронического гастрита и хронической ишемической  
болезни сердца в условиях их коморбидности**

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
Симонова Жанна Георгиевна,  
доктор медицинских наук, доцент

Киров – 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	17
1.1. Коморбидность и хроническая ишемическая болезнь сердца: современный взгляд на проблему.....	17
1.2. Поражение слизистого слоя желудка у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца: актуальность проблематики.....	19
1.3. <i>H. pylori</i> – ассоциированные заболевания гастродуоденальной зоны как сопутствующая патология у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца.....	21
1.4. Проблематика атрофических изменений слизистого слоя желудка у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца.....	24
1.5. Медикаментозные подходы к терапии хронического гастрита у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца.....	29
1.6. Качество жизни пациентов с сочетанием хронической ишемической болезни сердца и хронического гастрита.....	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
2.1. Организация исследования.....	37
2.2. Схема проведения исследования.....	39
2.3. Общая характеристика пациентов с хронической ИБС в сочетании с патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта.....	41
2.4. Методы исследования со статистической обработкой .....	45
2.4.1. Оценка клинического статуса и качества жизни пациентов с хронической ИБС в сочетании с хроническим гастритом.....	45
2.4.2. Методы верификации хронической ишемической болезни сердца.....	46
2.4.3. Методы верификации патологии гастродуоденальной зоны и патологии органов брюшной полости у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца.....	50
2.4.4. Методы диагностики <i>H. pylori</i> .....	51

2.4.5. Лабораторные методы исследования.....	54
2.4.6. Математический метод прогнозирования с помощью модели логит – регрессии.....	54
2.4.7. Методы статистической обработки результатов.....	55
ГЛАВА 3. АНАЛИЗ КЛИНИКО – ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С <i>H. PYLORI</i> -АССОЦИИРОВАННЫМ ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ.....	58
3.1. Особенности поражения слизистого слоя гастродуоденальной зоны у пациентов с хронической ИБС в сочетании с заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта.....	58
3.2. Изучение клинико–эндоскопических особенностей течения хронического <i>H. pylori</i> – ассоциированного гастрита у пациентов с хронической ИБС.....	66
3.3. Изучение штаммов <i>H. pylori</i> по результатам морфологического исследования гастробиоптатов, полученных у пациентов с хронической ИБС в сочетании с <i>H. pylori</i> – ассоциированным хроническим неатрофическим и атрофическим гастритом.....	70
3.4. Изучение параметров эхокардиографии у пациентов с хронической ИБС в сочетании с <i>H. pylori</i> – ассоциированным хроническим неатрофическим и атрофическим гастритом.....	74
3.5. Изучение лабораторных показателей у пациентов с хронической ИБС в сочетании с <i>H. pylori</i> – ассоциированным хроническим неатрофическим и атрофическим гастритом.....	78
3.6. Изучение результатов коронароангиографии у пациентов с хронической ИБС в сочетании с <i>H. pylori</i> – ассоциированным хроническим неатрофическим и атрофическим гастритом.....	81
3.7. Анализ результатов дуплексного сканирования общей сонной и внутренней сонной артерий у пациентов с хронической ИБС в сочетании с <i>H. pylori</i> – ассоциированным хроническим неатрофическим и атрофическим гастритом.....	84

ГЛАВА 4. КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С Н. PYLORI-АССОЦИИРОВАННЫМ ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ.....	88
4.1. Оценка диспепсических симптомов у пациентов с хронической ИБС в сочетании с Н. pylori – ассоциированным хроническим неатрофическим и атрофическим гастритом при помощи опросника «7 симптомов за 7 дней».....	88
4.2. Изучение качества жизни пациентов с хронической ИБС в сочетании с Н. pylori – ассоциированным хроническим неатрофическим и атрофическим гастритом с помощью опросника EUROQOL – 5D – 5L (VERSION 1.0, 2011).....	90
4.3. Изучение качества жизни пациентов с хронической ИБС в сочетании с Н. pylori – ассоциированным хроническим неатрофическим и атрофическим гастритом с помощью опросника «SF - 36».....	92
ГЛАВА 5. ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С СОЧЕТАНИЕМ Н. PYLORI-АССОЦИИРОВАННОГО ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА ЗА ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ 12 МЕСЯЦЕВ.....	97
5.1. Оценка эффективности эрадикационной терапии у пациентов с сочетанием хронической ИБС и Н. pylori – ассоциированного хронического неатрофического и атрофического гастрита.....	97
5.2. Мониторинг клинической характеристики диспепсического синдрома у пациентов с сочетанием хронической ИБС и Н. pylori – ассоциированного хронического неатрофического и атрофического гастрита за период наблюдения 12 месяцев.....	99
5.3. Мониторинг эндоскопически визуализированных и морфологических особенностей слизистой оболочки желудка у пациентов с сочетанием хронической ИБС и Н. pylori – ассоциированного хронического неатрофического и атрофического гастрита за период наблюдения 12 месяцев.....	101
5.4. Динамика лабораторных показателей у пациентов с сочетанием хронической ИБС и Н. pylori – ассоциированного хронического неатрофического и атрофического гастрит за период наблюдения 12 месяцев.....	105

5.5. Динамика качества жизни пациентов с сочетанием хронической ИБС и <i>H. pylori</i> – ассоциированного хронического неатрофического и атрофического гастрита за период наблюдения 12 мес.....	106
5.6. Прогнозирование коморбидности <i>H. pylori</i> – ассоциированного хронического атрофического гастрита и хронической ИБС при помощи модели логит – регрессии.....	111
5.7. Клинические наблюдения.....	122
5.8. Обсуждение полученных результатов.....	132
Выводы.....	145
Практические рекомендации.....	147
Список сокращений и условных обозначений.....	148
Список литературы.....	152
Приложения.....	181

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Результаты современных эпидемиологических исследований демонстрируют высокую встречаемость нозологической синтропии кардиоваскулярной патологии и патологии гастродуоденальной зоны [77, 78, 79, 80, 100, 101]. Среди сердечно – сосудистых заболеваний лидирующие позиции, несомненно, занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС). В России на современном этапе распространенность ИБС составляет 5113,3 человек на 100 тыс населения, распространенность стенокардии – 2250,9 человек на 100 тыс населения (Росстат, 2021) [33]. По данным регистра REACH среди пациентов с хронической ИБС ежегодная смертность различалась в 6 раз, варьируя от 0,63% у лиц с необструктивным поражением коронарных артерий до 3,8% среди пациентов с перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) и сопутствующим сахарным диабетом (СД) [198].

Применение антитромботической терапии у пациентов с ИБС сопряжено с повышением риска кровотечений. Выбор антитромботической терапии и длительность ее применения может существенно различаться среди больных с разным геморрагическим риском. Сложной задачей является проведение антитромботической терапии у больных, имеющих высокий риск как ишемических, так и геморрагических осложнений. По данным регистра PARIS, среди больных с высоким риском кровотечений у 40% наблюдался высокий уровень ишемического риска [135]. Многочисленные исследования свидетельствуют о высокой распространенности поражения гастродуоденальной зоны в условиях коморбидности с ишемической болезнью сердца [8, 79, 80, 81, 100, 101, 200, 202]. В 60% случаев у больных ИБС выявляется сочетание с гастродуоденопатиями [235]. В 35% случаев у больных ИБС имеет место поражение гастроэзофагеальной зоны [56]. Изучение аспектов качества жизни у пациентов, страдающих сердечно – сосудистой патологией, помогает эффективно оценивать проводимые диагностические, лечебные и профилактические

мероприятия, что позволяет своевременно осуществлять коррекцию лечения [64]. Согласно данным сравнительного исследования А. А. Великанова выявлено более интенсивное проявление тревожности, обсессивности и копульсивности, паранойяльных тенденций у пациентов с ИБС на этапе подготовки к коронарному шунтированию (КШ) и в постоперационный период, также за период пребывания в кардиологическом стационаре в связи с КШ. В среднем, наиболее низкими являются такие показатели, как «Готовность к сотрудничеству» и «Самосознание» [26]. Следует отметить, что, одновременно с наблюдаемой тенденцией увеличения продолжительности жизни, происходит накопление патологических состояний, в том числе и психологического аспекта, которые требуют больших затрат материальных ресурсов, а также заинтересованности здравоохранения, служб социального обеспечения и общества в целом.

Актуальной проблемой современной медицинской науки является повышение эффективности лечения коморбидных больных. Еще великие русские терапевты С.П. Боткин и Г.А. Захарьин считали, что необходимо «лечить не болезнь, а больного». Так, пациентам с хронической ИБС при ассоциативном течении с гастродуоденальной патологией необходимы как антиангинальная и антиагрегантная терапии, так и благоприятная среда со стороны желудочно – кишечного тракта, с целью получения всей пользы терапии и минимизации рисков осложнений. Все это требует от врачей особого внимания и грамотности при выборе оптимально эффективной комбинированной терапии.

### **Степень разработанности темы**

Изучение особенностей эрозивно – язвенных поражений верхних отделов желудочно – кишечного тракта у пациентов с ИБС обусловлено высокой частотой и, соответственно, возможностью развития летальных осложнений. Так, по данным разных авторов частота эрозивно – язвенных гастродуоденопатий у пациентов с ИБС составляет 50 – 61,3% [1, 34]. Высокий риск развития желудочно – кишечных кровотечений у пациентов с ишемической болезнью сердца, по данным К. W. Huang и соавт., может достигать 12,5% [214]. Длительный приём ацетилсалициловой

кислоты может стать причиной желудочно – кишечных кровотечений в 4,5% случаев, увеличивая их риск в 2,3 раза [121]. Наличие эрозивно–язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) может явиться фактором, влияющим на эффективность лечения и приверженность к проводимой терапии у пациентов с коронарным атеросклерозом [108]. В одном из исследований у пациентов, госпитализированных в стационар по поводу ИБС, в 32% случаев были выявлены эрозивно – язвенные изменения гастродуоденальной зоны. Пациенты характеризовались высокими значениями индексов коморбидности Kaplan – Feinstein и CIRS – G и более высоким уровнем тревоги [63].

Бактерия *H. pylori* в 85 – 90% случаев является причиной хронического гастрита. Россия относится к странам с высокой распространенностью *H. pylori*. Выявлено, что распространенность хеликобактериоза среди взрослого населения в разных регионах страны находится на уровне 60 – 90%. Так, в Москве распространенность составляет 60,7% [112], в Санкт–Петербурге – 63,6% [11].

Изучению атрофических изменений СОЖ посвящено немало работ. Так, на основании данных десятилетнего проспективного исследования пациентов с хроническим активным гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori*, атрофия СОЖ была выявлена через 2 года у 6%, через 4 года – у 22%, через 6 лет – у 34% и через 10 лет наблюдения у 43% пациентов, при этом в группе контроля (*Helicobacter pylori* – негативные) атрофия не развивалась [227].

Согласно результатам отечественных исследований, атрофический гастрит выявлялся у 10–15% пациентов, обследованных по поводу заболеваний желудочно-кишечного тракта, а именно: в Красноярске – у 10,9%, в Новосибирске – у 10,1%, в Москве – у 14%, Санкт – Петербурге – у 10,8% [25].

На сегодняшний день известно, что инфекция *H. pylori* при хронизации воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка способствует с высокой долей вероятности более тяжелому течению коморбидно протекающей хронической ИБС [8, 80, 81, 96, 100, 101, 126, 128, 155, 200, 175, 236]. Инфицирование *H. pylori* сопровождается длительно существующей выработкой циркулирующих медиаторов воспаления, которые в свою очередь могут ухудшать



эндотелиальную функцию [11, 77, 78, 79, 80, 81, 139, 155, 179, 179]. Единичные работы представляют распространенность сопутствующих поражений желудка у пациентов с ИБС. Так, в исследовании Ж. Г. Симоновой распространенность *H. pylori* — ассоциированного хронического гастрита и дуоденита у пациентов с ИБС составила 56% [100]. В работе О. Н. Павлова частота встречаемости хронического гастрита у пациентов с ИБС составила 59,8% [79]. Данных о частоте встречаемости *H. pylori* — ассоциированного хронического атрофического гастрита у пациентов с хронической ИБС в доступном информационном пространстве мы не встретили.

С учетом недостаточности изучения проблемы коморбидности хронической ИБС и хронического гастрита в целом, полном отсутствии данных об атрофических изменениях слизистой оболочки желудка при ассоциативном течении с инфекцией *Helicobacter pylori* у рассматриваемого контингента пациентов, особую актуальность представляет проведение научного исследования особенностей течения хронического гастрита в условиях коморбидности с хронической ишемической болезнью сердца и изучение влияния этих особенностей на качество жизни пациентов. Улучшение качества жизни пациентов на современном этапе остается важной задачей реальной клинической практики.

### **Цели и задачи исследования**

**Цель исследования:** определить особенности течения хронического гастрита и хронической ишемической болезни сердца в условиях их коморбидности и изучить их влияние на качество жизни пациентов.

### **Задачи исследования:**

1. Проанализировать инфицированность *H. pylori* и частоту встречаемости хронического неатрофического и хронического атрофического гастрита среди пациентов с хронической ишемической болезнью сердца.

2. Изучить особенности эндоскопической картины слизистого слоя желудка, результаты морфологического исследования гастробиоптатов у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца в сочетании с хроническим гастритом.

3. Исследовать методом бактериологического тестирования изоляты штаммов *H. pylori*, выделенных от пациентов с хронической ишемической болезнью сердца в сочетании с хроническим гастритом, определить их антибиотикочувствительность к антимикробным препаратам.

4. В сравнительном аспекте проанализировать клинико – лабораторные характеристики, результаты инвазивной коронароангиографии и дуплексного сканирования сонных артерий у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца в сочетании с *H. pylori* – ассоциированным хроническим атрофическим и неатрофическим гастритом.

5. Дать сравнительную оценку качества жизни пациентов с хронической ишемической болезнью сердца в сочетании с *H. pylori* – ассоциированным хроническим атрофическим и неатрофическим гастритом и представить динамику качества жизни за 12-месячный период наблюдения.

### **Научная новизна**

Научная новизна обусловлена выработкой комплексного подхода, объединившего анализ эндоскопически визуализированных особенностей слизистого слоя желудка и результатов морфологического исследования гастробиоптатов с последующим изучением изолятов штаммов *H. pylori* у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца в сочетании с *H. pylori* – ассоциированным хроническим гастритом, что обеспечило возможность выявить высокий уровень инфицированности *H. pylori* в условиях коморбидности и определить, что особенностью хронического гастрита является высокий риск атрофических изменений слизистой оболочки желудка. Впервые в Кировской области проведено исследование изолятов штаммов *Helicobacter pylori*, выделенных у пациентов с хронической ИБС в сочетании с *H. pylori* – ассоциированным хроническим атрофическим и неатрофическим гастритом,

выполнена оценка их антибиотикочувствительности к антимикробным препаратам (in vitro). В сравнительном аспекте представлены клинические и эндоскопические особенности течения хронического неатрофического и хронического атрофического гастрита в условиях коморбидности с хронической ишемической болезнью сердца и их влияние на качество жизни пациентов. Представлена структура сопутствующей патологии верхних отделов желудочно — кишечного тракта у пациентов с хронической ИБС.

Впервые, на основании регрессионного анализа, выявлены наиболее значимые факторы, ассоциированные с развитием коморбидности хронического атрофического гастрита и хронической ИБС, и, предложен алгоритм оценки риска развития рассматриваемой коморбидности (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022666380 от 31.08. 2022).

Впервые разработан способ оценки вероятности наличия атрофического гастрита у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (Патент на изобретение РФ № 2806066 от 25.10.2023).

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Теоретическую значимость работы определяет развитие теоретических знаний, указывающих на высокий риск атрофических изменений слизистой оболочки желудка при инфицированности *H. pylori* у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца при множественном поражении коронарных артерий, пролонгированном приеме ИПП, более выраженном поражении общей сонной и внутренней сонной артерий по данным дуплексного сканирования. Результаты исследования показывают на важность многомерного анализа целого ряда параметров (поражение коронарного русла, стенозирование общей сонной и внутренней сонной артерий, прием ингибиторов протонной помпы (ИПП) и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), инфицированность *H. pylori*) с целью своевременного прогнозирования атрофии слизистой оболочки желудка у пациентов с коморбидностью хронической ишемической болезни сердца и хронического гастрита.

Комплексный анализ качества жизни пациентов с *H. pylori*-ассоциированным хроническим неатрофическим и атрофическим гастритами в условиях хронической ишемической болезни сердца, проведенный одновременно с помощью опросников EUROQOL – 5D – 5L (VERSION 1.0, 2011) и SF-36, убедительно показал снижение параметров социального и психологического функционирования, что определяет важность своевременных диагностических и лечебных мероприятий.

Практическая значимость работы определяется полученными результатами о возможности атрофии слизистой оболочки желудка у пациентов с *H. pylori*-ассоциированным хроническим гастритом в условиях коморбидности с хронической ИБС и акцентирует внимание терапевтов, кардиологов, гастроэнтерологов на своевременные диагностические мероприятия и лечебно – профилактический подход в ведении пациентов с рассматриваемой коморбидностью.

Применение программного продукта для персонального компьютера на основе математической модели логит – регрессионного анализа с достаточной чувствительностью и специфичностью позволяет прогнозировать риск развития хронического атрофического гастрита у пациентов с хронической ИБС.

Результаты работы используются в отделениях поликлиники и функциональной диагностики ГБУЗ АО «Котласская центральная городская больница имени святителя Луки (В.Ф. Войно-Ясенецкого)», в терапевтическом отделении клиники ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет». Результаты работы внедрены в учебный процесс кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России».

По теме диссертации опубликовано 30 научных работ, в том числе 13 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций, из них 6 статей опубликованы в журналах, входящие в международные реферативные базы данных и системы цитирования (Scopus), 17

работ опубликованы в материалах всероссийских и международных конференций, два изобретения: Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ: «Способ оценки риска развития атрофического гастрита у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца» (№ 2022666380 от 31.08. 2022, заявка №2022665399 от 12.08.2022); патент на изобретение Российской Федерации «Способ оценки вероятности наличия атрофического гастрита у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца» / (№ 2806066 от 25.10. 2023, заявка №2022120772 от 28.07.2022).

### **Методология и методы исследования**

Диссертационное исследование основано на анализе научной литературы, посвященной проблематике поражения слизистого слоя желудка у пациентов с хронической ИБС и, согласно дизайну - клиническое комбинированное: когортное поперечное одномоментное и открытое проспективное длительностью 12 месяцев. В ходе первого этапа (когортное поперечное одномоментное) были обследованы 308 пациентов с хронической ИБС. На втором этапе были сформированы две группы пациентов с хронической ИБС: с сочетанием *H. pylori* - ассоциированного хронического неатрофического гастрита и с сочетанием атрофического гастрита, также группа сравнения (пациенты с изолированным течением хронической ИБС). В процессе каждого этапа проводили: общеклиническое исследование, включающее сбор жалоб и анамнеза, лабораторные и инструментальные методы исследования, изучение качества жизни пациентов при помощи валидизированных опросников. В ходе исследования осуществлены: анализ и обработка полученных данных при помощи корректных методов статистического анализа.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. При высоком уровне инфицированности *H. pylori* (85,3%) среди пациентов с хронической ишемической болезнью сердца наиболее частыми заболеваниями желудка являются хронический неатрофический гастрит (50,8%) и хронический атрофический гастрит (24,4%). Течение атрофического гастрита в отличие от

неатрофического сопровождается малосимптомной клинической картиной и, при этом, более значимой частотой встречаемости CagA – штамма *H. pylori*.

2. Пациенты с коморбидным течением хронической ИБС и *H. pylori* – ассоциированного хронического, как неатрофического, так и атрофического, гастрита, в сравнении с пациентами с изолированным течением ИБС, характеризуются преобладанием многососудистого поражения коронарного русла и гемодинамически более значимым поражением сонных артерий, что способствует ускорению декомпенсирования состояния и прогрессирующим изменениям слизистой оболочки желудка, которые могут быть спрогнозированы с использованием логит-регрессионного анализа.

3. Качество жизни пациентов с сочетанием ИБС и хронического гастрита, как неатрофического, так и атрофического, характеризуется выраженным снижением параметров. При этом пациенты с атрофическим гастритом отмечают более значимое, в сравнении с неатрофическим гастритом, снижение параметров психологического компонента здоровья. Более низкие параметры ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, определяются у пациентов с неатрофическим гастритом.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность результатов исследования подтверждена достаточным количеством обследованных пациентов (308), применением современных клинико – инструментальных методов исследования, в том числе молекулярно – генетических. Достоверность обусловлена использованием сертифицированного оборудования: эндоскопическая аппаратура – видеогастроскоп OLYMPUS H 170 (Olympus Medical Systems Corp, Япония), ультразвуковой сканер Vivid E9 (GE, США), ангиографический комплекс GE Innova 3100 IQ (GE Medical Systems, США). Диагностика и определение антибиотикочувствительности к *Helicobacter pylori* выполнялось на базе лаборатории направленного регулирования межмикробных взаимодействий в экзо – и эндомикроэкологических системах

(ФГБОУ ВО Кировского ГМУ). Данные получены на достаточном количестве наблюдений, проанализированы и статистически достоверны.

Основные положения диссертации представлены, обсуждены на заседании кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО Кировского ГМУ (от 21.03.2019 г.), на межкафедральном заседании кафедр ФГБОУ ВО Кировского ГМУ (от 26.06.2019 г., 28.03.2022 г.); на Российских и Международных научных симпозиумах: XVII Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежь и медицинская наука в XXI веке» (Киров, 2016 г.), Терапевтическом форуме «Мультидисциплинарный больной» Всероссийской конференции молодых терапевтов (Москва, 2017 г.), XVIII Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежь и медицинская наука в XXI веке» (Киров, 2017 г.), IV съезде терапевтов республики Татарстан (Казань, 2017 г.), XIII Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2018 г.), XXVI Объединенной Российской Гастроэнтерологической Неделе (Москва, 2020 г.).

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования. Формулирование основной идеи, планирование научной работы, включая формулировку рабочей гипотезы, определение методологии и общей концепции диссертационного исследования проводились совместно с научным руководителем Ж.Г. Симоновой, доктором медицинских наук, профессором кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ» Минздрава России. Цель и задачи сформулированы совместно с научным руководителем Ж.Г. Симоновой. Дизайн исследования разработан совместно с научным руководителем. Анализ современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме проведен лично диссертантом. Получение и интерпретация клинико – анамнестических данных осуществлялись лично диссертантом. Инструментальные и лабораторные исследования выполнялись на базе отделений Кировского областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кировская областная клиническая больница» (КОГБУЗ КОКБ) и на базе лаборатории направленного регулирования

межмикробных взаимодействий в экзо – и эндомикроэкологических системах (ФГБОУ ВО Кировского ГМУ). Статистическая обработка первичных данных, интерпретация и анализ, полученных результатов, написание и оформление рукописи диссертации осуществлялись соискателем лично. Основные положения диссертации представлены в виде научных публикаций и докладов на научно – практических мероприятиях в соавторстве с научным руководителем.

### **Соответствие паспорту специальности**

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), пунктам - 1, 2, 3, 5, 6.

### **Структура и объем диссертации**

Текст диссертации изложен на 182 страницах. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, 3 глав, в которых изложены результаты собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Материал диссертации включает 23 таблицы, 16 рисунков, 1 приложения, 2 клинических примера. Список используемой литературы состоит из 241 источника: 112 (46,5%) отечественных и 129 (53,5%) иностранных.



## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Коморбидность и хроническая ишемическая болезнь сердца: современный взгляд на проблему

Смертность от сердечно – сосудистых заболеваний в России по – прежнему остается высокой. В нашей стране в 28 % случаев причиной обращаемости взрослого населения в медицинские учреждения среди всех сердечно – сосудистых заболеваний (ССЗ) является ИБС [37]. Факторами риска ишемической болезни сердца являются: артериальная гипертензия (АГ), гиперхолестеринемия, курение, низкая физическая активность, ожирение и сахарный диабет. Социальные факторы риска, такие как урбанизация, индустриализация и экономическая отсталость населения, предрасполагают к массовому распространению ИБС в развивающихся странах [37]. Одним из ведущих факторов, определяющих прогноз хронической ИБС, является перенесенный инфаркт миокарда. По данным регистра APOLLO у каждого пятого больного (18,3%) основные сердечно – сосудистые осложнения (ИМ, инсульт, сердечно – сосудистая смерть) развиваются в течение первого года после перенесенного ИМ, а в последующие 3 года – еще у 20% пациентов [125]. Высокий риск событий наблюдается и у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий, которое встречается достаточно часто. Среди больных острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST распространенность многососудистого поражения варьирует от 40 до 80% [182].

Активные дискуссии медицинского сообщества по поводу проблемы коморбидности заболеваний обусловлены трудностями диагностики, отсутствием стандартов ведения коморбидных пациентов, полипрагмазией, прогностической неблагоприятностью коморбидности относительно конкретных заболеваний [48]. Что касается коморбидности с ИБС, то наиболее распространенной является коморбидность с артериальной гипертензией. Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) повышает риск возникновения ИБС более чем в 2 раза, острое нарушение мозгового кровотока (ОНМК) – более чем в 3 раза, сердечной недостаточности –

почти в 8 раз [70], так же ремоделирование сердца влияет на прогноз в отношении возникновения аритмий и сердечно – сосудистой смертности [13]. В исследовании INTERHEART обнаружено, что в общей популяции около 50 % риска инфаркта миокарда обусловлено дислипидемией и около 25 % – АГ [241]. На основании результатов исследования более 1 млн. пациентов показано, что стабильная и нестабильная стенокардия, ассоциированные с АГ, вносят большую часть вклада (43 %) в потерянные годы жизни у пациентов в возрасте старше 30 лет. Частота АГ среди пациентов с ИБС составляет 63,9 – 81,3 % и значительно увеличивается у больных старше 65 лет [106].

Современный этап научных исследований ознаменован большим числом работ, посвященных изучению коморбидности ИБС и НАЖБП. Ожирение считается хроническим мультифакторным гетерогенным заболеванием, характеризующимся наличием избыточной жировой ткани в организме. В последние десятилетия доказано, что абдоминальная висцеральная жировая ткань функционирует как эндокринный орган, приводя к активации провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли, интерлейкина-6, СРБ, лептина, уменьшению продукции противовоспалительных цитокинов и развитию инсулинорезистентности, что, в конечном итоге, способствует развитию и прогрессированию сердечно -сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза [14]. Среди большого числа молодых пациентов с ИБС, имеющих кардиохирургический профиль заболевания, отмечается развитие гемодинамически значимого коронарного атеросклероза, ассоциированного с высокой частотой выявления многокомпонентного метаболического синдрома [19]. Морфологической основой при ОКС является разрыв атеросклеротической бляшки или нарушение целостности эндотелия с последующим образованием тромбоцитарного тромба [231]. Разрушение атеросклеротической бляшки способствует развитию дисфункции эндотелия микроциркуляторного русла и диффузному воспалительному процессу в системном кровотоке с повышением уровней белков острой фазы, активацией нейтрофилов и моноцитов, выработкой цитокинов с провоспалительными и прокоагулянтными свойствами [136].

Воспалительная реакция сосудистой стенки считается патогенетическим фактором развития осложнений атеросклероза и проявлением хронического воспалительного заболевания [226].

В отношении коморбидности ИБС и патологии верхних отделов ЖКТ существует мнение об общности факторов риска, к которым относят курение, несбалансированное питание, ожирение, стрессы [51, 126]. Развитие пептических язв у этой категории пациентов связывают с применением дезагрегантов в качестве базисной терапии ИБС [100]. В последние годы появляются сведения об участии *H. pylori* в развитии атеротромбоза. Было обнаружено, что в группе пациентов с подтвержденной *H. pylori* - инфекцией частота клинически значимого коронарного стеноза была выше, чем в группе пациентов с отсутствием инфекции *H. pylori* [124]. Выдвигаются к обсуждению различные патогенетические механизмы для объяснения связи инфекции *H. pylori* с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В частности, обсуждается роль *H. pylori* в развитии и поддержании системного воспаления, индуцирующего повреждение эндотелия коронарных сосудов [124].

## **1.2. Поражение слизистого слоя желудка у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца: актуальность проблематики**

В исследовании COMPASS у пациентов с ИБС и/или заболеваниями периферических артерий, имевшими высокий риск ишемических осложнений атеросклероза, было установлено, что, комбинация аспирина в дозе 100 мг 1 р/сут с ривароксабаном 2,5 мг 2 р/сут достоверно на 25% снижает риск сосудистых событий и смертность, несмотря на повышение риска кровотечения в сравнении с монотерапией аспирином [145, 196, 197]. Уровень ишемических осложнений, по данным исследования COMPASS, у пациентов с ИБС считался высоким при сочетании одного из следующих критериев: возраст  $\geq 65$  лет или  $< 65$  лет и документированный атеросклероз или реваскуляризация в  $\geq 2$  сосудистых бассейнах, или  $\geq 2$  дополнительных фактора риска (курение в настоящее время, СД, почечная дисфункция с расчетной СКФ  $< 60$  мл/мин, сердечная недостаточность, нелакунарный ишемический инсульт давностью  $\geq 1$  мес.) [210]. Наибольшая

абсолютная польза от применения ривароксабана и аспирина выявлена у пациентов с наибольшим риском развития неблагоприятных сердечно – сосудистых событий (сердечно – сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт), с многососудистыми атеросклеротическими поражениями (сочетание ишемической болезни сердца, заболевания периферических артерий или цереброваскулярного заболевания), а также с СД, СН или хронической болезнью почек (ХБП) [118].

В научно — исследовательской работе О. Л. Арямкиной показано, что коморбидная патология с высоким кардиоваскулярным риском сопряжена с нарушениями тромбоцитарного звена гемостаза и формированием сочетанной патологии гастродуоденальной зоны. Подавление агрегации тромбоцитов указывает на риск кровотечений, а ее активизация – на риск тромбозов. Сердечно – сосудистые заболевания являются основными неинфекционными причинами инвалидизации и смертности населения планеты, требующие профилактики тромбоэмболических осложнений. У пациентов с кардиоваскулярной патологией чрезвычайно распространен хеликобактериоз. У больных с сердечно – сосудистой патологией, протекающей в рамках метаболического синдрома с высоким и очень высоким сердечно – сосудистым риском верифицирован гастродуоденит в 43% случаев, при чем НПВП – ассоциированным он являлся в 100% случаев, а *H. pylori* – ассоциированным – в 67% случаев. Параметры агрегометрии были снижены в каждом втором случае (52,6%), а в каждом девятнадцатом случае (5,26%) – повышены [6].

Согласно данным зарубежных авторов, сочетание ривароксабана и ацетилсалициловой кислоты статистически значимо не увеличивало частоту смертельного кровотечения по сравнению с монотерапией аспирином, но тем не менее риск геморрагических осложнений должен рассматриваться перед назначением комбинированной антитромботической терапии [150]. На основании данных клинических рекомендаций [99] высокий ишемический риск включает наличие у пациента многососудистого поражения коронарных артерий, в сочетании как минимум с одним из признаков: сахарный диабет (СД), требующий приема медикаментов, перенесенный инфаркт миокарда, атеросклеротическое

поражение периферических артерий, хроническая болезнь почек (ХБП) со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) 15 — 59 мл/мин./1,73 м<sup>2</sup>. Высокий риск кровотечения включает наличие у больного внутричерепного кровоизлияния, ишемического инсульта или другой внутричерепной патологии в анамнезе, недавнего кровотечения из желудочно — кишечного тракта (ЖКТ) или анемии вследствие потерь крови из ЖКТ, другой патологии ЖКТ, ассоциированной с повышенным риском кровотечения, печеночной недостаточности, гемморагического диатеза, старческого возраста и синдрома «хрупкости», ХБП, требующей диализа или СКФ < 15 мл/мин./1,73 м<sup>2</sup> [99]. Факторы риска, которые способствуют развитию эрозивно — язвенного поражения желудочно — кишечного тракта у пациентов с ИБС: возраст старше 60 лет, особенно старше 75 лет [50, 72], желудочно — кишечные кровотечения в анамнезе, совместный прием НПВП, антикоагулянтов, кортикостероидов, наличие инфекции *Helicobacter pylori* [120]. Частым этиологическим фактором эрозивно — язвенного процесса ЖКТ у пациентов с ИБС является постоянный прием ацетилсалициловой кислоты (АСК). Прием АСК может индуцировать поражение ЖКТ практически на всем протяжении - от пищевода до прямой кишки, но, особенно, поражение верхних отделов ЖКТ. При этом частота эрозивного гастрита может достигать 22%, язв пищевода — 0,9%, эрозий желудка и/или двенадцатиперстной кишки — 63,1%, язв желудка и/или ДПК — 40% [71, 111].

### **1.3. *H. pylori* – ассоциированные заболевания гастродуоденальной зоны как сопутствующая патология у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца**

На современном этапе научных достижений в качестве вероятной дополнительной причины прогрессирования ИБС рассматривают хронические инфекции, в том числе инфекцию *H. pylori*, которая утяжеляет течение атеросклеротического процесса путём инициирования воспаления и развития атероматозных изменений [116, 139, 140, 217]. Атерогенные свойства *H. pylori* ассоциированы с выработкой медиаторов воспаления, активацией лимфоцитов и

дислипидемией, которые в системном кровотоке могут взаимодействовать с эндотелием или атеросклеротически измененной сосудистой стенкой [132, 178]. Данные, полученные Ж. Г. Симоновой и соавт. (2014), указали на более выраженную сосудодвигательную дисфункцию эндотелия у больных ИБС в сочетании с язвенной болезнью, ассоциированной с *H. pylori*. Уровень СРБ значительно оказался выше у больных ИБС при сочетании с *H. pylori* – ассоциированной гастродуоденальной патологией [100, 101]. На основании результатов еще одного отечественного исследования было установлено, что инфекция *H. pylori* имеет свойства активировать локальный и системный воспалительный процесс, что можно рассматривать как вклад в прогрессирование коморбидности ИБС и гастродуоденальной патологии [78]. При нестабильном течении ИБС чаще выявляется хронический атрофический пангастрит, который сочетается с нарушениями микроциркуляции, нарушением моторики и развитием эрозий слизистой оболочки желудка. Увеличение степени обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки желудка и обострение хронического гастрита часто сочетается с угнетением антиоксидантной защиты и активизацией перекисного окисления липидов [79]. Результаты исследования под руководством М. Kowalski указали на более значимое сужение коронарного просвета у пациентов, имевших инфекцию *H. pylori*, что позволило утверждать о вероятном вкладе инфекции в ухудшение течения заболевания [179].

В качестве возможных механизмов воздействия *Helicobacter pylori* на организм человека на современном этапе рассматривают: 1) активация воспалительного процесса с продукцией цитокинов, эйкозаноидов и других медиаторов; 2) молекулярная мимикрия между антигенами бактерии и компонентами тканей макроорганизма с дальнейшим их аутоиммунным повреждением; 3) взаимодействие с тучными клетками с последующей секрецией биологически активных веществ, действующих на сосуды, бронхи и другие внутренние органы; 4) развитие аллергических реакций преимущественно немедленного типа; 5) снижение барьерной функции кишечника, приводящее к поступлению токсических продуктов, аллергенов в кровь; 6) поглощение макро –

и микроэлементов, в частности железа, для процессов своей жизнедеятельности и, следовательно, обкрадывание макроорганизма [5]. Ряд ученых рассматривают внежелудочные проявления хеликобактериоза в формировании остеопороза в виду приема ингибиторов протонной помпы [183], учащении приступов мигрени [117], неблагоприятном влиянии на печеночную ткань, в частности в формировании НАЖБП [161], в формировании халитоза [212], возможном ухудшении репродуктивной функции у мужчин [223], возможной связи с развитием гиперпластических, железистых полипов толстой кишки, а также колоректального рака [160]. Возможно инфицирование *H. pylori* ухудшает нейродегенеративный процесс при болезни Паркинсона [162].

*H. pylori* имеет широкий набор факторов патогенности, которые хорошо адаптированы к условиям паразитизма этого микроорганизма в желудке, что в итоге обеспечивает ему выживание в кислой среде желудочного содержимого и колонизацию слизистой оболочки [22]. В качестве важнейшего фактора патогенности *Helicobacter pylori* выделяют ген *Cag A*, который нарушает процессы клеточного обновления, снижает барьерную функцию СОЖ, участвует в секреции провоспалительных цитокинов. Вероятность развития язвенных дефектов слизистой оболочки желудка и малигнизация значительно возрастает при ассоциации с *Cag A* – позитивными штаммами *H. pylori* [220]. Также важную роль в развитии гастродуоденальной патологии играют и другие *Cag* – гены. Установлено, что *Cag* (E, H, L и M) активируют ядерный фактор NF –  $\kappa$ B [62, 69].

В геноме *H. pylori* имеются гены, ассоциированные с повышенной патогенностью микроорганизма, и обуславливающей в дальнейшем развитие атрофического гастрита, язвенных поражений желудка или ДПК, рака желудка – *Vac A*, *Cag A*, *ice A*, *bab A*, *dup A* [22, 23]. В генном кластере уреазы *H. pylori* обнаружены гены: *ure A*, *ure B* (ответственные за структурные субъединицы уреазы), *ure E*, *ure F*, *ure G*, *ure H* (ответственные за дополнительные белки), *ure I* (ответственные для перемещения мочевины в цитоплазму бактерии) [104]. Факторы вирулентности и патогенности *H. pylori* можно разделить на факторы, которые обеспечивают цитотоксичность, и факторы, которые ответственны за

колонизацию бактерии. Преобладание тех или иных факторов патогенности *H. pylori* отвечают за клинические проявления инфекции [27]. Доказано, что инфекция *H. pylori* способна ингибировать пролиферацию Т-лимфоцитов [171], и обладает способностью ускользания от иммунного ответа [158]. Установлено, что хеликобактерный гастрит является следствием взаимодействия бактерии с различными субпопуляциями Т-лимфоцитов, модификации баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, смещения иммунного ответа в сторону Th1 – реакции [156] и хронических изменений в системе иммунитета [191]. Среди больных с выраженным атрофическим гастритом тела желудка имеются изменения иммунного статуса в крови, проявляющиеся в развитии вторичного иммунодефицита и выраженном снижении содержания CD3+ и CD4+ – клеток и иммунорегуляторного индекса (CD4+/CD8+) [89]. *H. pylori* обладает значительным генетическим полиморфизмом, определяющим его патогенные свойства и влияющим на прогноз гастродуоденальной патологии [22, 23, 62]. В 60,9% случаев у подростков при *H. pylori* – ассоциированном хроническом гастрите выявлялась колонизация слизистой оболочки желудка высокопатогенными штаммами, содержащими гены Cag (A, C, E, F, H, M, T), Ure B, Ure I, Vac As1, Ice A, Bab A, hpa A, Alp B и Oip A. Присутствие высокопатогенных штаммов *H. pylori* по данным морфологического исследования оказалось сопряжено с высокими показателями обсемененности, усилением воспаления и развитием атрофии СОЖ [23].

#### **1.4. Проблематика атрофических изменений слизистого слоя желудка у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца**

Современная трактовка понятия хронический гастрит представляет это заболевание как хроническое воспаление СОЖ, проявляющееся клеточной инфильтрацией слизистой, нарушением физиологической регенерации и, в результате, атрофией железистого эпителия, кишечной метаплазией, нарушением функций желудка. В 1990 г. была представлена классификация ХГ «Сиднейская система», где на первые позиции выступила инфекция *H. pylori*. В 1994 г. были



восстановлены термины «атрофический» гастрит и «неатрофический» гастрит [127]. А в 2008 году была разработана и одобрена международными экспертами классификация OLGA [194], которая считается основной для гистологической оценки [195, 199]. Система OLGA использует протокол биопсийного исследования, принятый в «Сиднейской системе». В данной системе атрофия СОЖ рассматривается как ключевое повреждение для оценки прогрессии хронического гастрита и риска развития рака желудка. Маркером пролиферации клеток может считаться протеин Ki – 67 [94], который представляет собой ядерный антиген, который присутствует во всех пролиферирующих клетках (клетки, находящиеся в фазах G1, S, G2 и M клеточного цикла), и отсутствующий в клетках фазы G0. Ряд авторов считает, что *H. pylori* – инфекция способствует ускорению процессов клеточного обновления в слизистой оболочке желудка и, в свою очередь, может играть существенную роль в цепи событий, ведущих к последующему развитию рака желудка [159]. При *H. pylori* – ассоциированном хроническом атрофическом гастрите определяется повышение экспрессии протеина Ki – 67 в зоне пролиферативного компартмента СОЖ, что указывает на ускорение процессов клеточного обновления [82].

По данным исследования распространенности атрофического гастрита, проведенного в Красноярске (2011 г.), на основании измерения концентрации пепсиногена было установлено, что распространенность выраженного атрофического гастрита тела желудка составила 10,9%, а инфицированность *H. pylori* была выявлена у 90,0% пациентов [95]. При исследовании гастробиоптатов 121 пациента с наличием *H. pylori* – ассоциированного хронического гастрита обнаружено, что при атрофическом антрум – гастрите доминирует абсолютное уменьшение желез. При атрофическом мультифокальном гастрите обнаружен ранее не описанный механизм атрофии, обозначенный как гиперпролиферативная метапластическая атрофия [7]. При исследовании 1106 пациентов гастроэнтерологического профиля (г. Санкт Петербург), обсемененность слизистой оболочки желудка *H. pylori* была выявлена у 96,1% пациентов с атрофическим гастритом [8]. Атрофический гастрит принято разделять на аутоиммунный и

мультифокальный [119]. При этом рассматривают четыре стадии развития атрофического гастрита. Первая стадия включает нарушения внутриклеточной регенерации (стадия развития начальных и обратимых изменений). Вторая стадия характеризуется нарушением клеточной пролиферации (стадия развернутых, но обратимых изменений). Третья стадия – нарушения микроанатомии структур паренхимы (начальный этап необратимых изменений). И, заключительная, четвертая стадия – нарушения макроанатомических структур СОЖ в сочетании с выраженным нарушением паренхиматозно – стромальных взаимоотношений (патология реструктуризации стромы) [10, 88, 184].

Согласно современным представлениям существует два принципиально разных пути развития атрофических изменений слизистой оболочки желудка. Первый, при котором пролиферативный компартамент и/или железистый аппарат подвергается деструкции вследствие прямого повреждения или в результате воспалительного ответа. Второй, при котором избирательная деструкция специализированных клеток происходит в условиях сохранения стволовых клеток. При этом, в данном случае устранение причинного фактора может привести к регенерации главных и обкладочных клеток и к полному структурно – функциональному восстановлению СОЖ. И тот и другой путь могут иметь место при хронической инфекции *H. pylori*: с одной стороны, бактериальные токсины, а вероятнее протеазы, высвобождаемые активированными нейтрофилами, способны разрушать железистый эпителий; с другой стороны, продуцируемые антитела реагируют с эпитопами протонного насоса париетальных клеток [146].

Хронический атрофический гастрит считается ступенью к развитию рака желудка [102, 134]. При этом, среди инфицированных *H. pylori* ежегодно болеет до 3% атрофическим гастритом [142]. Крупномасштабное исследование, проведенное в Японии, по доказательству взаимосвязи атрофического гастрита и рака желудка, включило когорту из 4655 здоровых лиц, которые наблюдались в течение 16 лет, всем пациентам определялись в сыворотке крови пепсиногены и антитела к *H. pylori*. Авторы установили последовательность в развитии рака желудка: гастрит – атрофия – метаплазия – рак [240]. Установлено,

что у пациентов с тяжелой атрофией риск развития рака желудка повышается в 18 раз [221]. Патология СОЖ рассматривается в «свете» пограничных эпителиев организма, строение и функционирование которых базируется на эпителио – стромальных отношениях [131]. В свою очередь желудочный канцерогенез тесно связан с системой соединительной ткани [133]. Атрофия выступает в роли несостоятельности процессов регенерации на тканевом уровне, которые характеризуются выраженным дисрегенераторным процессом с формированием в эпителии – атрофии и очаговой гипер – , мета – и дисплазии на фоне прогрессирующих склеротических изменений, которые отражают нарушения эпителио – стромальных отношений [24, 65]. Дисбаланс в системе TGF –  $\beta$  – TGF –  $\beta$ R1 может быть связан с прогрессированием атрофических изменений и играть важную роль в возникновении многих форм рака [147, 166, 228]. Выраженный уровень TGF –  $\beta$  в СОЖ может проявляться в подавляющем пролиферацию эффекте, и вести к нарастанию атрофии [147]. Также возможно влияние прямого супрессирующего действия TGF –  $\beta$  на Т – хелперы, которое приводит к развитию локального иммунодефицита и нарушению иммунного надзора в СОЖ и, в результате, может быть одним из возможных механизмов канцерогенеза [147, 166, 228]. Считается, что ключевым моментом канцерогенеза является нарушение баланса пролиферации и апоптоза, например, при развитии атрофического гастрита имеет место быть преобладание процессов апоптоза, затем наблюдается последующее развитие кишечной метаплазии, которое «стабилизирует» процесс, в дальнейшем дедифференцировка приводит к развитию дисплазии и аденокарциномы с явным преобладанием пролиферации [239].

Среди пациентов с атрофическим гастритом в 40% случаев диагностируется тиреоидит Хашимото [193], что может быть обусловлено их общим эмбриональным энтодермальным происхождением (щитовидная железа развивается из первичной кишки) [176]. При нарушении выработки соляной кислоты нарушается количественный и качественный состав секрета поджелудочной железы, что приводит к нарушениям в работе желчевыводящих путей, нарушениям микробиома кишечной трубки [40, 142].

Инфекция *H. pylori* является ведущей причиной рака желудка [58, 59, 60, 133]. *H. pylori*, являясь канцерогеном I класса, вносит вклад в развитие 89% некардиального рака желудка [164]. В России заболеваемость раком желудка составила 24,65 на 100 тыс. населения в 2018 г. При этом, рак желудка занимает второе место в структуре смертности от онкологических заболеваний. На основании данных ретроспективного исследования, выполненного на протяжении 2009 – 2019 гг., средний возраст пациентов на момент установления диагноза составил 61,7 лет [3]. Среди новых случаев рака желудка 79% связано с длительным персистированием *H. pylori* [35]. При этом, распространенность *H. pylori* среди взрослого населения РФ составляет 65 – 92% [83]. На основании данных многоцентрового исследования «РАДИУС» обнаружено, что у 58% пациентов с верифицированным раком желудка была в анамнезе неэффективная антихеликобактерная терапия [85]. Цитокины являются факторами, обуславливающими взаимосвязь между хроническим воспалительным процессом и канцерогенезом. Так, ФНО –  $\alpha$  может способствовать увеличению продукции внутриклеточных реактивных форм кислорода, которые повреждают ДНК и приводят к мутациям [170]. ИЛ – 6 и ИЛ – 8 способствуют повышению пролиферативной активности различных типов клеток, также выживанию и миграции эндотелиальных клеток, что в сочетании с повышенной генетической нестабильностью эпителиальных клеток приводит к накоплению атипических клеток, и, в конечном итоге, способствует возникновению и росту новообразования [143, 169, 172]. Имеются данные, показывающие, что *H. pylori* – инфекция приводит одновременно к индукции апоптоза в желудочных эпителиоцитах и к ускорению их пролиферации [239]. Экспрессия протеинов, ответственных за процессы пролиферации и апоптоза, нарушается при усилении повреждения СОЖ, обусловленного хроническим течением *H. pylori* – инфекции [114, 239]. Ускорение клеточной пролиферации, стимулируемое хроническим *H. pylori* – ассоциированным повреждением, способствует развитию аденокарциномы [240]. Киотский консенсус систематизировал данные, полученные за последние несколько лет о заболеваниях, ассоциированных с *Helicobacter pylori* [110, 181].

Предикторами риска возникновения рака желудка являются кишечная метаплазия и атрофический гастрит [60, 237]. Риск развития рака желудка коррелирует с выраженностью и распространенностью атрофического гастрита. Рак желудка развивается согласно Каскаде Correa, согласно которому существует временная последовательность предраковых событий [60, 133]. Стратифицировать риск развития рака желудка позволяют системы гистологического стадирования OLGA и OLGIM [194, 230]. Частота рака желудка и атрофического гастрита увеличивается с возрастом. И, если процесс атрофии принимает выраженный и распространенный характер, то риск развития рака желудка возрастает экспоненциально [58, 102, 190].

### **1.5. Медикаментозные подходы к терапии хронического гастрита у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца**

В рассматриваемом нами контингенте пациентов с коморбидностью хронической ишемической болезни сердца и хронического гастрита наиболее агрессивным фактором относительно поражения СОЖ является бактерия *H. pylori*. Эрадикация инфекции *H. pylori* – есть основной путь терапии сопутствующего заболевания, который способствует снижению ее патогенного воздействия на СОЖ. Классическая эмпирическая тройная терапия первой линии признается устаревшей ввиду недостаточной эффективности в некоторых странах мира [218]. К более эффективным схемам эрадикации *H. pylori* относятся висмут – содержащие [185]. Рекомендовано использовать в качестве эмпирической терапии схемы с эффективностью эрадикации 90% и более [149, 238]. Группа ученых во главе с К. Fukase доказала эффективность эрадикационной терапии *H. pylori* для пациентов с эндоскопической резекцией рака желудка ранней стадии [177]. Наибольшая польза от эрадикационной терапии для канцеропревенции была выявлена при ее успешном проведении до развития атрофических изменений в слизистой оболочке желудка [157]. Эрадикационная терапия *H. pylori* полностью не может элиминировать риск развития рака желудка. Пациенты остаются в группе риска малигнизации желудка с выраженными и распространенными явлениями атрофии СОЖ, для данной когорты необходимо длительное, динамическое наблюдение с

регулярной эндоскопической и гистологической оценкой [58, 60, 187, 188]. Хронический поверхностный гастрит, ассоциированный с инфекцией *H. pylori*, способен прогрессировать в более тяжелые формы, включая атрофический гастрит, поэтому эрадикационная терапия должна включаться в алгоритмы ведения этой группы пациентов в качестве способа канцеропревенции [59, 60, 184]. Преимущества эрадикационной терапии направлены на остановку прогрессирующего повреждения СОЖ, профилактику и лечение *H. pylori* – ассоциированной язвенной болезни, что в итоге способствует уменьшению риска развития гастроинтестинальных осложнений, связанных с терапией НПВП и, в итоге, снижает риск развития рака желудка [58, 60, 174].

Основным фактором, предопределяющим эффективность эрадикации, является изучение чувствительности *H. pylori* к препаратам схем эрадикационной терапии [149, 186]. Неудачно проведенная эрадикация возбудителя является неблагоприятным фактором, который склонен провоцировать персистенцию хронической инфекции. Последствия хронизации воспаления известны и представлены научным сообществом [7, 92, 95, 100, 101, 103]. Особую актуальность данный факт приобретает относительно сопутствующего хронического атрофического гастрита [78, 95, 100, 208, 237, 213]. Эффективность эрадикации зависит от распространенности антибиотикорезистентности штамма в популяции и от индивидуальных генетических особенностей пациента (полиморфизм генов *CYP2C19*, *MDR1*) и иммунного ответа (полиморфизм гена *IL – 1b*) [57, 168]. Одним из основных факторов, предопределяющим эффективность эрадикационной терапии, рассматривается резистентность бактерии к антибиотикам предписанных схем эрадикации [10]. При резистентности *H. pylori* к кларитромицину выше 15 % первая линия эрадикационной терапии не обеспечит адекватного уровня эрадикации 85 – 90% [149]. На основании имеющихся данных, в США резистентность к кларитромицину находится на уровне от 10,6 до 25%, в Европе от 1,7 до 23,4% [207, 209]. В России, по данным эпидемиологического исследования резистентности *H. pylori* к компонентам эрадикационной терапии, проведенного Л. В. Кудрявцевой, установлено, что доля штаммов *H. pylori*,

резистентных к кларитромицину, постоянно возрастает. Так в 1999 г. их было 7,6 %, а в 2000 г. их доля достигла пограничного уровня в 16,6%, в 2005 г. увеличилась до 19,3% [52]. В 2009 году в исследовании Н. В. Барышниковой и соавт. было установлено, что в г. Санкт – Петербург резистентность к кларитромицину у больных язвенной болезнью составила 40 % [11]. На основании результатов исследования В. И. Симаненкова и соавт. (2015 г.), было выявлено, что 42,5% пациентов имели резистентность к метронидазолу, 27,1% – к левофлоксацину, 25% – к кларитромицину, 6,3% – к амоксициллину. Полученные результаты подчеркнули неэффективность использования эрадикационной терапии с кларитромицином и высокий уровень резистентности к левофлоксацину [96]. Распространенность антибиотикочувствительности *H. pylori* к основным препаратам эрадикационной терапии широко варьирует в мире и связана с уровнем потребления конкретных антибиотиков в данном регионе [59, 163]. В Европе отмечается перманентное снижение до 60 – 70 % эффективности использования терапии первой линии, что связано с ростом резистентности *H. pylori* к используемым препаратам [122, 129, 234]. Резистентность к кларитромицину в мире варьирует в диапазоне от 3% до 40%, в странах центральной Европы составляет в среднем от 4% до 7% [144, 163]. При исследовании чувствительности изолятов *H. pylori* к метронидазолу, выделенных из антрального отдела желудка составила в среднем 30%, а среди штаммов, выделенных из биоптатов слизистой ДПК – 19,7%. По данным литературы, уровень первичной резистентности *H. pylori* к метронидазолу в странах Европы составляет в среднем от 20% до 40% [148, 163]. Высокий рост устойчивости метронидазола послужил основанием для включения в схемы эрадикационной терапии фуразолидона [148]. Частое назначение кларитромицина для лечения инфекций респираторного тракта и метронидазола в лечении протозойных инвазий способствует увеличению первичной резистентности *H. pylori*, поэтому рекомендовано проводить периодические исследования чувствительности антимикробных препаратов [115, 189]. На основании результатов, полученных в ходе исследования А. О. Поздеевой и соавт., обнаружено, что выделенные изоляты *H. pylori* сохраняют достаточную первичную

чувствительность к препаратам первой, второй и третьей линии эрадикации [84]. Причины низкой эффективности стандартной тройной терапии, несмотря на низкий уровень резистентности к кларитромицину, заключаются в предшествующем приеме кларитромицина, низкой приверженности пациентов к лечению и развитием нежелательных реакций [91]. В России выявлен высокий уровень резистентности к левофлоксацину – 20% [4].

Фактором, препятствующим эффективной эрадикации, является колонизация СОЖ желудка высокопатогенными штаммами *H. pylori*. У большей части пациентов спустя 6 мес. после курса эрадикационной терапии сохраняется умеренная или выраженная степень воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка, а также морфологические признаки ее атрофии [61]. Для предупреждения развития и преодоления резистентности *H. pylori* рекомендован выбор схемы терапии первой линии с учетом антибиотикорезистентности *H. pylori* в данном регионе. При этом, следует достигать эффективности эрадикации свыше 90 – 95% [181, 238].

В реальной клинической практике не всегда есть возможность использования методик для определения чувствительности штаммов *H. pylori*, поэтому целесообразно в схемах эрадикации использовать антибиотики с низкой частотой развития к ним резистентности, добавление препаратов висмута и увеличение срока эрадикационной терапии до 14 дней [59]. Доказано, что при *H. pylori* инфекции возрастает воздействие факторов агрессии, что проявляется нарушением трех линий защиты слизистой оболочки, а именно слизисто – бикарбонатного барьера, эпителиального барьера и нарушаются репаративные процессы в слизистой оболочке желудка [109]. Пути повышения эффективности эрадикационной терапии обозначены следующим образом: продолжительность эрадикационной терапии до 14 дней, выбор ИПП и его дозы, включение висмута трикалия дицитрата, включение пробиотиков, включение ребамипида, повышение приверженности пациентов [41].

Актуальной проблемой эрозивно – язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки является широкое и, порой, неконтролируемое



применение НПВП. Бесконтрольный прием НПВП повышает в 5 раз возникновение гастродуоденальных язв и эрозий. Опасность желудочно – кишечных кровотечений у больных, принимающих НПВП, возрастает в 5 раз, прободение язв - в 6 раз, риск смерти, связанный с поражением ЖКТ - в 8 раз. НПВП ингибирует активность фермента циклооксигеназы (ЦОГ), имеющего два изомера – ЦОГ – 1, ЦОГ – 2. ЦОГ – 1 отвечает за синтез простагландинов в слизистой оболочке желудка, ЦОГ – 2 определяет противовоспалительный эффект. Факторы риска НПВП – гастропатии являются: пожилой возраст, сопутствующие заболевания, курение, алкоголь, доза и длительность приема НПВП, одновременный прием с другими лекарственными средствами (например, варфарин), *H. pylori*. Применение ацетилсалициловой кислоты с целью профилактики тромбозов у пациентов с ИБС может приводить к эрозивно – язвенному поражению желудка и двенадцатиперстной кишки. В исследовании под руководством Н. Ю. Боровковой установлено, что у больных хронической ИБС при сочетании с аспирином – индуцированными гастродуоденопатиями имеет место повышение уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови. Авторы исследования связывают повышение уровня провоспалительных цитокинов в качестве компонента патогенетической цепи развития аспирином – индуцированной гастродуоденальной патологии (ГДП). На данное звено патогенеза позитивное воздействие продемонстрировал препарат ребамипид в терапевтической дозе 300 мг/сутки в течение 2 месяцев в составе комплексной терапии аспирином – индуцированной ГДП у больных хронической ИБС [13].

#### **1.6. Качество жизни пациентов с сочетанием хронической ишемической болезни сердца и хронического гастрита**

ИБС является постоянно прогрессирующим заболеванием. Медицинские мероприятия преследуют целью улучшить состояние и качество жизни пациента [39, 222]. Крупные эпидемиологические исследования доказали, что контроль уровня артериального давления, дислипидемии, отказ от курения, контроль уровня гликемии у больных сахарным диабетом, снижение массы тела и регулярные

физические нагрузки способны существенно снизить заболеваемость ИБС, а также предотвратить прогрессирование заболевания [48]. В то же время, полученные данные А. Ю. Ефанова и соавт. (2010 г.), продемонстрировали низкую приверженность пациентов к рекомендациям по кардиопротективному образу жизни [111].

Проблеме изучения качества жизни у больных с ИБС посвящено достаточно много исследований [26, 29, 30, 35, 39, 63, 105]. При этом работы, представляющие анализ качества жизни у пациентов с хроническим гастритом, единичны. Вероятно, это связано с существующим мнением, что хронический гастрит имеет маломанифестное течение и, якобы, не склонен ухудшать качество жизни. В то же время коморбидность хронической ИБС и хронического гастрита представляют существенную проблему в отношении ухудшения качества жизни рассматриваемого контингента пациентов.

В данном случае требуется детальное изучение и поиск фактов, которые подтверждают влияние клинических и эндоскопических особенностей течения хронического, а тем более атрофического гастрита, протекающих в условиях коморбидности с хронической ИБС, на качество жизни. Пациенты с хронической ИБС вынуждены получать длительную антиагрегантную, антикоагулянтную терапию, а в ряде случаев двойную и тройную антиагрегантную терапию, что требует благоприятного состояния со стороны СОЖ. Слизистая оболочка гастродуоденальной зоны в большей степени поражается от длительного приема антиагрегантов при наличии факторов – агрессоров со стороны желудочно – кишечного тракта, а именно – пожилой возраст, сердечно – сосудистые заболевания, курение, инфицированность *H. pylori*. Как следствие возникают аспиринодуцированные гастродуоденопатии, язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, частые рецидивы хронического гастрита, а при ассоциации с инфекцией *H. pylori* – агрессивная трансформация поражения СОЖ.

Согласно результатам зарубежных исследований, у пациентов с ишемической болезнью сердца, готовящихся к хирургическому вмешательству, в том числе к коронарному шунтированию, были отмечены повышенная тревога и

депрессивные проявления [204, 205]. В период подготовки к операции КШ у пациентов были получены более высокие показатели ситуативной тревожности [204].

Среди пациентов с острой коронарной недостаточностью были выявлены достоверно более высокие значения ситуативной и личностной тревожности [39]. В группе больных с ОКС при сочетании с гастродуоденопатиями определялось более выраженное снижение показателей самочувствия и настроения, а также качества жизни по опроснику «SF – 36» по параметрам: ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, интенсивность боли, социальное функционирование и повышение уровня ситуативной тревожности и депрессии [105]. Еще в одном отечественном исследовании среди пациентов, госпитализированных в стационар по поводу ИБС, в 32% случаев были обнаружены эрозивно – язвенные изменения гастродуоденальной зоны. У данной категории пациентов определились высокие значения индексов коморбидности Kaplan-Feinstein и CIRS-G. Данная когорта больным, как оказалось, отличается более высоким уровнем тревоги [63].

Оценка качества жизни, являясь неотъемлемой частью диагностической тактики, представляет на современном этапе бесспорное условие контроля эффективности проводимой терапии, а улучшение качества жизни – главная цель терапевтических мероприятий и основное направление персонифицированной медицины.

### **Резюме**

Акцент на изучение поражения слизистой оболочки желудка у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца не случаен. Прежде всего, пациенты с хронической ИБС в составе базисной терапии получают антиагреганты, воздействующие на звено патогенеза (синтез простагландинов), а, в ряде случаев, двойную или тройную антиагрегантную терапию, антикоагулянтную терапию для профилактики сердечно – сосудистых осложнений. В качестве гастропротекторов рассматриваемый контингент пациентов длительно, порой бесконтрольно,

принимают ИПП, что, вероятно, может способствовать атрофическим изменениям слизистой оболочки желудка. Логично и закономерно возникает необходимость создания благоприятного фона со стороны слизистого слоя гастродуоденальной зоны для проведения эффективного и максимально безопасного, в плане осложнений, лечения кардиопатологии. *H. pylori* является основным этиологическим фактором поражения слизистой оболочки желудка, способствующим воспалительным изменениям в ней. Ассоциативное течение ишемической болезни сердца и патологии желудка диктует необходимость поиска медикаментозных путей комбинированной терапии с целью своевременного предотвращения поражения слизистой оболочки желудка. Актуальность в данной ситуации приобретают: во – первых, внедрение персонифицированного подхода к терапии пациентов с коморбидностью ИБС и хронического гастрита (как неатрофического, так и атрофического), во-вторых, повышение эффективности эрадикации инфекции *H. pylori* как основной причины поражения слизистой оболочки желудка у рассматриваемого контингента пациентов; в – третьих, достижение высокого уровня комплаенса со стороны пациентов, в – четвертых, улучшение качества жизни пациентов.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Организация исследования

Для решения поставленной цели и задач исследования предполагалась мощность исследования по специальным методам обследования, установленная в диапазоне 95%. Расчет размера выборки и доверительного интервала производился (с помощью онлайн калькулятора). Заложённая формула в программу была следующей:

$$SS = (Z^2 * p * (1-p)) / C^2$$

где: SS – размер выборки; Z – Z фактор; p – процент интересующих респондентов или ответов; c – доверительный интервал, в десятичной форме.

Научное исследование проведено на клинической базе кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России: Клиники Кировского ГМУ и терапевтических отделений КОГБУЗ «Кировская областная клиническая больница» за период 2015 – 2021 гг. в соответствии с планом НИР № 10 от 22.11.2016 г., номер государственной регистрации АААА-А18-118122090068-0 от 20.12.2018 г. Исследование одобрено локальным биоэтическим комитетом Кировского ГМУ от 24.11.2016 и соответствовало Хельсинской декларации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (2000), «Правилам клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Каждый пациент информирован, и, при получении письменного согласия на участие в научном исследовании по общепринятой форме, включен в исследование.

По дизайну исследование – клиническое комбинированное двухэтапное: когортное поперечное одномоментное и открытое проспективное длительностью 12 месяцев. В ходе выполнения первого этапа клинического исследования (когортное поперечное одномоментное) были обследованы 308 больных хронической ИБС.

Критерии включения (I этап): 1) установленный диагноз стабильной стенокардии I – III ФК, ХСН I, II А; 2) возраст от 35 до 70 лет; 3) согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования (I этап): 1) тяжелая ХСН ( $\geq$  II В); 2) злокачественные новообразования; 3) печеночная недостаточность; 4) нестабильная стенокардия, стабильная стенокардия IV ФК; 5) острый инфаркт миокарда (ОИМ) давностью менее 12 месяцев; 6) острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) давностью менее 12 месяцев; 7) ХБП  $\geq$  3А ст.

Диагноз хронической ИБС устанавливали согласно Национальным рекомендациям по диагностике и лечению стабильной стенокардии (2008, 2020) [46, 47], РКО и рекомендациям ESC по лечению стабильной ишемической болезни сердца (2013, 2019) [98, 99] с учетом клинических и инструментальных методов обследования (методы функциональной диагностики и инвазивные методы обследования), которые включали регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ), велоэргометрию, эхокардиографию (ЭХО КГ), дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (ДС БЦА) и коронароангиографию. ХСН диагностировали согласно Клиническим рекомендациям РКО «Хроническая сердечная недостаточность, Клинические рекомендации» (2016, 2020 гг.) [46, 47]. Заболевания гастродуоденальной зоны диагностировали в полном соответствии с Клиническими рекомендациями РГА [41, 42]. Хронический гастрит диагностировали в соответствии с общепринятыми соглашениями международного уровня (Хьюстонская классификация, 1996 г., система OLGA и OLGIM, 2008 г., Киотский консенсус, 2015 г.) [110, 127, 194, 195].

Согласно поставленным задачам исследования, у пациентов с хронической ИБС при сочетании с хроническим гастритом на основании морфологического исследования гастробиоптатов изучали изоляты штаммов *H. pylori* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), оценку их антибиотикочувствительности к лекарственным препаратам схем эрадикационной терапии.

Критерии включения (II этап): 1) установленный диагноз стабильной стенокардии II – III ФК, ХСН I, II А; 2) возраст от 35 до 70 лет; 3) наличие

хронического гастрита, ассоциированного с инфекцией *H. pylori*; 4) согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования (II этап): 1) тяжелая ХСН ( $\geq$  II B); 2) злокачественные новообразования; 3) печеночная недостаточность; 4) нестабильная стенокардия, стабильная стенокардия IV ФК; 5) ОИМ давностью менее 12 месяцев; 6) ОНМК давностью менее 12 месяцев; 7) ХБП  $\geq$  3A ст.; 8) сахарный диабет 1 типа и декомпенсированный СД 2 тип; 9) НПВП – гастродуоденопатии.

На втором этапе исследования, согласно критериям включения и исключения, нами были сформированы две группы пациентов в зависимости от типа хронического гастрита: первая группа (n=50) – пациенты с сочетанием хронической ИБС и *H. pylori*- ассоциированного хронического неатрофического гастрита, вторая группа (n=50) – с сочетанием хронической ИБС и *H. pylori*-ассоциированного хронического атрофического гастрита. Группу сравнения составили 50 пациентов (хроническая ИБС без сочетания с инфекцией *H. pylori*, без хронического гастрита). Пациенты, не включенные во II этап исследования (n=158), получили полноценное лечение, наблюдение и диагностическую помощь в соответствии с национальными рекомендациями. Больные всех групп получали базисную терапию (ацетилсалициловая кислота, бета – блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, статины).

## 2.2. Схема проведения исследования

Первый этап: клинический осмотр пациента, диагностика и подтверждение хронической ИБС, ЭКГ, велоэргометрия, ЭХО КГ, коронароангиография (КАГ) (при наличии показаний), дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, оценка диспепсического синдрома, выполнение ЭГДС согласно имеющимся показаниям и при согласии пациента. Оценка результатов ЭГДС. Диагностика *Helicobacter pylori* (серологическое определение наличие *H. pylori*, биопсийно – уреазный тест определения *H. pylori*).

Общая схема проведения исследования представлена на Рисунке 1.

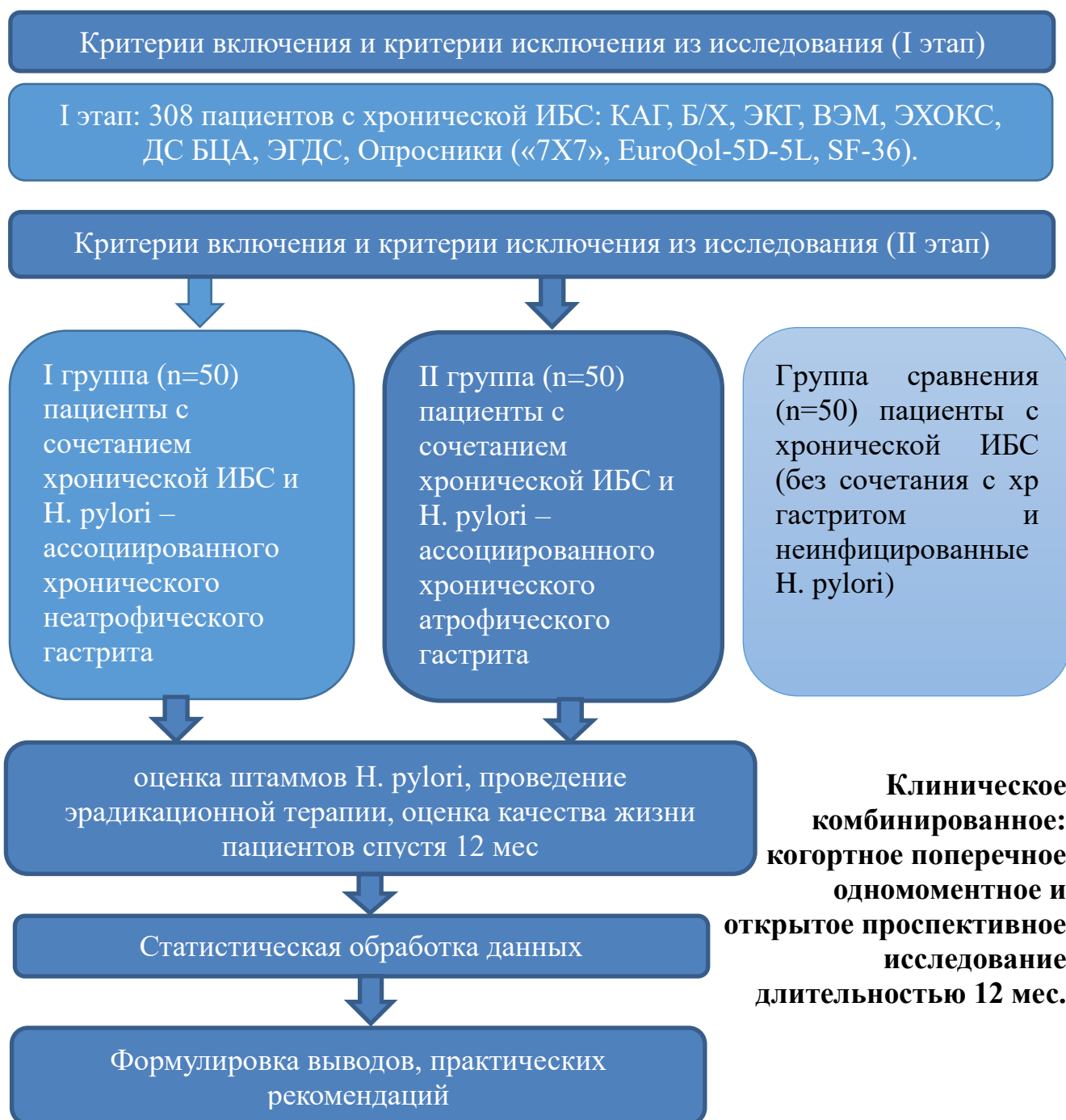


Рисунок 1 – Дизайн исследования.

Оценка результатов биоптатов, взятых при выполнении ЭГДС, оценка антибиотикочувствительности изолятов штаммов *H. pylori*.

Анкетирование с помощью опросников (Short Form Medical Outcomes Study (SF – 36), EuroQol – 5D – 5L (version 1.0, 2011), «7 симптомов за 7 дней» («7х7») [21, 137, 219]. Лабораторные исследования (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимические анализы крови: глюкоза, билирубин,



аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), мочевины, креатинин, СКФ, мочевиная кислота, общий холестерин, липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ), фибриноген).

Второй этап:

1 визит: включение в исследование согласно критериям включения и исключения. Инструктирование, выдача дневников самоконтроля и графика визитов и телефонных звонков.

1А визит: назначение на фоне базисной терапии эрадикационной терапии с учетом антибиотикочувствительности штаммов *H. pylori*, оценка переносимости эрадикации.

2 визит: (+35±4 дня): оценка эффективности эрадикации (ИФА АГ *H. pylori* в стуле).

3 визит: (+190±10 дней): оценка терапии, контроль дневников самонаблюдения, оценка показателей лабораторных исследований.

4 визит: (+390±10 дней): оценка терапии, контроль дневников самонаблюдения, оценка динамики лабораторных показателей. ЭГДС, оценка эндоскопических и морфологических особенностей слизистого слоя гастродуоденальной зоны, оценка диспепсических жалоб с помощью опросника «7 симптомов за 7 дней» и качества жизни с помощью опросников «EUROQOL – 5D – 5L (VERSION 1.0, 2011)» и «SF 36», биопсийный уреазный тест для определения *H. pylori*.

### **2.3. Общая характеристика пациентов с хронической ИБС в сочетании с патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта**

В процессе первого этапа исследования были обследованы 308 пациентов с хронической ИБС. Среди них количество больных стабильной стенокардией 1 ФК оказалось – 34 (11%), стабильной стенокардией 2 ФК – 145 (47,1%), стабильной стенокардией 3 ФК – 129 (41,9%) больных. ПИКС был выявлен у 134 (43,5%) больных. Перенесенное острое нарушение мозгового кровотока (ПОНМК) было

обнаружено у 15 (4,9%) больных. Сахарный диабет 2 типа имели 23 (7,5%) больных. Табачная зависимость установлена у 155 (50,3%) больных. Избыточная масса тела была выявлена у 153 (49,7%) больных, ожирение – 105 (34,1%) больных. Отягощенный анамнез по сердечно – сосудистым заболеваниям имели 222 (72,1%) больных.

Нами установлено, что коморбидность хронической ИБС и заболеваний верхних отделов ЖКТ диагностирована в 2/3 случаев – у 238 (77,3%) больных, в том числе в сочетаниях (Рисунок 2). Коморбидно протекающими с хронической ИБС оказались: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – у 6,7% (16), хронический атрофический гастрит – у 24,4% (58), язвенная болезнь желудка – у 5,0% (12), язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки – у 11,8% (28), НПВП – гастропатии – у 15,5% (37), хронический неатрофический гастрит – у 50,8% (121) пациентов (Рисунок 2). Распространенность хеликобактериоза составила 85,3% (203) случаев. Хронический панкреатит был выявлен у 5,0% (12) пациентов, желчнокаменная болезнь – у 10,5% (25) пациентов, неалкогольная жировая болезнь печени в стадии стеатоза – у 9,7% (23) пациентов. Индекс Чарльсона в среднем составил  $4,5 \pm 1,46$ .

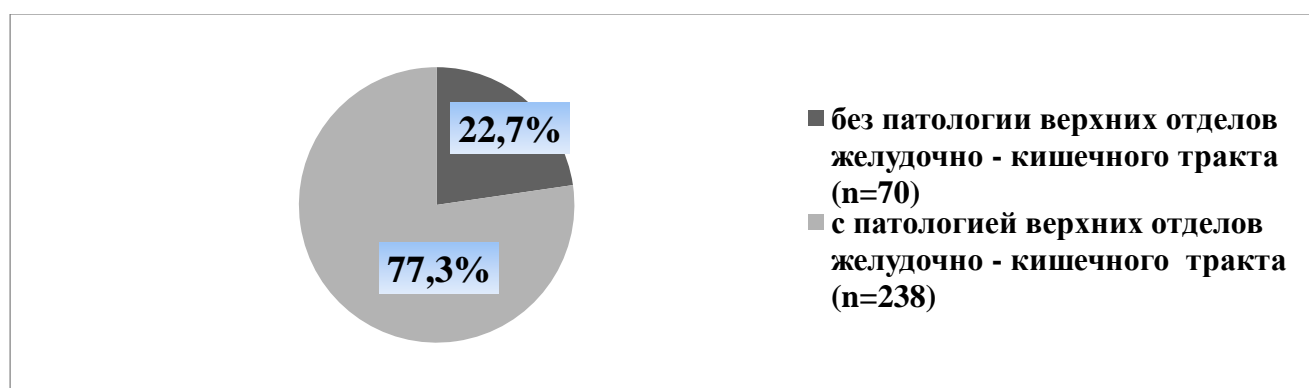


Рисунок 2 – Распространенность патологии верхних отделов желудочно – кишечного тракта у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (n=308).

В связи с высокой частотой *H. pylori* – ассоциированного хронического гастрита (хронический неатрофический гастрит (50,8%), хронический

атрофический гастрит (24,4%)) у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца на втором этапе нами были сформированы три группы больных. I группу (n=50) составили пациенты со стабильной стенокардией II – III ФК в сочетании с хроническим неатрофическим гастритом, II группу (n=50) - пациенты со стабильной стенокардией II – III ФК в сочетании с хроническим атрофическим гастритом. У всех пациентов I и II группы была подтверждена инфекция *H. pylori*. Группу сравнения (n=50) составили пациенты со стабильной стенокардией II – III ФК без сочетания с хроническим гастритом, и без инфекции *H. pylori* (Таблица 1).

Таблица 1 – Клиническая характеристика пациентов с хронической ИБС в сочетании с *H. pylori* – ассоциированным хроническим неатрофическим и атрофическим гастритом (второй этап)

Параметры	I группа (n=50)	II группа (n=50)	Группа сравнения(n=50)	P
Мужской пол, абс.(%)	39(78)	34(68)	37(74)	p <sub>1-2</sub> =0,261 p <sub>1-3</sub> =0,640 p <sub>2-3</sub> =0,509
Женский пол, абс.(%)	11(22)	16(32)	13(26)	p <sub>1-2</sub> =0,261 p <sub>1-3</sub> =0,640 p <sub>2-3</sub> =0,509
Возраст, годы, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	62 [51; 67]	64 [52; 69]	62[50;65]	p <sub>1-2</sub> =0,54 p <sub>1-3</sub> =0,84 p <sub>2-3</sub> =0,52
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , (M±σ)	30,2±4,3	28,7±3,2	28,1±4,1	p <sub>1-2</sub> =0,06 p <sub>1-3</sub> =0,01 p <sub>2-3</sub> =0,542
Избыточная масса тела, абс.(%)	29(58)	30(60)	25(50)	p <sub>1-2</sub> =0,839 p <sub>1-3</sub> =0,423 p <sub>2-3</sub> =0,315
Ожирение 1 ст., абс.(%)	14(28)	13(26)	12(24)	p <sub>1-2</sub> =0,822 p <sub>1-3</sub> =0,649 p <sub>2-3</sub> =0,818
Ожирение 2 ст. абс.(%)	2(4)	2(4)	1(2)	p <sub>1-2</sub> =1,12 p <sub>1-3</sub> =0,558 p <sub>2-3</sub> =0,558
Ожирение 3 ст. абс.(%)	1 (2%)	0	0	p <sub>1-2</sub> >0,05
Длительность ГБ,(M±σ)	21,0±3,7	23,1±3,8	20,7±4,4	p <sub>1-2</sub> =0,07 p <sub>1-3</sub> =0,14 p <sub>2-3</sub> =0,06
Длительность стабильной стенокардии, (M±σ)	14,3±3,7	14,9±3,5	13,5±3,2	p <sub>1-2</sub> =0,44 p <sub>1-3</sub> =0,32 p <sub>2-3</sub> =0,31

## Продолжение таблицы 1

Стенокардия II ФК, абс.(%)	28(56)	26(52)	26(52)	$p_{1-2}=0,689$ $p_{1-3}=0,689$ $p_{2-3}=1,0$
Стенокардия III ФК, абс.(%)	22(44)	24(48)	24(48)	$p_{1-2}=0,689$ $p_{1-3}=0,689$ $p_{2-3}=1,09$
Курение (в анамнезе), абс.(%)	32(64)	33(66)	29(58)	$p_{1-2}=0,834$ $p_{1-3}=0,539$ $p_{2-3}=0,410$
Курение (на момент исследования), абс.(%)	24(48)	21(42)	26(52)	$p_{1-2}=0,547$ $p_{1-3}=0,690$ $p_{2-3}=0,317$
Инфекция <i>H. pylori</i> , абс.(%)	50(100)	50(100)	0	
Прием НПВП (без учета антиагрегантной терапии), абс.(%)	25(50)	21(42)	12(24)	$p_{1-2}=0,423$ $p_{1-3}=0,008$ $p_{2-3}=0,056$
Прием ИПП, абс.(%)	15(30)	34(68)	10(20)	$p_{1-2}=0,0003$ $p_{1-3}=0,249$ $p_{2-3}=0,00001$

Примечания: 1.  $p_{1-2}$  – вероятность  $\alpha$ -ошибки при сравнении показателей между группами I и II с поправкой Бонферрони;  $p_{1-3}$  – между группой I и группой сравнения;  $p_{2-3}$  – между группой II и группой сравнения. 2. ИМТ – индекс массы тела; ГБ – гипертоническая болезнь; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ИПП – ингибиторы протонной помпы; ФК – функциональный класс.

Группы пациентов оказались сопоставимы по параметрам: возраст, пол, функциональный класс стабильной стенокардии, длительность гипертонической болезни и стенокардии. У пациентов I группы был определен более значимый индекс массы тела (ИМТ) по сравнению с группой контроля, соответственно,  $30,2 \pm 4,3$  против  $28,1 \pm 4,1$  кг/м<sup>2</sup>,  $p_{1-3}=0,01$ . Все пациенты с учетом основного заболевания получали антиагрегантную терапию.

С учетом результатов анкетирования пациентов с помощью оригинального Опросника (Приложение 1) нами выявлено, что приверженность к антиагрегантной терапии в I группе пациентов составила 88%(44), во второй – 72%(36). Пациенты II группы с более значимой частотой принимали ИПП, чем пациенты I и III группы, соответственно, (34 (68%) против 15(30%),  $\chi^2=14,446$ ,  $p=0,0003$ ; 34 (68%) против 10(20%),  $\chi^2=23,377$ ,  $p=0,00001$ ). Среди пациентов I группы прием НПВП (без учета антиагрегантной терапии) был выявлен в большей мере в сравнении с III группой, соответственно, (25(50%) против 12 (24%),  $\chi^2=7,250$ ,  $p=0,008$ ).

## **2.4. Методы исследования со статистической обработкой**

### **2.4.1. Оценка клинического статуса и качества жизни пациентов с хронической ИБС в сочетании с хроническим гастритом**

Комплекс обследования больных включал общеклинические методы (опрос, клиническое исследование), лабораторные исследования. Всем пациентам был предоставлен для заполнения оригинальный Опросник (Приложение 1). Оценка качества жизни пациентов проводилась с помощью опросников: 1) SF – 36 ((Short Form Medical Outcomes Study) (создан путем отбора 36 вопросов из Исследования Исходов Лечения (Medical Outcomes Study, MOS) [198, 219]; 2) EuroQol – 5D – 5L (version 1.0, 2011) [137]. Оценку диспепсических жалоб проводили с помощью опросника «7 симптомов за 7 дней» [21].

SF – 36 ("SF – 36 Health Status Survey") относится к неспецифическим опросникам для оценки качества жизни. 36 пунктов опросника сгруппированы в восемь шкал: физическое функционирование, ролевое функционирование, интенсивность боли, общее состояние здоровья, жизненная активность, социальное функционирование, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, психическое здоровье.

Шкалы группируются в два компонента: Физический и Психологический. Физический компонент здоровья (Physical health – PH) включает физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, интенсивность боли, общее состояние здоровья. Психологический компонент здоровья (Mental Health – MH) объединяет шкалы: психическое здоровье, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, социальное функционирование, жизненная активность. Результаты представляются в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленных таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень качества жизни.

EuroQol – 5D – 5L (version 1.0, 2011) представляет собой описательную систему, связанную со здоровьем, состоящую из пяти параметров: подвижность, уход за собой, повседневная деятельность, боль, дискомфорт в груди,

беспокойство, депрессия. На каждый из вопросов пациент может ответить в зависимости из пяти рангов с учетом своего состояния здоровья: не испытывает трудности, небольшие трудности, умеренные трудности, сильные трудности, очень сильные трудности.

Опросник «7×7» базируется на описании клинических симптомов согласно Римским критериям III пересмотра и включает вопросы о наличии и выраженности (незначительная, умеренная или выраженная) 7 основных симптомов функциональных заболеваний желудочно – кишечного тракта за последние 7 дней. При подсчете, баллы, отражающие наличие симптома и его интенсивность, суммировались, полученные баллы относительно каждого симптома также суммировались. Разработанная версия Опросника «7×7» позволяет пациенту ответить на вопросы, касающиеся основных симптомов, характерных для функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника, а врачу – объективно оценить их частоту и интенсивность, получив количественную характеристику их выраженности. Оценка тяжести состояния по Опроснику «7×7» была ранжирована, поскольку предполагалось в качестве инструмента сравнения применение ранжированной шкалы. В зависимости от полученной суммы баллов тяжесть состояния больного оценивалась следующим образом: отсутствие диспепсии (0 – 10 баллов), умеренная диспепсия (11 – 20 баллов), значительная диспепсия (21 – 30 баллов), выраженная диспепсия (свыше 30 баллов).

Оценка индекса Чарльсона выполнялась с помощью подсчета баллов с учетом коморбидного фона пациента. Анализ для подсчета баллов подлежали возраст пациента и соматические заболевания: инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, болезнь периферических артерий, цереброваскулярное заболевание, деменция, хроническое заболевание легких, болезнь соединительной ткани, язвенная болезнь, поражение печени, сахарный диабет, заболевание почек, злокачественные заболевания.

#### **2.4.2. Методы верификации хронической ишемической болезни сердца**

Во всех случаях диагноз ИБС был установлен на основании общеклинического обследования, а также общих инструментальных методов

(коронароангиография (КАГ), регистрация ЭКГ в покое и при физической нагрузке на велоэргометре, суточное мониторирование АД, суточное мониторирование ЭКГ, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (ДС БЦА) и ЭХО КГ). Основываясь на Национальных рекомендациях РКО по диагностике и лечению стабильной стенокардии (2008, 2020) [98, 99] мы определяли следующие состояния по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: стенокардия – стенокардия с документально подтвержденным спазмом, другие формы стенокардии, стенокардия неуточненная, хроническая ишемическая болезнь сердца, а именно атеросклеротическая сердечно – сосудистая болезнь, так описанная, атеросклеротическая болезнь сердца, перенесенный в прошлом инфаркт миокарда, аневризма сердца, аневризма коронарной артерии, ишемическая кардиомиопатия, бессимптомная ишемия миокарда, другие формы хронической ишемической болезни сердца, хроническая ишемическая болезнь неуточненная.

Коронарография проводилась на базе рентген–хирургического отделения методов диагностики и лечения КОГБУЗ «КОКБ» с помощью ангиографического комплекса GE Innova 3100 IQ (Производитель: GE Medical Systems (США)) с целью определения степени тяжести атеросклеротического процесса и решения вопроса об оперативном вмешательстве для повышения качества жизни пациентов. Коронароангиография выполнялась в условиях рентгеноперационной путем введения контрастного вещества в устья коронарных артерий под рентгенологическим контролем. Показания к выполнению КАГ: стратификация риска сердечно – сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с тяжелой стабильной стенокардией (ФК III – IV) или клинические признаки высокого риска ССО (для решения вопроса о способе реваскуляризации миокарда), длительный анамнез ИБС с высоким риском ССО и/или выраженных симптомах ишемии, при необъяснимом снижении локальной сократимости миокарда ЛЖ; перед оперативном лечении клапанной патологии сердца при наличии стенокардии, систолической дисфункции левого желудочка (Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии 2008, 2020, РКО) [98, 99]. Пациентам с

трехсосудистым поражением или поражением ствола левой коронарной артерии выполнялась балльная оценка риска открытых хирургических и чрескожных коронарных вмешательств с помощью шкалы SYNTAX Score.

Эхокардиография (ЭХОКГ) проводилась на аппарате Vivid E9 (GE, США). Тип ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) оценивали согласно классификации A. Ganau et al. (1992), в модификации R. V. Devereux et al. (1993) [203]: 1) концентрическая гипертрофия ЛЖ (увеличение индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и относительной толщины стенки (ОТС); 2) эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (увеличение ИММЛЖ при нормальной ОТС); 3) концентрическое ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) (увеличение ОТС при нормальном ИММЛЖ); 4) нормальная геометрия ЛЖ.

Структурно – геометрические показатели определялись в В – режиме в парастернальной длинной и короткой оси и апикальной позициях: конечно – диастолический размер ЛП, наибольшее расширение восходящего отдела аорты, конечно – диастолический размер ЛЖ, размер задней стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки, конечно – диастолический объем ЛЖ и левого предсердия (ЛП), изучались размеры правого желудочка и предсердия, оценивались параметры клапанного аппарата (раскрытие и площадь отверстия клапана) оценивался индекс сферичности, индекс относительной толщины стенок ЛЖ ( $\text{ИОТС} = (\text{ЗСЛЖ} + \text{ЗСЛЖ}) : \text{КДРЛЖ}$  (ИОТС, усл. ед.)), фракция выброса ЛЖ по Симпсону (%). В М – режиме изучалась фракция выброса ЛЖ по Тейхольц (%). В доплеровском режиме (постоянно – волновое, импульсно – волновое и цветное доплеровское картирование) оценивали: регургитация на клапанах сердца, показатели диастолической функции (Пик Е – максимальная скорость пика раннего диастолического наполнения ЛЖ (Е, м/с), Пик А – скорость пика позднего диастолического наполнения ЛЖ, кровотоков предсердной систолы (А, м/с), Соотношение пиков Е и А (Е/А, усл. ед.), Время замедления пика фазы раннего наполнения ЛЖ (Edec, мс)) и Систолическое давление в легочной артерии (СисДЛА, мм.рт.ст.).



При тканевой доплерографии оценивали  $e's$ ,  $e'l$ . Клиническим признаком замедления релаксации являлось снижение  $e's$  менее 8 см/с (от септальной стенки) и  $e'l$  менее 10 см/с (от латеральной стенки). Показателем раннего наполнения ЛЖ является пик  $E$ , определяемый в доплеровском режиме, который отражает максимальную скорость раннего диастолического наполнения. При анализе импульсно – волновой и тканевой доплерографии оценивался параметр  $E/e'$ , который считался высоким при более 15 (высокое давление наполнения ЛЖ), низким при менее 8 (нормальное давление наполнения ЛЖ) и 8 – 15 (промежуточным, серой зоной).

Изучение общей сонной и внутренней сонной артерий выполняли измерением толщины комплекса интима – медиа и атеросклеротических бляшек общей сонной и внутренней сонной артерий методом дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий [66, 97]. Исследование начинали с визуализации артерий в поперечном сечении, затем датчик устанавливали перпендикулярно средней линии шеи, сканируя артерии от верхнего края ключицы максимально вверх до уровня верхнего угла челюсти. При этом артерии представляли собой круг, постепенно расширяющийся в области бифуркации и раздваивающийся при отхождении внутренней и наружной сонной артерий. Нормой толщины комплекса интима – медиа ОСА был выбран показатель  $< 0,9$  мм. Локальное утолщение ТИМ оценивали по степени нарушения обструкции: нестенозирующая (сужение просвета сосуда по диаметру менее 20%), стенозирующая (сужение просвета сосуда по диаметру более 20%). По влиянию на гемодинамику: гемодинамически незначимая (менее 50% по диаметру), гемодинамически значимая (более 50% по диаметру), критический стеноз (90 – 99% по диаметру).

Велоэргометрия: на комплексе для проведения нагрузочных проб “Astrocard Polysystem FS” методом непрерывного ступенчатого повышения нагрузки, начиная с 25 Вт, величина ступени 25 Вт, длительность ступени – 3 мин, до достижения субмаксимального уровня ЧСС.

### **2.4.3. Методы верификации патологии гастродуоденальной зоны и патологии органов брюшной полости у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца**

Верификация гастродуоденальной патологии выполнялась на основании клинических рекомендаций Российской Гастроэнтерологической Ассоциации [30, 31, 32, 51]. Диагноз хронического гастрита устанавливали в соответствии с клинико – инструментальными и гистологическими критериями согласно Хьюстонской классификации гастритов (1996 г.) [127], Киотского консенсуса (2015 г.) [110], клинических рекомендаций Российской Гастроэнтерологической Ассоциации [41, 42]. Верификация хронического гастрита проведена по наличию персистирующего воспалительного инфильтрата, кишечной метаплазии, атрофии и эпителиальной дисплазии в слизистой оболочке желудка в соответствии с номенклатурой OLGA (2008 г.) [194, 195].

Для верификации сопутствующего поражения гастродуоденальной зоны больным с клинически установленным диагнозом ИБС после информирования об объеме и возможных осложнениях инвазивного исследования при их согласии выполняли ЭГДС на базе эндоскопического отделения КОГБУЗ «КОКБ» с помощью эндоскопической аппаратуры – видеогастроскоп OLYMPUS H 170 (Olympus Medical Systems Corp, Япония). Для оценки морфологической картины слизистой оболочки желудка применяли систему OLGA (2008 г.) [194, 195, 199], с помощью которой использовали интегральный подход с оценкой гистологической выраженности атрофии в антральном отделе и теле желудка с определением баллов в каждом биоптате (изучали 5 биоптатов (из тела желудка (2) и антрума (3))). Также оценивали степень развития гастрита в тех же биоптатах по совокупной интенсивности лимфогистиоцитарной и лейкоцитарной инфильтрации в соответствии с визуально – аналоговой шкалой, определяли степень выраженности изменений в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны (выраженность гиперемии, отека), их локализацию, наличие язв, эрозий и полипов. НПВП – гастродуоденопатии подтверждали на основании анамнестических данных и

результатов эндоскопического исследования слизистой оболочки гастродуоденальной зоны согласно национальным рекомендациям [44].

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, включающее изучение брюшного отдела аорты проводилось на аппарате Vivid E9 (GE, США). Исследование проводилось преимущественно конвексным датчиком и включало сканирование печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, селезенки. Исследование начиналось с сагитального среза нижней полой вены в качестве ориентира. Обзорное сканирование брюшного отдела аорты осуществлялось по длинной оси сосуда. Диаметр аорты определялся по короткой оси. Проводилась доплерография брюшного отдела аорты с изучением пиковой систолической скорости в сосуде.

#### 2.4.4. Методы диагностики *H. pylori*

Верификация хеликобактериоза проведена следующими методами.

1. Биохимический (уреазный) метод.
2. Гистологический метод.
3. Генетический метод ПЦР с определением *H. pylori* в гастробиоптате; определение фенотипов *H. pylori* – VacA, CagA, HopQ, Oip и др.
4. Серологический метод.

При выполнении гастроскопии пациентам выполняли биопсийно – уреазный тест определения *H. pylori* (Хелпил – тест). Положительным результатом считали изменение цвета среды (т.е. наличие микроорганизма *H. pylori*). Процедура исследования основывается на уреазной реакции:  $(\text{NH}_2)_2\text{CO} + 2\text{H}_2\text{O} + \text{H}^+ \xrightarrow{\text{уреаза}} 2\text{NH}_4^+ + \text{HCO}_3^-$ . *Helicobacter pylori* вырабатывает уреазу, которая метаболизирует мочевины до аммиака ( $\text{NH}_4^+$ ). Изменение цвета индикатора регистрирует образование аммония. При выполнении Хелпил – теста биоптат СОЖ помещался на поверхность индикаторного диска. Изменение цвета диска в течение трех минут расценивалось как положительный результат на *Helicobacter pylori*.

При ЭГДС выполняли забор гастробиоптатов для микробиологического и гистологического исследований. Парафиновые срезы гастробиоптатов готовили

традиционным методом, окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону. Оценивали воспалительно – клеточную инфильтрацию, наличие и тип атрофии, метаплазию, наличие дисплазии и неоплазии. Гистологический метод: определяли степень обсеменения подслизистого слоя на поверхности эпителия. I степень – слабая (+) – до 20 микробных тел в поле зрения при х 630; II степень – средняя (++) – до 21 – 50 микробных тел в поле зрения при х 630; III степень – высокая (+++) – более 50 микробных тел в поле зрения при х 630.

Гастробиоптаты помещали в транспортную среду Керри – Блэр. Биопсийный материал помещался в пробирку типа «эппендорф» с 20% раствором глюкозы и хранился до отправки в микробиологическую лабораторию в условиях холодильника при +4 °С. Гастробиоптаты доставлялись в микробиологическую лабораторию в течение 2 часов, где проводили ориентировочную микроскопию, культивирование и посев. Основной питательной средой для выделения и культивирования *H. pylori* использовался Кампилобак Агар (Hi Media, Индия). Посевы осуществляли в соответствии с отработанной методикой культивирования. Каждый образец биопсии одновременно высевался на две чашки Петри с агаром, содержащим антибиотики: ванкомицин в концентрации 6 мкг/мл, триметоприм, в концентрации 2 мкг/мл (растворяли в спирте) и амфотерицин В (или налидиксовую кислоту) в концентрации 2 – 10 мкг/мл.

В микроаэрофильных условиях при содержании кислорода около 5% осуществлялась инкубация посевов при помощи анаэроостатов системы GasPac100 с газогенерирующими пакетами типа GasPak (BBL Campy Pak Plus Microaerophilic System envelopes with Palladium Catalyst). На кровяной питательной среде на 5 – 7 сутки бактерия *H. pylori* формировала круглые, прозрачные, влажные колонии диаметром около 1 мм. Полученные в процессе первичного посева биопатов колонии *H. pylori*, использовали для приготовления мазков, окраски их по Граму, постановки уреазного теста. На основании характерной морфологической картины выделенных колоний, набора тестов: морфологии культуры в мазке, окрашенном по Граму, и наличии биохимических свойств (способности к продукции уреазы) с

использованием тест – системы API (bio Merieuch, Франция), определяли принадлежность выделенной культуры к роду *H. pylori*.

Для диагностики инфекции *H. pylori* у пациентов был выполнен серологический метод определения антител в сыворотке крови («ИФА – Хеликобактер IgG», тест – система иммуноферментная для выявления иммуноглобулинов класса G к *Helicobacter pylori*, Россия).

Выполняли изучение изолятов штаммов *H. pylori* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). ПЦР проводили с помощью ПЦР – амплификатора в режиме real – time с использованием тест – наборов (НПФ «Литех», Россия), который позволяет выявить несколько бактериальных геномов как вегетативных, так и кокковых форм. ПЦР методика представляет собой многократное увеличение числа копий (амплификация) специфического участка ДНК, катализируемое ферментом ДНК – полимеразой, и позволяет оценить генотипические и фенотипические характеристики возбудителя, в виду того что у каждого пациента имеется уникальный штамм *Helicobacter pylori*.

Антибиотикочувствительность выделенных штаммов *H. pylori* изучали с помощью метода серийных разведений. Данный метод основан на установлении ингибиции роста микроорганизма на питательном агаре, который содержит определенные концентрации антибиотика, с выявлением МИК (минимальной ингибирующей концентрации). Определяли чувствительность штаммов *H. pylori* к кларитромицину, амоксициллину, левофлоксацину, метронидазолу, тетрациклину, азитромицину и висмуту трикалия дицитрат. Среды и растворы антибактериальных препаратов готовились непосредственно перед использованием. На чашки Петри с ростом *H. pylori* добавляли 1 – 2 мл стерильного физиологического раствора, затем снималась бактериальная масса. Инокулюм наносили бактериологической петлей на поверхность чашки Петри с селективной кровяной средой с определенной концентрацией антибиотика. Затем чашки Петри помещали в микроанаэроостат с использованием газогенерирующих пакетов и инкубировали при температуре 37°C от 3 до 5 суток. После окончания инкубации отмечались чашки с концентрацией антибактериального препарата, вызывающей полное подавление роста микробов.

Контроль чистоты роста культуры оценивался по посеву на чашку Петри с селективной кровяной средой без добавления антибиотиков. Использованный метод позволил подразделить штаммы *H. pylori* на умеренно чувствительные, слабо чувствительные, высоко чувствительные и резистентные к антибактериальным препаратам.

После проведенной эрадикации (спустя  $35 \pm 4$  дня) пациентам выполняли оценку эффективности терапии методом ИФА (определение антигена к *H. pylori* в стуле, тест – система СИТО TEST *H. pylori* АГ).

#### **2.4.5. Лабораторные методы исследования**

Лабораторные исследования проводили на сертифицированном оборудовании центральной клиничко – диагностической лаборатории КОБУЗ Кировская областная клиническая больница: общий анализ крови (гематологические анализаторы: Sysmex XN – 9000 (Япония), Greiner Bio – One SRS 100/II (Австрия)), биохимический анализ крови: ЛПНП, ЛПВП, ТГ, общий холестерин, глюкоза, креатинин, СКФ (по формуле СКД – EPI), фибриноген, СРБ, АСТ, АЛТ, общий билирубин, мочевины, мочевая кислота, глюкоза, микроэлементы – калий, натрий, хлор (биохимический анализатор Cobas 8000 (e701) Roche Diagnostics (Германия)).

#### **2.4.6. Математический метод прогнозирования с помощью модели логит – регрессии**

Для изучения состояния многомерной медицинской системы в зависимости от воздействующих факторов использовали метод диагностики, разработанный с помощью логистической регрессии.

Прогнозирование развития хронического атрофического гастрита (ХАГ) выполняли при помощи модели логит – регрессии. Значимость влияния отдельных факторов на развитие ХАГ оценивалась с помощью одностороннего  $Z$  – критерия (сравнение долей больных ХАГ среди лиц с различными значениями фактора) на уровне значимости 0,05. Построение и анализ логит – модели проводился с

помощью процедуры «Логит-регрессии модуля Нелинейное оценивание программы STATISTICA 10 на уровне значимости 5% ( $p < 0,05$ )».

Логит – модель прогнозирует вероятность наличия заболевания, поэтому вывод о наличии/отсутствии заболевания зависит от порога отсечения – если прогнозируемая вероятность превосходит порог отсечения, то делается вывод о наличии заболевания, в противном случае – о его отсутствии. Качество правильной диагностики наличия/отсутствия заболевания складывается, оценивается чувствительностью модели (процент верно спрогнозированных случаев наличия заболевания) и специфичностью (процент верно спрогнозированных случаев отсутствия заболевания). Помимо анализа классификации случаев прогностическая сила модели оценивается с помощью ROC – кривой, демонстрирующей зависимость чувствительности от величины  $(1 - \text{специфичность})$ . Под чувствительностью рассматривали вероятность того, что больные будут диагностированы как больные и рассчитывали по формуле:  $\text{Чувствительность} = (\text{истинно положительные} / \text{истинно положительные} + \text{ложноотрицательные}) \times 100\%$ . Под специфичностью рассматривали вероятность того, что здоровые будут диагностированы как здоровые и рассчитывали по формуле:  $\text{Специфичность} = (\text{истинно отрицательные} / \text{истинно отрицательные} + \text{ложноположительные}) \times 100\%$ .

#### **2.4.7. Методы статистической обработки результатов**

Для статистической обработки данных использовались методы описательной и аналитической статистики. Оценка характеристик распределения количественных данных выполнялась с помощью критерия Шапиро – Уилка. Количественные данные, имеющие близкое к нормальному распределению в совокупности, представлены с помощью средней арифметической, стандартного отклонения ( $M \pm$ ). Количественные данные, имеющие распределение отличное от нормального, представлены в виде медианы ( $Me$ ) и межквартильного размаха между 25-м и 75-м процентелем ( $Q_1; Q_3$ ). Сравнение количественных данных между двумя группами при нормальном распределении выполнялось с помощью

параметрического  $t$  – критерия Стьюдента, при распределении отличном от нормального – непараметрического  $U$  – критерия Манна – Уитни. Методом при множественных сравнениях (3 и более групп) использовался критерий Краскела – Уоллиса с поправкой Бонферрони. Распределение в совокупности представлены 95% доверительным интервалом (CI 95%).

Сравнение качественных переменных проводили с использованием критерия  $\chi^2$ , при числе наблюдений менее 5 использовался точный критерий Фишера (F). Уровень значимости принят равным  $p < 0,05$ . Зависимость между признаками оценивалась при помощи коэффициента парной корреляции ( $r$ ), его ошибки ( $mr$ ) и уровня значимости различий (по  $t$  – критерию Стьюдента). Статистическая обработка выполнялась с помощью статистических программ STATISTICA 10. Различие показателей считали достоверным при вероятности  $\alpha$ -ошибки  $< 0,05$ .

## Резюме

В нашем научном исследовании (клиническое комбинированное – когортное поперечное одномоментное и открытое проспективное длительностью 12 мес.) целью явилось изучение особенностей течения хронического гастрита у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца, их влияние на качество жизни пациентов. Задачи первого этапа исследования предусматривали изучение у пациентов с хронической ИБС уровня инфицированности *H. pylori*, оценку эндоскопически определяемых особенностей слизистого слоя желудка и морфологических особенностей поражения слизистой оболочки желудка (по результатам исследования гастробиоптатов). На втором этапе задачами исследования явились: изучение клинико – лабораторных характеристик, результатов инвазивной коронароангиографии и дуплексного сканирования сонных артерий у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца в сочетании с *H. pylori* – ассоциированным хроническим атрофическим и неатрофическим гастритом, изучение изолятов штаммов *H. pylori*, их антибиотикочувствительности к препаратам схем эрадикационной терапии. Безусловную важность заключительного этапа составили такие задачи, как оценка



целесообразности включения эрадикации инфекции *H. pylori* в терапию пациентов с рассматриваемой коморбидностью, оценка влияния комбинированной терапии (с включением эрадикации *H. pylori*) на качество жизни пациентов в процессе динамического наблюдения длительностью 12 мес. С целью применения в реальной клинической практике и, соответственно, реализации персонифицированного подхода к терапии пациентов с коморбидностью хронической ИБС и хронического как неатрофического, так и атрофического гастрита нами поставлена очень важная задача создания на основании регрессионного анализа математической модели скрининга атрофического гастрита, как наиболее опасного в плане дальнейших прогрессирующих преобразований слизистой оболочки желудка.

### **ГЛАВА 3. АНАЛИЗ КЛИНИКО – ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С H. PYLORI-АССОЦИИРОВАННЫМ ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ**

#### **3.1. Особенности поражения слизистого слоя гастродуоденальной зоны у пациентов с хронической ИБС в сочетании с заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта**

На первом этапе, соответствующем когортному поперечному исследованию, были обследованы 308 пациентов с хронической ИБС. Среди них коморбидность с патологией верхних отделов ЖКТ диагностирована в 2/3 случаев – у 238 (77,3%) пациентов, в том числе в сочетаниях. Рассматриваемая нами терапевтическая коморбидность у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца представлена на Рисунке 3. Коморбидно протекающими с хронической ИБС оказались: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – у 6,7% (16), хронический атрофический гастрит – у 24,4% (58), язвенная болезнь желудка – у 5,0% (12), язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки – у 11,8% (28), НПВП – гастропатии – у 15,5% (37), хронический неатрофический гастрит – у 50,8% (121) пациентов. Распространенность хеликобактериоза в изучаемой нами популяции пациентов составила 85,3% (203). Хронический панкреатит был выявлен у 5,0% (12) пациентов, желчнокаменная болезнь – у 10,5% (25) пациентов, неалкогольная жировая болезнь печени в стадии стеатоза – у 9,7% (23) пациентов. Индекс Чарльсона в среднем составил  $4,5 \pm 1,46$ .

Распространенность *Helicobacter pylori* среди пациентов с хроническим неатрофическим гастритом составила 76,9% (93), среди пациентов с хроническим атрофическим гастритом – 98,3% (57), среди пациентов с НПВП – гастропатиями – 43,2% (16), среди пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки – 75,0% (21), среди пациентов язвенной болезнью желудка – 75% (9), среди пациентов с гастроэзофагеальной болезнью – 43,8% (7).

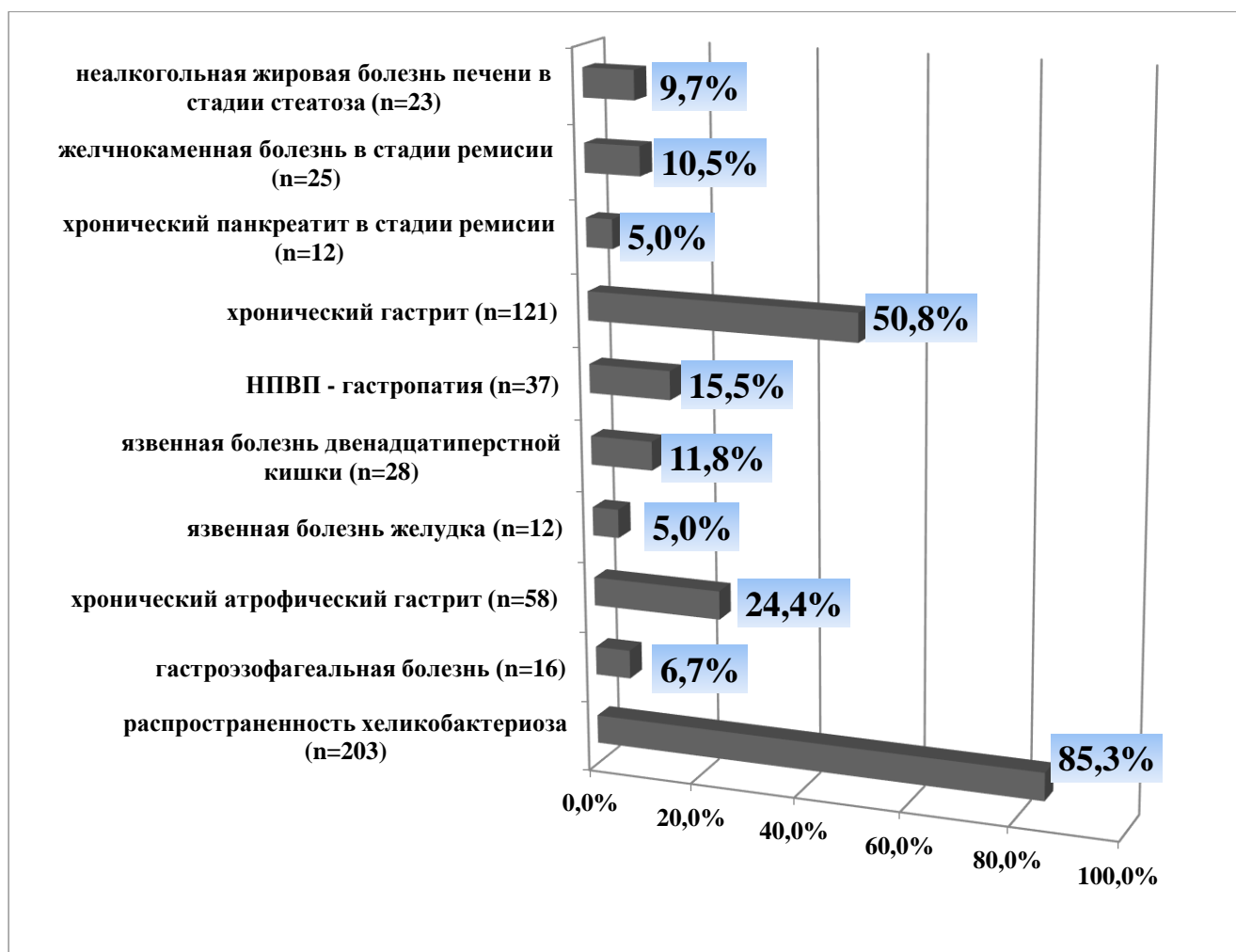


Рисунок 3 – Терапевтическая коморбидность у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (n=238).

Примечание: НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

С помощью составленного нами Опросника (Приложение 1) среди изучаемых пациентов с хронической ишемической болезнью сердца нами выявлены следующие факторы риска развития патологии гастроудоденальной зоны: ожирение – у 36,9% (88) пациентов, избыточная масса тела – у 55,0% (131), употребление алкоголя – у 47% (112), курение – у 51,3% (122), прием ацетилсалициловой кислоты (в качестве антиагреганта) – у 100% (238), прием НПВП – у 38,7% (92), стресс, тревога – у 82,8% (197), несбалансированное питание – у 77,7% (185), отягощенная наследственность по гастроудоденальной патологии – у 26,9% (64), отягощенная наследственность по раку желудка – у 10,9% (26), возраст старше 60 лет – у 50,4% (120) пациентов (Рисунок 4).

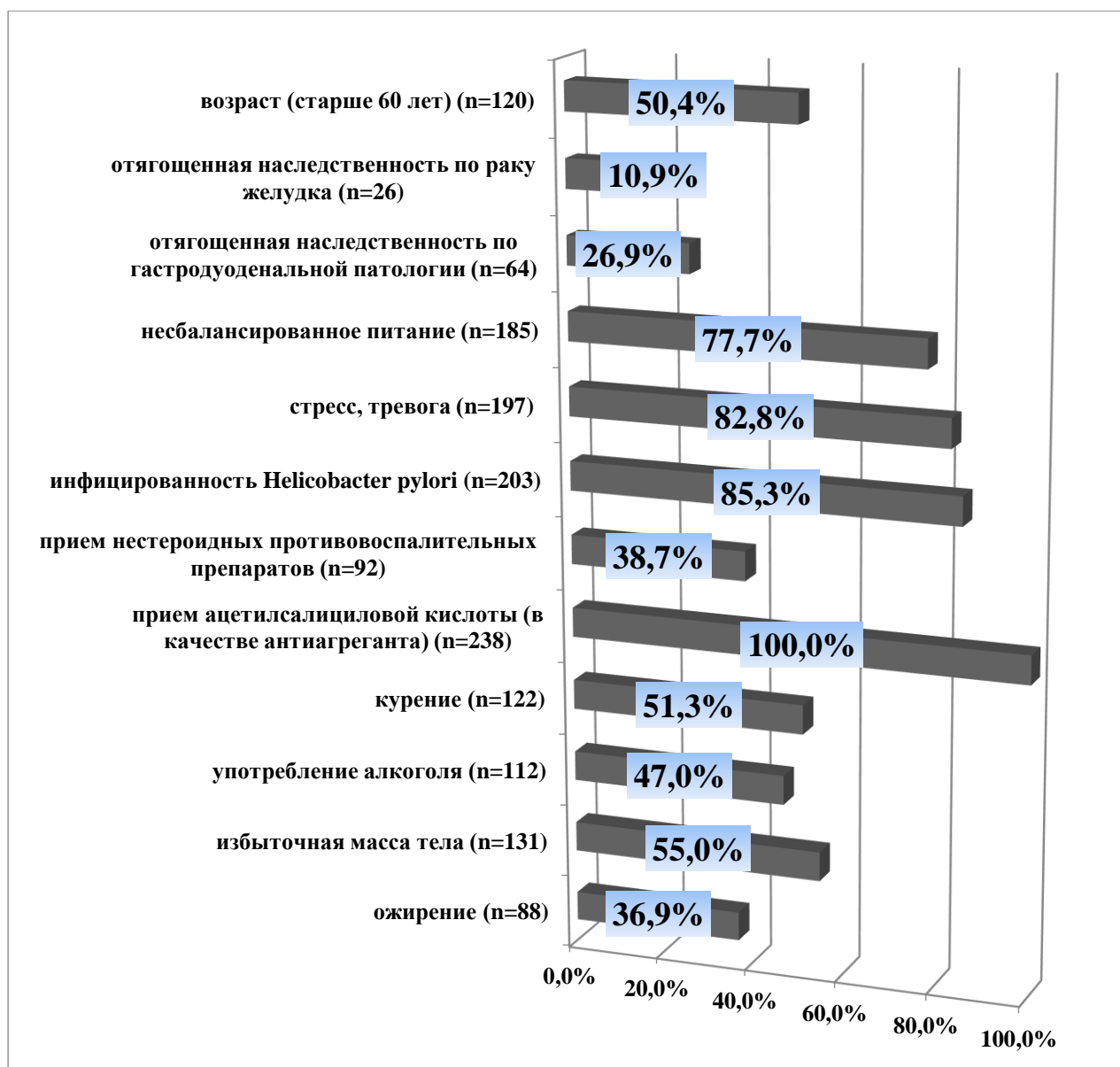


Рисунок 4 – Факторы риска развития патологии гастродуоденальной зоны у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (n=238).

Анализ факторов риска ишемической болезни сердца среди исследуемых пациентов показал следующее. Выявлены модифицируемые факторы риска ИБС: сахарный диабет – у 7,6% (18), артериальная гипертензия – у 100% (238), дислиппротеидемия – у 88,2% (210), стресс, тревога – у 82,8% (197), ожирение – у 36,9% (88), избыточная масса тела – у 55,0% (131), курение – у 51,3% (122) пациентов (Рисунок 5).

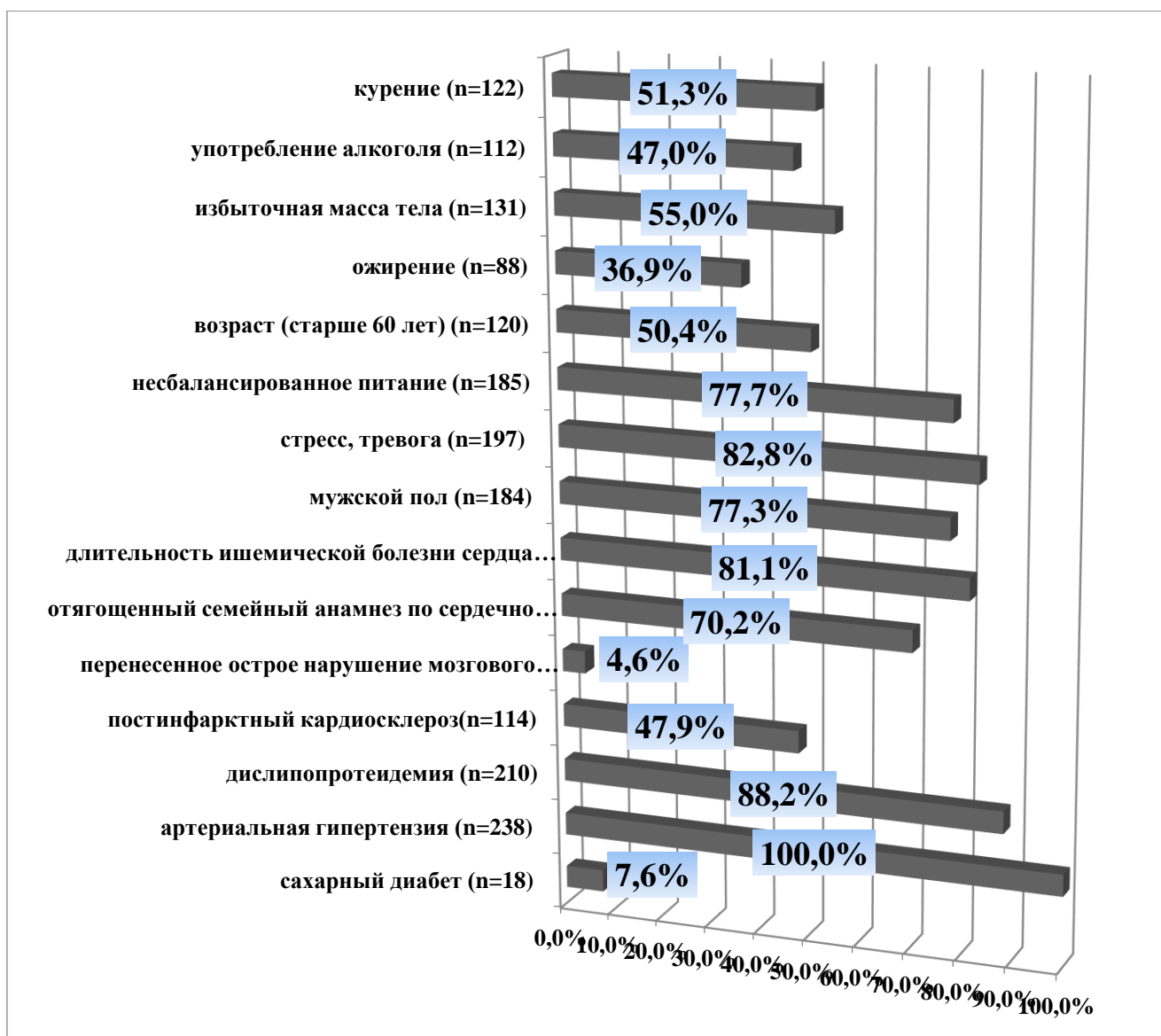


Рисунок 5 – Факторы риска ишемической болезни сердца у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (n=238).

Немодифицируемые факторы риска ИБС оказались следующими: возраст старше 60 лет – у 50,4% (120), отягощенный семейный анамнез по сердечно – сосудистым заболеваниям – у 70,2% (167), мужской пол – у 77,3% (184) пациентов. Из социальных и иных факторов определены: несбалансированное питание – у 77,7% (185), употребление алкоголя – у 47% (112), ПИКС – у 47,9% (114), ПОНМК – у 4,6% (11), длительность ИБС более 10 лет – у 81,1% (193) пациентов (Рисунок 5).

Учитывая, что при высоком уровне инфицированности *H. pylori* (85,3%) среди пациентов с хронической ИБС наиболее частыми заболеваниями желудка оказались хронический неатрофический гастрит (50,8%) и атрофический гастрит (24,4%), нами был осуществлен детальный анализ факторов риска среди пациентов с хронической ИБС в сочетании с неатрофическим гастритом и в сочетании с атрофическим гастритом.

Среди пациентов с хронической ИБС в сочетании с хроническим неатрофическим гастритом (n=121) установлены следующие факторы риска развития патологии гастродуоденальной зоны: ожирение – у 37,2% (45), избыточная масса тела – у 67,8% (82), употребление алкоголя – у 48,8% (59), курение – у 63,6% (77), прием ацетилсалициловой кислоты (в качестве антиагреганта) – у 100% (121), прием НПВП – у 51,2% (62), инфицированность *H. pylori* – у 76,9% (93), стресс, тревога – у 94,2% (114), несбалансированное питание – у 75,2% (91), отягощенная наследственность по гастродуоденальной патологии – у 38,8% (47), отягощенная наследственность по раку желудка – у 14,9% (12), возраст старше 60 лет – у 52,9% (64) пациентов.

Анализ факторов риска ИБС среди пациентов с неатрофическим гастритом показал следующее. Выявлены модифицируемые факторы риска ИБС: сахарный диабет – у 5,8% (7), артериальная гипертензия – у 100% (121), дислипотеидемия – у 84,3% (102), стресс, тревога – у 94,2% (114), ожирение – у 37,2% (45), избыточная масса тела – у 67,8% (82), курение – у 63,6% (77) пациентов. Обнаружены немодифицируемые факторы риска ИБС: возраст старше 60 лет – у 52,9% (64), отягощенный семейный анамнез по сердечно – сосудистым заболеваниям – у 76,9% (93), мужской пол – у 77,6% (94) пациентов. Также выявлены социальные факторы риска и иные параметры: несбалансированное питание – у 75,2% (91), употребление алкоголя – у 48,8% (59), ПИКС – у 26,4% (32), ПОНМК – у 4,1% (5), длительность ИБС более 10 лет – у 80,2% (97) пациентов.

Среди пациентов с сочетанием хронической ИБС и хронического атрофического гастрита (n=58) нами выявлены следующие факторы риска поражения гастродуоденальной зоны: ожирение – у 27,6% (16), избыточная масса

тела – у 53,4% (31), употребление алкоголя – у 46,6% (27), курение – у 58,6% (34), прием ацетилсалициловой кислоты (в качестве антиагреганта) – у 100% (58), прием НПВП – у 37,9% (22), инфицированность *Helicobacter pylori* – у 98,3% (57), стресс, тревога – у 98,3% (57), несбалансированное питание – у 77,6% (45), отягощенная наследственность по гастродуоденальной патологии – у 41,4% (24), отягощенная наследственность по раку желудка – у 20,7% (12), возраст старше 60 лет – у 56,9% (33) пациентов. Оценка факторов риска ИБС в рассматриваемой группе пациентов продемонстрировала следующее. Выявлены модифицируемые факторы риска ИБС: сахарный диабет – у 8,6% (5), артериальная гипертензия – у 100% (58), дислиппротеидемия – у 82,8% (48), стресс, тревога – у 98,3% (57), ожирение – у 27,6% (16), избыточная масса тела – у 53,4% (31), курение – у 58,6% (34) пациентов. Определены немодифицируемые факторы риска ИБС: возраст старше 60 лет – у 56,9% (33), отягощенный семейный анамнез по сердечно – сосудистым заболеваниям – у 79,3% (46), мужской пол – у 62,1% (36) пациентов. Установлены социальные факторы риска и иные параметры: несбалансированное питание – у 77,6% (45), употребление алкоголя – 46,6% (27), ПИКС – у 60,3% (35), ПОНМК – у 6,9% (4), длительность ИБС более 10 лет – у 82,8% (48) пациентов.

Анализ результатов выполненного пациентам с хронической ИБС в сочетании с заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта исследования методом ЭГДС продемонстрировал выраженный воспалительный процесс в слизистом слое тела и антрального отдела желудка и ДПК. Так, гиперемия слизистой оболочки тела желудка в среднем составила  $1,8 \pm 0,3$  балла, гиперемия слизистой оболочки антрального отдела желудка –  $1,9 \pm 0,4$  балла, гиперемия слизистой оболочки ДПК –  $2,1 \pm 0,3$  балла. Признаки атрофии слизистой оболочки желудка обнаружены у 62 (26,1%), рубцовая деформация ДПК – у 21 (8,8%) пациентов. В изучаемой популяции пациентов было установлено обострение патологии гастродуоденальной зоны в виде язвенных дефектов желудка у 12 (5%), язвенных дефектов ДПК – у 28 (11,8%), эрозивных изменений слизистого слоя желудка – у 52 (21,8%) пациентов (Таблица 2). Выраженность воспаления на основании эндоскопически визуализированных особенностей

слизистого слоя гастродуоденальной зоны имела среднюю интенсивность. При этом, гиперемия более значимо была выражена в области луковицы ДПК, что можно связать с обострением воспалительного процесса в слизистом слое двенадцатиперстной кишки.

Таблица 2 – Характеристика эндоскопически определяемых особенностей слизистого слоя гастродуоденальной зоны у пациентов с хронической ИБС в сочетании с заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта (n=238)

Параметры	Пациенты с хронической ИБС в сочетании с заболеваниями верхних отделов ЖКТ (n=238)
Слизистая оболочка тела желудка - гиперемия, баллы, (M±σ)	1,8±0,3
Слизистая оболочка антрального отдела желудка – гиперемия, баллы, (M±σ)	1,9±0,4
Слизистая оболочка ДПК, гиперемия, баллы, (M±σ)	2,1±0,3
Признаки атрофии слизистой СОЖ, абс. (%)	62(26,1)
Язвенный дефект желудка, абс. (%)	12(5)
Язвенный дефект ДПК, абс. (%)	28(11,8)
Рубцовая деформация ДПК, абс. (%)	21(8,8)
Эрозии СОЖ, абс. (%)	52(21,8)

Примечания: ДПК – двенадцатиперстная кишка, СОЖ – слизистая оболочка желудка, ЖКТ – желудочно – кишечный тракт, ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Анализ морфологических особенностей слизистой оболочки желудка позволил уточнить степень выраженности воспалительных изменений острого (лейкоцитарная инфильтрация) и воспалительного (лимфогистиоцитарная инфильтрация) характера. Лейкоцитарная инфильтрация тела желудка составила 1,8±0,4 балла, лимфогистиоцитарная инфильтрация тела желудка – 2,1±0,3 балла. Соответственно, лейкоцитарная инфильтрация антрального отдела желудка составила 2,1±0,3 балла, лимфогистиоцитарная инфильтрация антрального отдела желудка – 1,9±0,3 балла. На основании полученных результатов морфологического исследования гастробиоптатов мы установили преобладание хронического характера воспалительного процесса СО гастродуоденальной зоны у пациентов с хронической ИБС. При этом, атрофия тела желудка обнаружена у 53 (22,3%), атрофия антрального отдела – у 19 (7,9%), атрофия тела желудка и антрального



отдела – у 14 (5,9%) пациентов. Быстрый уреазный тест оказался положительным у 203 (85,3%) пациентов (Таблица 3).

Таблица 3 – Характеристика морфологических особенностей слизистой оболочки гастродуоденальной зоны (по результатам морфологического исследования биоптатов, полученных при ЭГДС) у пациентов с хронической ИБС в сочетании с заболеваниями верхних отделов ЖКТ (n=238)

Параметры	Пациенты с хронической ИБС в сочетании с заболеваниями верхних отделов ЖКТ (n=238)
Тело желудка, лейкоцитарная инфильтрация, баллы, (M±σ)	1,8±0,4
Тело желудка, лимфогистиоцитарная инфильтрация, баллы, (M±σ)	2,1±0,3
Антральный отдел желудка, лейкоцитарная инфильтрация, баллы, (M±σ)	2,1±0,3
Антральный отдел желудка, лимфогистиоцитарная инфильтрация, баллы, (M±σ)	1,9±0,3
ДПК, лимфогистиоцитарная инфильтрация, баллы, (M±σ)	2,5±0,2
Атрофия слизистой оболочки тела желудка, абс. (%)	53(22,3)
Атрофия слизистой оболочки антрального отдела желудка, абс. (%)	19(7,9)
Атрофия слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка, абс.(%)	14 (5,9)
Н. рулогі, положительный быстрый уреазный тест, абс. (%)	203(85,3)

Примечания: ДПК – двенадцатиперстная кишка, ЖКТ – желудочно – кишечный тракт, ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Таким образом, на основании проведенного эндоскопического исследования методом ЭГДС, нами установлено, что на первом месте в структуре заболеваний верхних отделов ЖКТ при сочетании с хронической ИБС оказались: хронический неатрофический гастрит – у 50,8% (121) и хронический атрофический гастрит – у 24,4% (58) (всего 75,2%). При этом частота сочетания ИБС с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и желудка составила всего 11,8% (28) и 5,0% (12) соответственно (суммарно 17,8%), с НПВП – гастропатиями – 15,5% (37), а с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью – всего 6,7% (16) случаев.

Согласно имеющимся данным информационного пространства, изучению структуры сочетания ИБС и заболеваний верхних отделов желудочно – кишечного тракта посвящены единичные работы. Так, в исследовании под руководством О. П.

Алексеевой (2009 г.) изучалась распространенность ГЭРБ у больных ИБС, определялся вклад патологии пищевода в клиническую симптоматику у лиц с сочетанием рассматриваемых заболеваний [2]. В исследовании М. В. Буяновой и Н. Ю. Боровковой (2020 г.) были изучены особенности формирования аспирииндуцированных гастродуоденопатий у больных стабильной ИБС [13]. В исследовании Ж.Г. Симоновой (2014 г.), посвященном изучению коморбидности хронических форм ИБС и гастродуоденальной патологии, было выявлено, что в структуре ГДП язвенная болезнь желудка составила 9%, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки – 35%, хронический гастрит, в т.ч. эрозивный гастрит – 56%, инфицированность *H. pylori* – 54,2% [100, 101]. Однако, в этом исследовании была изучена и представлена только структура гастродуоденальной патологии. В нашем исследовании целью первого этапа явилось изучение в условиях коморбидности с хронической ИБС структуры патологии верхних отделов ЖКТ в более полном объеме.

### **3.2. Изучение клинико–эндоскопических особенностей течения хронического *H. pylori* – ассоциированного гастрита у пациентов с хронической ИБС**

Закономерным результатом поперечного одномоментного исследования и того факта, что пациенты с хроническим атрофическим гастритом, ассоциированным с *H. pylori*, имеют повышенный риск метаплазии и рака желудка, нами принято решение сформировать две группы пациентов: пациенты с хронической ИБС в сочетании с хроническим *H. pylori* – ассоциированным неатрофическим гастритом, и пациенты с хронической ИБС в сочетании с хроническим *H. pylori* – ассоциированным атрофическим гастритом.

При изучении клинической картины хронического неатрофического и атрофического гастритов, протекающих в условиях коморбидности с хронической ИБС, нами выявлено, что пациентов I группы чаще беспокоили боли в эпигастрии натощак по сравнению с пациентами II группы, соответственно, (39(78%) против 17(34%),  $\chi^2=19,643$ ,  $p=0,0001$ ). Пациенты I группы в большей степени отмечали тяжесть или дискомфорт в эпигастрии после еды, по сравнению с пациентами II

группы, соответственно, (37(74%) против 18(36%),  $\chi^2=14,586$ ,  $p=0,0002$ ). Значимых отличий в отношении боли или дискомфорта в эпигастрии, несвязанного с приемом пищи, и тяжести в эпигастрии, жжения в эпигастрии среди исследуемых пациентов выявлено не было. Изжога с более значимой частотой беспокоила пациентов I группы по сравнению с пациентами II группы, соответственно, (21(42%) против 7(14%),  $\chi^2=9,722$ ,  $p=0,002$ ). Тошнота и отрыжка воздухом с более значимой частотой выявлялись среди пациентов II группы по сравнению с пациентами I группы, соответственно, (32(64%) против 17(34%),  $\chi^2=9,004$ ,  $p=0,003$ ) (Таблица 4).

Таблица 4 – Клиническая характеристика диспепсического синдрома у пациентов с хронической ИБС в сочетании с *H. pylori* – ассоциированным хроническим неатрофическим и атрофическим гастритом

Параметры	I группа (n=50) (пациенты с ИБС и <i>H. pylori</i> – ассоциированным ХГ)	II группа (n=50) (пациенты с ИБС и <i>H. pylori</i> – ассоциированным ХАГ)	P
Боли в эпигастрии натошак, абс.(%)	39(78)	17(34)	$p=0,0001$ , $\chi^2=19,643$
Тяжесть или дискомфорт в эпигастрии после еды, абс.(%)	37(74)	18(36%)	$p=0,0002$ , $\chi^2=14,586$
Боли или дискомфорт в эпигастрии, несвязанные с приемом пищи, абс.(%)	18(36)	15(30)	$p=0,524$ , $\chi^2=0,407$
Тяжесть в эпигастрии, жжение в эпигастрии, абс.(%)	25(50)	22(44)	$p=0,548$ , $\chi^2=0,361$
Тошнота, абс.(%)	17(34)	32(64)	$p=0,003$ , $\chi^2=9,004$
Изжога, абс.(%)	21(42)	7(14)	$p=0,002$ , $\chi^2=9,722$
Отрыжка воздухом, абс.(%)	17(34)	32(64)	$p=0,003$ , $\chi^2=9,004$

Примечания: 1. p – вероятность  $\alpha$ -ошибки при сравнении показателей между группами.  
2. ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХГ – хронический гастрит, ХАГ – хронический атрофический гастрит.

Таким образом, среди пациентов с хронической ИБС при сочетании с хроническим неатрофическим гастритом по сравнению с пациентами с сопутствующим хроническим атрофическим гастритом установлена более

значимая частота боли в эпигастрии натошак, тяжести, дискомфорта в эпигастрии после еды, изжоги.

При оценке эндоскопической картины СОЖ у пациентов с хронической ИБС в сочетании с хроническим атрофическим и неатрофическим гастритом установлено, что частота эрозивных изменений СОЖ оказалась более значима для пациентов с хроническим неатрофическим гастритом по сравнению с атрофическим гастритом, соответственно, (20(40%) против 4(8%),  $\chi^2=14,035$ ,  $p=0,0008$ ) (Таблица 5). При этом, для пациентов с неатрофическим гастритом в значимой степени оказались более выражены эндоскопически визуализированные воспалительные изменения слизистой оболочки тела желудка в виде воспалительной гиперемии в сравнении с атрофическим гастритом ( $2,4\pm 0,15$  против  $2,1\pm 0,12$ ,  $p=0,003$ ). По остальным параметрам, отражающим эндоскопические особенности слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, статистически значимых различий между рассматриваемыми группами не было установлено (Таблица 5).

Таблица 5 – Характеристика эндоскопической картины слизистого слоя желудка пациентов с хронической ИБС в сочетании с *H. pylori* – ассоциированным хроническим неатрофическим и атрофическим гастритом

Параметры	I группа (n=50) (пациенты с ИБС и <i>H. pylori</i> – ассоциированным ХГ)	II группа (n=50) (пациенты с ИБС и <i>H. pylori</i> – ассоциированным ХАГ)	P
Слизистая оболочка тела желудка - гиперемия, баллы( $M\pm\sigma$ )	$2,4\pm 0,15$	$2,1\pm 0,12$	$p=0,003$
Слизистая оболочка антрального отдела желудка – гиперемия, баллы( $M\pm\sigma$ )	$2,4\pm 0,11$	$2,3\pm 0,15$	$p=0,43$
Слизистая оболочка ДПК, гиперемия, баллы( $M\pm\sigma$ )	$2,4\pm 0,03$	$2,5\pm 0,08$	$p=0,44$
Эрозии антрального отдела желудка абс.(%)	20(40)	4(8)	$p=0,0008$ $\chi^2=14,035$

Примечания: 1.  $p$  – вероятность  $\alpha$ -ошибки при сравнении показателей между группами.  
2. ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХГ – хронический гастрит, ХАГ – хронический атрофический гастрит, ДПК – двенадцатиперстная кишка.

На основании результатов морфологического исследования гастробиоптатов, полученных у пациентов с сочетанием хронической ИБС и хронического гастрита, нами установлено отсутствие значимых различий между группами пациентов с неатрофическим и атрофическим гастритом по параметрам выраженности инфильтративных изменений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. Но, особо следует подчеркнуть, что в группе пациентов с атрофическим гастритом по результатам пяти гастробиоптатов (OLGA), атрофия тела желудка обнаружена у 66%, атрофия антрального отдела – у 16%, атрофия тела желудка и антрального отдела – у 18 % пациентов (Таблица 6).

Таблица 6 – Характеристика морфологических особенностей слизистого слоя желудка у пациентов с хронической ИБС в сочетании с *H. pylori* – ассоциированным хроническим неатрофическим и атрофическим гастритом

Показатели	I группа (n=50) (пациенты с ИБС и <i>H. pylori</i> – ассоциированным ХГ)	II группа (n=50) (пациенты с ИБС и <i>H. pylori</i> – ассоциированным ХАГ)	p
Тело желудка, лейкоцитарная инфильтрация, баллы(M±σ)	2,3±0,2	2,1±0,3	p=0,07
Тело желудка, лимфогистиоцитарная инфильтрация, баллы(M±σ)	2,1±0,2	2,3±0,2	p=0,09
Антральный отдел желудка, лейкоцитарная инфильтрация, баллы(M±σ)	2,5±0,2	2,4±0,2	p=0,1
Антральный отдел желудка, лимфогистиоцитарная инфильтрация, баллы(M±σ)	2,2±0,1	2,4±0,1	p=0,08
ДПК, лимфогистиоцитарная инфильтрация, баллы(M±σ)	2,3±0,2	2,5±0,2	p=0,1
Атрофия СО тела желудка, абс.(%)	0	33(66)	p< 0,05
Атрофия СО антрального отдела, абс.(%)	0	8 (16)	p<0,05
Атрофия СО антрального отдела и тела желудка, абс.(%)	0	9(18)	p<0,05

Примечания: 1. p – вероятность α-ошибки при сравнении показателей между группами.  
2. ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХГ – хронический гастрит, ХАГ – хронический атрофический гастрит, ДПК – двенадцатиперстная кишка, СО – слизистая оболочка.

Следует отметить, что течение *H. pylori* – ассоциированного хронического неатрофического гастрита у пациентов с хронической ИБС сопровождается в 78% случаев выраженным диспепсическим синдромом по типу эпигастральной боли в отличие от клинической картины хронического атрофического гастрита, где рассматриваемый диспепсический синдром имеет место лишь у 34% пациентов ( $\chi^2=19,643$ ,  $p=0,0001$ ).

### **3.3. Изучение штаммов *H. pylori* по результатам морфологического исследования гастробиоптатов, полученных у пациентов с хронической ИБС в сочетании с *H. pylori* – ассоциированным хроническим неатрофическим и атрофическим гастритом**

При проведении эндоскопического исследования методом ЭГДС были получены и изучены гастробиоптаты у пациентов с хронической ИБС в сочетании с *H. pylori* – ассоциированным хроническим гастритом (неатрофическим и атрофическим, (n=100)). Изучение изолятов штаммов *H. pylori* выполняли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Мы установили, что штамм *H. pylori* VacA определен у 8% (n=8), штамм *H. pylori* CagA – у 34% (n=34), штамм *H. pylori* HopQ – у 14% (n=14), штамм *H. pylori* Oip – у 30% (n=30) пациентов, другие штаммы – у 14% (n=14) пациентов (Рисунок 6).

При анализе штаммов *H. pylori* с учетом типа хронического гастрита было выявлено следующее, что среди пациентов со стабильной стенокардией в сочетании с хроническим неатрофическим гастритом штамм *H. pylori* VacA встречается у 10% (n=5) пациентов, штамм *H. pylori* CagA – у 22% (n=11) пациентов, штамм *H. pylori* HopQ – у 10% (n=5) пациентов, штамм *H. pylori* Oip – у 36% (n=18) пациентов и другие штаммы – у 22% (n=11) пациентов.

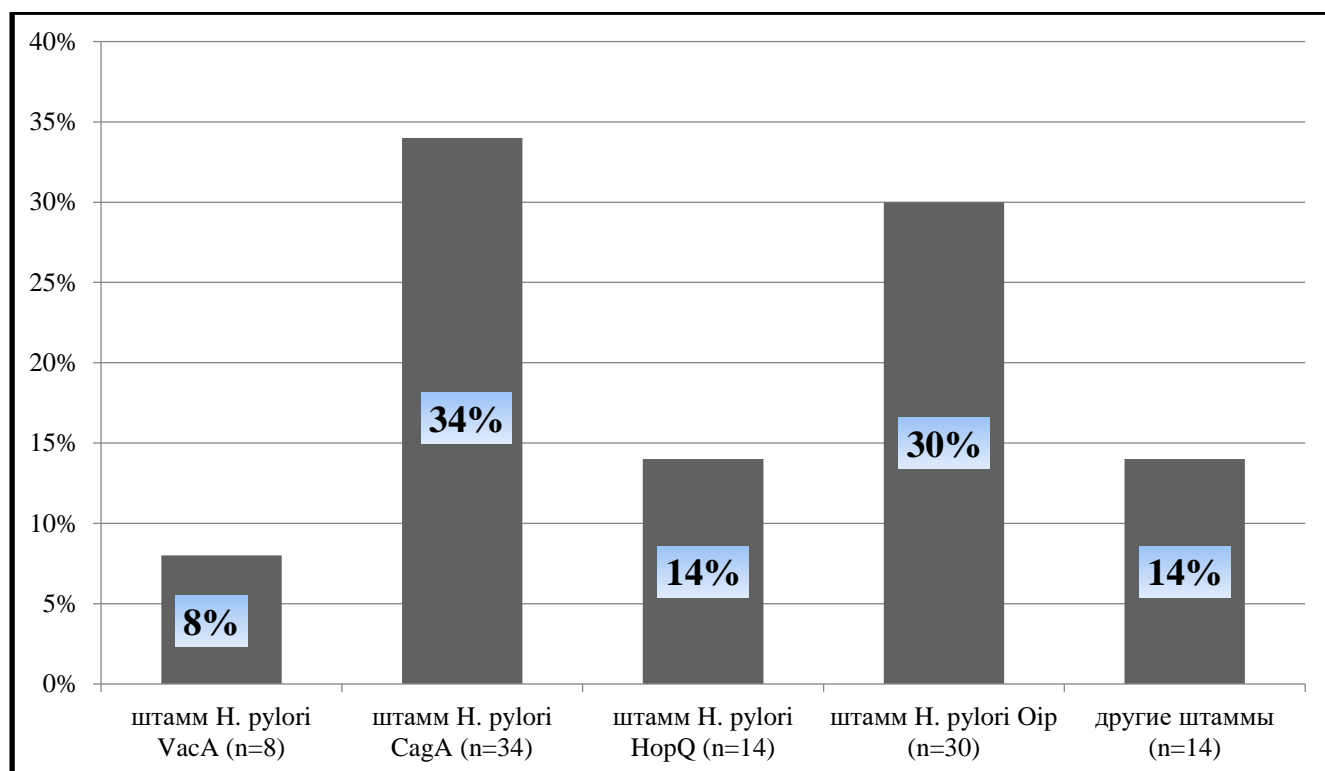


Рисунок 6 – Распределение штаммов *H. pylori* у пациентов с хронической ИБС в сочетании с *H. pylori* – ассоциированным хроническим неатрофическим и атрофическим гастритом.

У пациентов со стабильной стенокардией в сочетании с хроническим атрофическим гастритом штамм *H. pylori* VacA встречался у 6% (n=3) пациентов, штамм *H. pylori* CagA – у 46% (n=23) пациентов, штамм *H. pylori* HopQ – у 18% (n=9) пациентов, штамм *H. pylori* Oip – у 24% (n=12) пациентов, другие штаммы – у 6% (n=3) пациентов. Частота встречаемости штамма *H. pylori* Cag A у пациентов со стабильной стенокардией в сочетании с хроническим атрофическим гастритом достоверно больше, чем у пациентов с хроническим неатрофическим гастритом, соответственно, (46% (23) против 22% (11),  $\chi^2=6,417$ ,  $p=0,012$ ), в то время как другие штаммы в большей степени были выявлены у пациентов со стабильной стенокардией в сочетании с хроническим неатрофическим гастритом, соответственно, (22% (11) против 6% (3),  $\chi^2=5,316$ ,  $p=0,022$ ) (Рисунок 7). Высокая частота встречаемости штамма Cag A у пациентов с хроническим атрофическим гастритом подчеркивает возможную гиперпродукцию цитокинов и поддержание воспалительной реакции.

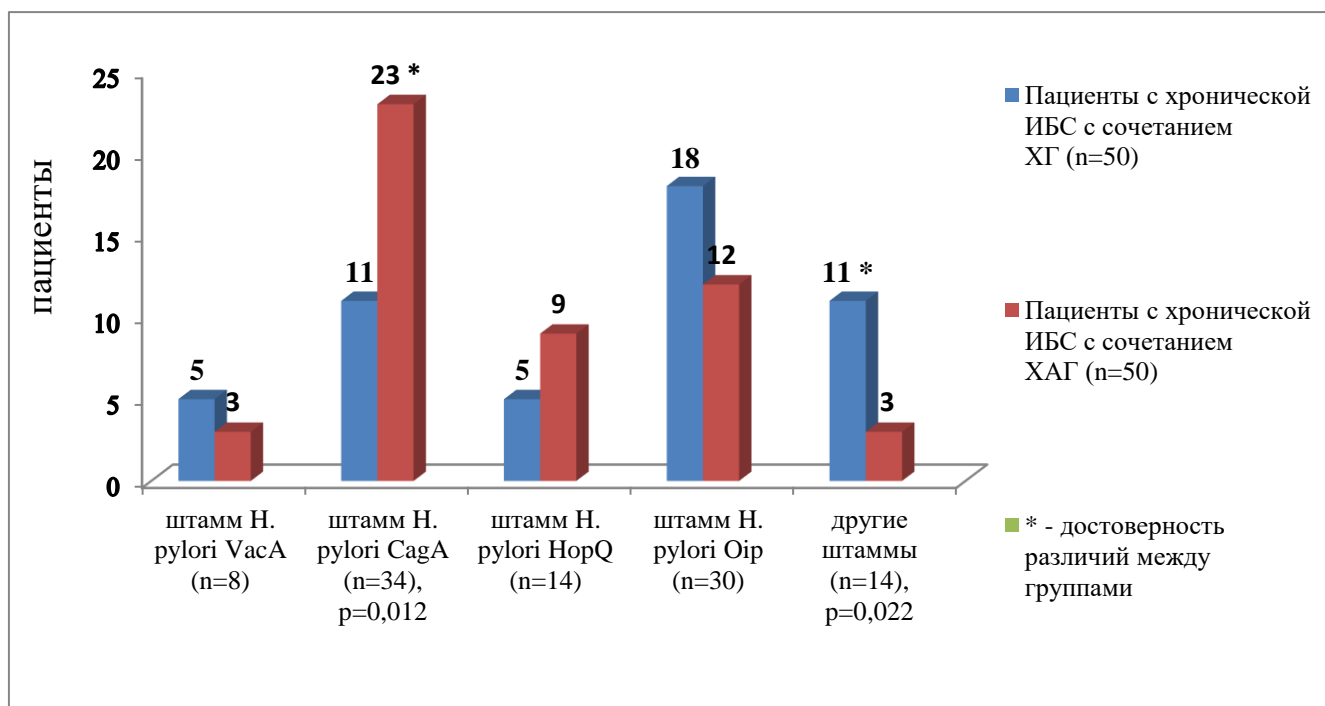


Рисунок 7 – Распределение штаммов *H. pylori* у пациентов с хронической ИБС в сочетании с *H. pylori* – ассоциированным хроническим неатрофическим и атрофическим гастритом.

Примечания: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХГ – хронический гастрит, ХАГ – хронический атрофический гастрит.

Антибиотикочувствительность выделенных штаммов *H. pylori* мы изучали с помощью метода серийных разведений. Данный метод основан на установлении ингибиции роста микроорганизма на питательном агаре, который содержит определенные концентрации антибиотика, с выявлением МИК (минимальной ингибирующей концентрации).

Определяли чувствительность штаммов *H. pylori* к кларитромицину, амоксициллину, левофлоксацину, метронидазолу, тетрациклину, азитромицину и висмуту трикалия дицитрат. Выполняли определение чувствительности анализируемых изолятов штаммов *H. pylori* к антимикробным препаратам (in vitro): умеренно чувствительные, слабо чувствительные, высоко чувствительные и резистентные (Таблица 7).



Таблица 7 – Уровень чувствительности *Helicobacter pylori* к антимикробным препаратам при бактериологическом тестировании изолятов (n=100) (абс., %)

Чувствительность <i>H. pylori</i> , абс. (%)	Умеренная чувствительность	Высокая чувствительность	Слабая чувствительность	Резистентность
Чувствительность к кларитромицину	56(56)	40(40)	4(4)	0
Чувствительность к амоксициллину	74(74)	8(8)	18(18)	0
Чувствительность к левофлуксацину	70(70)	10(10)	12(12)	8(8)
Чувствительность к азитромицину	60(60)	22(22)	18(18)	0
Чувствительность к тетрациклину	82(82)	12(12)	6(6)	0
Чувствительность к метронидазолу	14(14)	0	40(40)	46(46)
Чувствительность к висмуту трикалия дицитрат	64(64)	28(28)	8(8)	0

Умеренная чувствительность изолятов *H. pylori* к кларитромицину была выявлена у 56% (56), к амоксициллину – у 74% (74) изолятов. Высокая чувствительность к кларитромицину обнаружена у 40% (40) изолятов *H. pylori*, а к амоксициллину – у 8% (8). Слабая чувствительность к кларитромицину обнаружена у 4% (4) пациентов, к амоксициллину – у 18% (18) (Таблица 7).

При изучении чувствительности к препаратам второй стандартной линии эрадикационной терапии, нами получены следующие данные. Среди 46% (46) изолятов обнаружена резистентность к метронидазолу, а слабая чувствительность обнаружена среди 40% (40). Умеренная чувствительность к метронидазолу выявлена у 14% (14) изолятов, а высокой чувствительности к метронидазолу не обнаружено.

В итоге осуществленного анализа возникла необходимость решения вопроса о целесообразности применения метронидазола в нашем регионе в качестве препарата «последовательной схемы» в терапии первой линии. Изучая чувствительность выделенных изолятов штаммов *H. pylori* к тетрациклину, нами установлено, что умеренная чувствительность обнаружена у 82% (82) изолятов, высокая чувствительность выявлена среди 12% (12), слабая чувствительность – у

6% (6). Умеренная чувствительность изолятов штаммов *H. pylori* к солям висмута трикалия дицитрат была установлена у 64% (64), высокая чувствительность у 28% (28), слабая чувствительность у 8% (8). Обращает на себя внимание то, что к антибиотику резерва – левофлоксацину уже обнаружена резистентность у *H. pylori* в 8% (8), умеренная чувствительность выявлена у 70% (70), высокая чувствительность по 10% (10), слабая чувствительность 12% (12) (Таблица 7).

Токсигенные штаммы *H. pylori* определены у 86% пациентов с хронической ИБС в сочетании с *H. pylori* – ассоциированным хроническим неатрофическим и атрофическим гастритами, а именно: VacA – у 8%, CagA – у 34%, HopQ – у 14%, Oip – у 30% пациентов. У 46% изолятов обнаружена резистентность к метронидазолу, у 8% – резистентность к левофлоксацину. Частота встречаемости штамма CagA у пациентов с хроническим атрофическим гастритом более выражена в сравнении с неатрофическим гастритом (46 % против 22%,  $p=0,012$ ).

#### **3.4. Изучение параметров эхокардиографии у пациентов с хронической ИБС в сочетании с *H. pylori* – ассоциированным хроническим неатрофическим и атрофическим гастритом**

При выполнении исследования уделяли особое внимание оценке характера ремоделирования левого желудочка. Гипертрофия считается гетерогенным процессом, и миозитные и немиозитные отделы имеют независимый регуляторный уровень. Анализ параметров ЭХО – КГ продемонстрировал следующие результаты. Среди пациентов II группы по сравнению с пациентами I группы и группы сравнения, соответственно, были выявлены более значимые показатели ММЛЖ (272 [221; 285] против 258 [212; 272],  $p=0,01$ ; 272 [221; 285] против 215 [178; 234],  $p=0,001$ ) и ИММЛЖ (142 [102; 148] против 128 [105; 147],  $p=0,01$ ; 142 [102; 148] против 114 [101; 129],  $p=0,001$ ). Также у пациентов II группы был установлен более значимый показатель КДО ЛЖ по сравнению с пациентами I группы и группы сравнения, соответственно, (137 [90; 168] против 125 [82; 155],  $p=0,01$ ; 137 [90; 168] против 118 [82; 138],  $p=0,001$ ).

Исследуемые группы оказались сопоставимы по числу пациентов с нормальным и концентрическим ремоделированием левого желудочка (ЛЖ). В I группе количество больных, имеющих концентрическую гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ), выявлено достоверно более значимым по сравнению с пациентами III группы, соответственно, (20(40%) против 9(18%),  $\chi^2=5,877$ ,  $p=0,016$ ). В свою очередь во II группе количество больных, имеющих эксцентрическую ГЛЖ, оказалось достоверно более значимым по сравнению с пациентами группы сравнения, соответственно, (18(36%) против 8(16%),  $\chi^2=5,198$ ,  $p=0,023$ ) (Таблица 8). В данном случае можно говорить о более неблагоприятном ремоделировании ЛЖ и, соответственно, дальнейшем течении ИБС.

Таблица 8 – Параметры ЭХОКГ у пациентов с хронической ИБС в сочетании с *H. pylori* – ассоциированным хроническим неатрофическим и атрофическим гастритом

Параметры	I группа (n=50) (пациенты с ИБС и <i>H. pylori</i> – ассоциированным ХГ)	II группа (n=50) (пациенты с ИБС и <i>H. pylori</i> – ассоциированным ХАГ)	Группа сравнения (n=50)	P
КДРЛП, мм, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	44 [38; 50]	45 [39; 51]	43 [38; 47]	$p_{1-2}=0,12$ $p_{1-3}=0,11$ $p_{2-3}=0,08$
КДОЛП, мл, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	71 [48; 91]	68 [54; 103]	62 [51; 84]	$p_{1-2}=0,25$ $p_{1-3}=0,18$ $p_{2-3}=0,22$
ИКДОЛП, мл/м <sup>2</sup> Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	35 [25; 53]	34 [27; 52]	31 [28; 47]	$p_{1-2}=0,14$ $p_{1-3}=0,11$ $p_{2-3}=0,12$
КДРЛЖ, мм, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	53 [44; 57]	55[45; 59]	49 [44; 55]	$p_{1-2}=0,15$ $p_{1-3}=0,14$ $p_{2-3}=0,09$
ФВ (Тейхольц), % Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	60 [51; 65]	58[52; 64]	61 [52; 69]	$p_{1-2}=0,22$ $p_{1-3}=0,25$ $p_{2-3}=0,21$
МЖП, мм, (M±σ)	10,9±1,4	9,8±1,3	10,8±1,2	$p_{1-2}=0,11$ $p_{1-3}=0,22$ $p_{2-3}=0,08$
ЗСЛЖ, мм,(M±σ)	11,8±1,5	10,7±1,1	10,5±1,2	$p_{1-2}=0,12$ $p_{1-3}=0,11$ $p_{2-3}=0,1$

Продолжение таблицы 8

ММЛЖ, г, Ме [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	258 [212; 272]	272 [221; 285]	215[178;234]	p <sub>1-2</sub> =0,01 p <sub>1-3</sub> =0,05 p <sub>2-3</sub> =0,001
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup> , Ме [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	128 [105; 147]	142 [102; 148]	114[101;129]	p <sub>1-2</sub> =0,01 p <sub>1-3</sub> =0,06 p <sub>2-3</sub> =0,001
ОТС, (М±σ)	0,4±0,05	0,4±0,05	0,42±0,05	p <sub>1-2</sub> =0,84 p <sub>1-3</sub> =0,54 p <sub>2-3</sub> =0,53
КДОЛЖ, мл, Ме [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	125 [82; 155]	137 [90; 168]	118 [82; 138]	p <sub>1-2</sub> =0,01 p <sub>1-3</sub> =0,11 p <sub>2-3</sub> =0,001
ФВ (Симпсон),%, Ме [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	58 [47; 68]	57 [48; 68]	60 [50;68]	p <sub>1-2</sub> =0,52 p <sub>1-3</sub> =0,41 p <sub>2-3</sub> =0,32
ИС, (М±σ)	0,57±0,05	0,58±0,05	0,56±0,05	p <sub>1-2</sub> =0,54 p <sub>1-3</sub> =0,48 p <sub>2-3</sub> =0,41
Диастолическая дисфункция 1 тип, абс. (%)	28(56)	30(60)	27(54)	p <sub>1-2</sub> =0,686 p <sub>1-3</sub> =0,841 p <sub>2-3</sub> =0,545
Диастолическая дисфункция 2 тип, абс. (%)	20(40)	19(38)	20(40)	p <sub>1-2</sub> =0,838 p <sub>1-3</sub> =1 p <sub>2-3</sub> =0,838
Норма, абс. (%)	2(4)	1(2)	3(6)	p <sub>1-2</sub> =0,558 p <sub>1-3</sub> =0,647 p <sub>2-3</sub> =0,308
e`s, м/с	0,07±0,02	0,07±0,02	0,07±0,01	p <sub>1-2</sub> =0,87 p <sub>1-3</sub> =0,77 p <sub>2-3</sub> =0,75
e`l, м/с	0,09±0,02	0,08±0,02	0,09±0,02	p <sub>1-2</sub> =0,75 p <sub>1-3</sub> =0,82 p <sub>2-3</sub> =0,72
E, м/с, (М±σ)	0,8±0,2	0,7±0,2	0,7±0,15	p <sub>1-2</sub> =0,54 p <sub>1-3</sub> =0,55 p <sub>2-3</sub> =0,67
Edec, мс Ме [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	234 [177; 298]	256 [198; 310]	232 [184; 264]	p <sub>1-2</sub> =0,08 p <sub>1-3</sub> =0,25 p <sub>2-3</sub> =0,07
E/A, (М±σ)	1,1±0,4	0,9±0,34	0,98±0,34	p <sub>1-2</sub> =0,21 p <sub>1-3</sub> =0,25 p <sub>2-3</sub> =0,22
E/e`, (М±σ)	10,8±5,2	9,3±2,2	9,8±2,5	p <sub>1-2</sub> =0,15 p <sub>1-3</sub> =0,17 p <sub>2-3</sub> =0,23
Норма, абс. (%)	9(18)	8(16)	15(30)	p <sub>1-2</sub> =0,791 p <sub>1-3</sub> =0,161 p <sub>2-3</sub> =0,097

Окончание таблицы 8

Кон ремод, абс.(%)	10(20)	12(24)	18(36)	$p_{1-2}=0,630$ $p_{1-3}=0,075$ $p_{2-3}=0,191$
Кон ГЛЖ, абс.(%)	20(40)	12(24)	9(18)	$p_{1-2}=0,087$ $p_{1-3}=0,016$ $p_{2-3}=0,462$
Экс ГЛЖ, абс. (%)	11(22)	18(36)	8(16)	$p_{1-2}=0,123$ $p_{1-3}=0,445$ $p_{2-3}=0,023$

Примечания: 1.  $p_{1-2}$  – вероятность  $\alpha$ -ошибки при сравнении показателей между группами I и II с поправкой Бонферрони;  $p_{1-3}$  – между группой I и группой сравнения;  $p_{2-3}$  – между группой II и группой сравнения. 2. ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХГ – хронический гастрит, ХАГ – хронический атрофический гастрит, КДРЛП – конечный диастолический размер левого предсердия, КДОЛП – конечный диастолический объем левого предсердия, ИКДОЛП – индекс конечного диастолического объема левого предсердия, КДРЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка, ФВ – фракция выброса, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ОТС – относительная толщина стенки, ИС – индекс сферичности, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка.

Чувствительность (концентрическая ГЛЖ) составила – 48%, специфичность (концентрическая ГЛЖ) составила – 27,5%. Чувствительность (эксцентрическая ГЛЖ) составила – 48,6%, специфичность (эксцентрическая ГЛЖ) составила – 28,3%. На основании полученных результатов можно предположить, что вероятность того, что гипертрофия миокарда левого желудочка будет выявлена в данной когорте пациентов, оказывается высокой. В нашем исследовании у большинства пациентов (96% (144)) была выявлена диастолическая дисфункция ЛЖ: По I типу – 56,7% (85), по II типу – 39,3% (59). При оценке диастолической функции обращали внимание на заполнение ЛЖ и расслабление миокарда, так как в литературе представлены доказательства наличия при ИБС нарушений различных компонентов диастолической функции ЛЖ – диастолического наполнения, расслабления миокарда. При оценке типов диастолической дисфункции статистически значимых различий среди пациентов исследуемых групп не было.

Полученные нами данные продемонстрировали, что среди пациентов с сочетанием хронической ИБС и хронического Н. pylori – ассоциированного гастрита, как атрофического, так и неатрофического, с более значимой частотой

встречаются патологические типы ремоделирования левого желудочка в сравнении с пациентами с изолированным течением ИБС. Возможно, эти результаты обусловлены наличием у рассматриваемого нами контингента пациентов метаболически ассоциированной коморбидности. При этом, согласно имеющимся литературным данным, у пациентов с коморбидностью ИБС и ГДП, ассоциированной с инфекцией *H. pylori*, возможна активация локального и системного воспаления, дисбаланс перекисного окисления липидов и антирадикальной защиты [78, 80, 100, 165, 174, 202, 235, 236].

У пациентов с хронической ИБС при сочетании с хроническим атрофическим гастритом по сравнению с пациентами с хроническим неатрофическим гастритом выявлены более значимые показатели ММЛЖ, ИММЛЖ, КДО ЛЖ, что объяснимо более тяжело протекающей коморбидностью в целом и указывает на более значимое прогрессирование сердечной патологии у данной группы больных.

### **3.5. Изучение лабораторных показателей у пациентов с хронической ИБС в сочетании с *H. pylori* – ассоциированным хроническим неатрофическим и атрофическим гастритом**

При анализе лабораторных показателей липидного профиля статистически значимые различия среди трех рассматриваемых групп нами не определены. Что касается воспалительных маркеров, то среди пациентов II группы уровень фибриногена оказался наиболее значимым по сравнению с пациентами I группы и группы сравнения, соответственно, (378 [311; 397] против 347 [307; 382] ммоль/л,  $p=0,03$ ; 378 [311; 397] против 331 [308; 374] ммоль/л,  $p=0,001$ ), уровень СРБ – наименее выраженным среди пациентов контрольной группы по сравнению с пациентами I и II группы, соответственно, ( $2,8\pm 1,1$  против  $5,3\pm 2,3$  мг/л,  $p=0,003$ ,  $2,8\pm 1,1$  против  $6,4\pm 2,1$  мг/л,  $p=0,002$ ). В группе сравнения уровень мочевой кислоты был отмечен как наименее значимый по сравнению с пациентами I и II группы, соответственно, (338 [302; 393] против 383 [314; 414],  $p=0,02$ , 338 [302; 393] против 403 [328; 451],  $p=0,01$ ) (Таблица 9).

На основании данных A. Recio – Mayoral et al. (2011), повышенный уровень мочевой кислоты достоверно указывает на более выраженную дисфункцию эндотелия и является маркером атеросклероза [211].

Среди пациентов исследуемых групп прослеживается атерогенная дислипидемия на основании показателей общего холестерина, холестерина низкой плотности, но повышенный уровень мочевой кислоты превалирует среди пациентов с хронической ИБС в сочетании с хроническим гастритом, что является в первую очередь маркером метаболически ассоциированной коморбидности.

Таблица 9 – Характеристика лабораторных показателей у пациентов с хронической ИБС в сочетании с *H. pylori* – ассоциированным хроническим неатрофическим и атрофическим гастритом

Параметры	I группа (n=50) (пациенты с ИБС и <i>H. pylori</i> – ассоциированным ХГ)	II группа (n=50) (пациенты с ИБС и <i>H. pylori</i> – ассоциированным ХАГ)	Группа сравнения (n=50)	P
ОХС, ммоль/л, (M±σ)	4,9±1,2	4,7±1,1	4,5±1,1	p <sub>1-2</sub> =0,2 p <sub>1-3</sub> =0,17 p <sub>2-3</sub> =0,15
ЛПНП, ммоль/л, (M±σ)	3,0±0,8	2,6±0,7	2,6±0,5	p <sub>1-2</sub> =0,21 p <sub>1-3</sub> =0,22 p <sub>2-3</sub> =0,52
ЛПВП, ммоль/л, (M±σ)	1,2±0,2	1,1±0,3	1,2±0,3	p <sub>1-2</sub> =0,25 p <sub>1-3</sub> =0,43 p <sub>2-3</sub> =0,27
ТГ, ммоль/л, (M±σ)	1,8±0,7	1,7±0,5	1,5±0,4	p <sub>1-2</sub> =0,34 p <sub>1-3</sub> =0,27 p <sub>2-3</sub> =0,25
СРБ, мг/л, (M±σ)	5,3±2,3	6,4±2,1	2,8±1,1	p <sub>1-2</sub> =0,07 p <sub>1-3</sub> =0,003 p <sub>2-3</sub> =0,002
Фибриноген, мг/дл Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	347[307; 382]	378[311; 397]	331[308;374]	p <sub>1-2</sub> =0,03 p <sub>1-3</sub> =0,1 p <sub>2-3</sub> =0,001
Мочевая кислота, мкмоль/л, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	383 [314; 414]	403 [328; 451]	338 [302; 393]	p <sub>1-2</sub> =0,12 p <sub>1-3</sub> =0,02 p <sub>2-3</sub> = 0,01
Глюкоза, мкмоль/л, (M±σ)	5,8±1,1	5,7±1,1	5,5±1,1	p <sub>1-2</sub> =0,17 p <sub>1-3</sub> =0,12 p <sub>2-3</sub> =0,09

Продолжение таблицы 9

Мочевина, ммоль/л, (M±σ)	5,2±1,2	5,1±1,0	5,0±1,1	p <sub>1-2</sub> =0,24 p <sub>1-3</sub> =0,17 p <sub>2-3</sub> =0,21
Креатинин, мкмоль/л Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	84[61; 88]	88 [71; 103]	87 [71; 97]	p <sub>1-2</sub> =0,14 p <sub>1-3</sub> =0,15 p <sub>2-3</sub> =0,21
СКФ, мл/мин/1,7 м <sup>2</sup> Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	81 [71; 94]	79 [64; 85]	84 [71; 97]	p <sub>1-2</sub> =0,32 p <sub>1-3</sub> =0,18 p <sub>2-3</sub> =0,08
Билирубин, мкмоль/л, (M±σ)	16,3±6,4	14,7±5,7	16,2±6,2	p <sub>1-2</sub> =0,12 p <sub>1-3</sub> =0,25 p <sub>2-3</sub> =0,11
АЛТ, Ед/л, (M±σ)	29,4±10,7	26,4±7,2	27,7±14,4	p <sub>1-2</sub> =0,27 p <sub>1-3</sub> =0,22 p <sub>2-3</sub> =0,21
АСТ, Ед/л, (M±σ)	27,3±12,5	26,3±6,8	23,5±5,8	p <sub>1-2</sub> =0,2 p <sub>1-3</sub> =0,17 p <sub>2-3</sub> =0,11
Калий, ммоль/л,(M±σ)	4,4±0,5	4,4±0,4	4,3±0,4	p <sub>1-2</sub> =0,34 p <sub>1-3</sub> =0,32 p <sub>2-3</sub> =0,35
Натрий, ммоль/л,(M±σ)	138±3,1	139,7±5,2	141,1±4,3	p <sub>1-2</sub> =0,23 p <sub>1-3</sub> =0,17 p <sub>2-3</sub> =0,18
Хлор, ммоль/л, (M±σ)	103,4±2,1	103,5±3,1	103,2±3,7	p <sub>1-2</sub> =0,21 p <sub>1-3</sub> =0,22 p <sub>2-3</sub> =0,2

Примечания: 1. p<sub>1-2</sub> – вероятность α-ошибки при сравнении показателей между группами I и II с поправкой Бонферрони; p<sub>1-3</sub> – между группой I и группой сравнения; p<sub>2-3</sub> – между группой II и группой сравнения. 2. ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХГ – хронический гастрит, ХАГ – хронический атрофический гастрит, ОХС – общий холестерин, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ТГ – триглицериды, СРБ – С –реактивный белок, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза.

Следует отметить, что течение *H. pylori* – ассоциированного хронического атрофического гастрита у пациентов с хронической ИБС при малосимптомной стертой клинической картине сопровождается более значимым уровнем фибриногена (378 ммоль/л против 347 ммоль/л, p=0,03) по сравнению с пациентами с неатрофическим гастритом, что свидетельствует о менее благоприятном прогностическом значении в целом для рассматриваемой коморбидности. Повышенный уровень мочевой кислоты у пациентов с хронической ИБС при сочетании с *H. pylori* – ассоциированным хроническим атрофическим и



неатрофическим гастритом ассоциирован с высоким риском сердечно – сосудистых заболеваний, и входит в составляющие метаболического синдрома [211].

### **3.6. Изучение результатов коронароангиографии у пациентов с хронической ИБС в сочетании с *H. pylori* – ассоциированным хроническим неатрофическим и атрофическим гастритом**

Среди пациентов III группы SYNTAX Score выявлен наибольшим по сравнению с пациентами группы сравнения, соответственно, ( $26,7 \pm 11,2$  против  $18,7 \pm 8,2$ ,  $p=0,01$ ). Среди пациентов контрольной группы выявлена наибольшая группа низкого риска по шкале SYNTAX Score по сравнению с пациентами I и II группы, соответственно, (32(64%) против 17(34%),  $\chi^2=9,004$ ,  $p=0,003$ , 32(64%) против 21(42%),  $\chi^2=4,857$ ,  $p=0,03$ ). Группа промежуточного риска по шкале SYNTAX Score (23 – 32 балла) среди исследуемых групп обнаружена статистически не значимой. Среди пациентов контрольной группы выявлена в меньшей мере группа высокого риска по шкале SYNTAX Score по сравнению с пациентами I и II групп, соответственно, (7(14%), против 16(32%),  $\chi^2=4,574$ ,  $p=0,033$ ; 7(14%) против 19(38%),  $\chi^2=7,484$ ,  $p=0,007$ ). При анализе поражения коронарных артерий нами установлено, что одно – сосудистое поражение с более значимой частотой отмечалось среди пациентов группы контроля в сравнении с пациентами I группы (21 (42%) против 10 (20%),  $\chi^2=5,657$ ,  $p=0,02$ ), а двух – сосудистое поражение – среди пациентов I группы в сравнении с пациентами II группы (21 (42%) против 11 (22%),  $\chi^2=4,596$ ,  $p=0,03$ ), трех – сосудистое поражение – среди пациентов II группы по сравнению с пациентами контрольной группы (27 (54%) против 14 (28%),  $\chi^2=6,986$ ,  $p=0,009$ ).

При анализе стенозирования коронарных артерий выявлено следующее, что стенозирование просвета коронарных артерий в пределах 51 – 75% в меньшей степени обнаружено среди пациентов группы сравнения по сравнению с пациентами I и II групп, соответственно, (17 (34%) против 34 (68%),  $\chi^2=11,565$ ,  $p=0,0007$ ; 17 (34%) против 36 (72%),  $\chi^2=14,492$ ,  $p=0,0002$ ). Среди пациентов II

группы выявлено большее число пациентов с поражением коронарных артерий в пределах 76 – 95 % по сравнению с пациентами группы сравнения, соответственно, (39 (78%) против 25 (50%),  $\chi^2=8,507$ ,  $p=0,004$ ) (Таблица 10).

Таблица 10 – Результаты коронароангиографии у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца в сочетании с *H. pylori* – ассоциированным хроническим неатрофическим и атрофическим гастритом

Параметры	I группа (n=50) (пациенты с ИБС и <i>H. pylori</i> – ассоциированным ХГ)	II группа (n=50) (пациенты с ИБС и <i>H. pylori</i> – ассоциированным ХАГ)	Группа сравнения (n=50)	p
SYNTAX Score, у.е., (M±σ)	23±8,2	26,7±11,2	18,7±8,2	p <sub>1-2</sub> =0,07 p <sub>1-3</sub> =0,05 p <sub>2-3</sub> =0,01
Группа низкого риска (0-22), абс. (%)	21(42)	17(34)	32(64)	p <sub>1-2</sub> =0,41 p <sub>1-3</sub> =0,03 p <sub>2-3</sub> =0,003
Группа промежуточного риска (23-32), абс. (%)	13(26)	14(28)	11(22)	p <sub>1-2</sub> =0,822 p <sub>1-3</sub> =0,640 p <sub>2-3</sub> =0,489
Группа высокого риска (более 32), абс. (%)	16(32)	19(38)	7(14)	p <sub>1-2</sub> =0,53 p <sub>1-3</sub> =0,033 p <sub>2-3</sub> =0,007
Одно – сосудистое поражение, абс. (%)	10(20)	12(24)	21(42)	p <sub>1-2</sub> =0,63 p <sub>1-3</sub> =0,02 p <sub>2-3</sub> =0,056
Двух – сосудистое поражение, абс. (%)	21(42)	11(22)	15(30)	p <sub>1-2</sub> =0,03 p <sub>1-3</sub> =0,212 p <sub>2-3</sub> =0,362
Трех – сосудистое поражение, абс. (%)	19(38)	27(54)	14(28)	p <sub>1-2</sub> =0,109 p <sub>1-3</sub> =0,288 p <sub>2-3</sub> =0,009
Стенозирование КА 51-75%, абс. (%)	34(68)	36(72)	17(34)	p <sub>1-2</sub> =0,663 p <sub>1-3</sub> =0,0007 p <sub>2-3</sub> =0,0002
Стенозирование КА 76-95%, абс. (%)	30(60)	39(78)	25(50)	p <sub>1-2</sub> =0,052 p <sub>1-3</sub> =0,315 p <sub>2-3</sub> =0,004
Стенозирование КА 95-99%, абс. (%)	10(20)	14(28)	7(14)	p <sub>1-2</sub> =0,349 p <sub>1-3</sub> =0,425 p <sub>2-3</sub> =0,086

Продолжение таблицы 10

Стенозирование КА 100%(окклюзия),абс.(%)	17(34)	17(34)	10(20)	$p_{1-2}=1$ $p_{1-3}=0,115$ $p_{2-3}=0,15$
ПМЖВ, абс. (%)	41(82)	47(94)	38(76)	$p_{1-2}=0,065$ $p_{1-3}=0,462$ $p_{2-3}=0,012$
ПКА, абс. (%)	34(68)	37(74)	26(52)	$p_{1-2}=0,509$ $p_{1-3}=0,103$ $p_{2-3}=0,023$
ЛКА, абс. (%)	10(20)	14(28)	9(18)	$p_{1-2}=0,349$ $p_{1-3}=0,799$ $p_{2-3}=0,235$
ОВ, абс. (%)	22(44)	26(52)	15(30)	$p_{1-2}=0,424$ $p_{1-3}=0,148$ $p_{2-3}=0,026$
ВТК, абс. (%)	15(30)	14(28)	7(14)	$p_{1-2}=0,826$ $p_{1-3}=0,054$ $p_{2-3}=0,086$
ДА, абс. (%)	12(24)	10(20)	9(18)	$p_{1-2}=0,630$ $p_{1-3}=0,462$ $p_{2-3}=0,799$
ЗМЖВ, абс. (%)	9(18)	0	5(10)	$p_{1-3}=0,250$
ЗБВ, абс. (%)	5(10)	1(2)	5(10)	$p_{1-2}=0,093$ $p_{1-3}=1$ $p_{2-3}=0,093$

Примечания: 1.  $p_{1-2}$  – уровень значимости о существенности различий между группами I и II, с использованием критерия  $\chi^2$ , при числе наблюдений менее 5 с учетом критерия Фишера;  $p_{1-3}$  – между группой I и группой сравнения;  $p_{2-3}$  – между группой II и группой сравнения. 2. ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХГ – хронический гастрит, ХАГ – хронический атрофический гастрит, КА – коронарная артерия, ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь, ПКА – правая коронарная артерия, ЛКА – левая коронарная артерия, ОВ – огибающая ветвь левой коронарной артерии, ВТК – ветвь тупого края, ДА – диагональная артерия, ЗМЖВ – задняя межжелудочковая ветвь, ЗБВ – заднебоковая ветвь.

При анализе поражения анатомической архитектоники коронарного русла установлено, что ПМЖВ поражена в большей степени среди пациентов II группы по сравнению с группой сравнения (47(94%) против 38(76%),  $\chi^2=6,353$   $p=0,012$ ) (Таблица 10).

Отсюда следует, что поражение коронарного русла оказалось более значимо выражено как по проценту стенозирования просвета коронарных артерий, так и по большему числу пораженных сосудов, среди больных хронической ишемической болезнью сердца в сочетании с Н. pylori – ассоциированным хроническим неатрофическим и атрофическим гастритом в сравнении с пациентами с

изолированным течением ИБС. Двухсосудистое поражение с более значимой частотой было установлено среди пациентов с коморбидностью хронической ИБС и *H. pylori* – ассоциированного хронического неатрофического гастрита в сравнении с пациентами с хроническим атрофическим гастритом, в то время как трехсосудистое поражение – у пациентов с коморбидностью ИБС и *H. pylori* – ассоциированного хронического атрофического гастрита в сравнении с группой пациентов с «изолированной» хронической ИБС. Вероятно, полученные данные, можно объяснить воспалительной теорией атеросклероза ввиду длительного воспалительного процесса, влекущего за собой постоянную агрессию сосудистой стенки, а также наличием у пациентов метаболически ассоциированной коморбидности.

### **3.7. Анализ результатов дуплексного сканирования общей сонной и внутренней сонной артерий у пациентов с хронической ИБС в сочетании с *H. pylori* – ассоциированным хроническим неатрофическим и атрофическим гастритом**

При анализе данных полученных в ходе дуплексного сканирования брахицефальных артерий [45, 66] выявлено, что статистически значимых различий между исследуемыми группами по толщине комплекса интима – медиа до 0,9 мм и свыше 0,9 мм не наблюдалось.

Наибольшее число пациентов с проявлением атеросклероза в виде атеросклеротических бляшек выявлено среди II группы по сравнению с группой контроля, соответственно, (43 (86%) против 31 (62%),  $\chi^2=7,484$ ,  $p=0,007$ ). Наименьшее число пациентов с проявлениями стенозирующего атеросклероза (атеросклеротические бляшки со стенозированием просвета в пределах 20 – 50%) обнаружено среди группы контроля в сравнении с I и II группами, соответственно, (27 (54%) против 38 (76%),  $\chi^2=5,319$ ,  $p=0,022$ ; 27 (54%) против 41 (82%),  $\chi^2=9,007$ ,  $p=0,003$ ). Наибольшее число пациентов с проявлениями стенозирующего атеросклероза (атеросклеротические бляшки со стенозированием просвета общей сонной и внутренней сонной артерий более 50%) обнаружено во II группе по

сравнению с группой контроля, соответственно, (19 (38%) против 7 (14%),  $\chi^2=7,484$ ,  $p=0,007$ ) (Таблица 11).

Таблица 11 – Результаты дуплексного сканирования общей сонной и внутренней сонной артерий у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца в сочетании с *H. pylori* – ассоциированным хроническим неатрофическим и атрофическим гастритом

Параметры	I группа (n=50) (пациенты с ИБС и <i>H. pylori</i> – ассоциированным ХГ)	II группа (n=50) (пациенты с ИБС и <i>H. pylori</i> – ассоциированным ХАГ)	Группа сравнения (n=50)	p
ТИМ менее 0,9, абс.(%)	34(68)	35(70)	34(68)	$p_{1-2}=0,829$ $p_{1-3}=1$ $p_{2-3}=0,829$
ТИМ более 0,9, абс.(%)	16(32)	15(30)	16(32)	$p_{1-2}=0,829$ $p_{1-3}=1$ $p_{2-3}=0,829$
Ат. бл., абс.(%)	38(76)	43(86)	31(62)	$p_{1-2}=0,203$ $p_{1-3}=0,131$ $p_{2-3}=0,007$
20-50%, абс.(%)	38(76)	41(82)	27(54)	$p_{1-2}=0,462$ $p_{1-3}=0,022$ $p_{2-3}=0,003$
Свыше 50%, абс.(%)	15(30)	19(38)	7(14)	$p_{1-2}=0,399$ $p_{1-3}=0,054$ $p_{2-3}=0,007$

Примечания: 1.  $p_{1-2}$  – уровень значимости о существенности различий между группами I и II, с использованием критерия  $\chi^2$ , при числе наблюдений менее 5 с учетом критерия Фишера;  $p_{1-3}$  – между группой I и группой сравнения;  $p_{2-3}$  – между группой II и группой сравнения. 2. ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХГ – хронический гастрит, ХАГ – хронический атрофический гастрит, ТИМ – толщина интима – медиа, Ат. Бл. – атеросклеротическая бляшка.

Согласно результатам дуплексного сканирования общей сонной и внутренней сонной артерий у пациентов с хронической ИБС в сочетании с *H. pylori* – ассоциированным хроническим неатрофическим и атрофическим гастритом установлена более значимая частота атеросклеротических бляшек, стенозирующих просвет каротидного русла в пределах 20 – 50%, – 82% и 76 % против 54% ( $p=0,003$ ) случаев по сравнению с пациентами с изолированным течением ИБС, что указывает на более тяжелое течение рассматриваемых коморбидностей.

## Резюме

Согласно результатам первого этапа исследования установлено, что наиболее частыми заболеваниями в структуре заболеваний верхних отделов ЖКТ при сочетании с хронической ИБС оказались: хронический неатрофический гастрит – у 50,8% и хронический атрофический гастрит – у 24,4% пациентов. При этом наиболее частой причиной поражения слизистой оболочки желудка явилась инфекция *Helicobacter pylori*. Согласно поставленным задачам на втором этапе были сформированы две группы пациентов с хронической ИБС: с сочетанием хронического *H. pylori* – ассоциированного неатрофического гастрита и атрофического гастрита. Эндоскопически визуализированные изменения СОЖ в виде эрозий были определены у 40% пациентов с *H. pylori* – ассоциированным хроническим неатрофическим гастритом и, лишь, у 8% пациентов с хроническим атрофическим гастритом ( $p < 0,05$ ). Согласно результатам морфологического исследования гастробиоптатов у пациентов с хроническим атрофическим гастритом, при подтвержденном хроническом характере воспалительного процесса, атрофия тела желудка установлена у 66%, атрофия антрального отдела – у 16%, атрофия тела и антрального отдела желудка – у 18% пациентов. Токсигенные штаммы *H. pylori* были выявлены у 86% пациентов с хроническим неатрофическим и атрофическим гастритом. У 46% изолятов обнаружена резистентность к метронидазолу, у 8% изолятов установлена резистентность к левофлоксацину. Частота встречаемости штамма *CagA* у пациентов с хроническим атрофическим гастритом оказалась более значимой в сравнении с неатрофическим гастритом (46 против 22%,  $p < 0,05$ ). Маломанифестное течение атрофического гастрита, сопровождавшееся более низкой частотой встречаемости диспепсического синдрома (34% против 78%,  $p < 0,05$ ), охарактеризовалось более высоким уровнем воспалительного маркера фибриноген в сравнении с неатрофическим гастритом.

Исследование сердечно – сосудистой системы пациентов с сочетанием хронической ИБС и хронического гастрита убедительно продемонстрировало, что, по результатам коронароангиографии, двухсосудистое поражение коронарного

русла с более значимой частотой встречалось при коморбидности ИБС и неатрофического гастрита ( $p=0,03$ ), а трехсосудистое поражение – при коморбидности с атрофическим гастритом в сравнении с изолированным течением ИБС ( $p=0,009$ ). Согласно результатам дуплексного сканирования общей сонной и внутренней сонной артерий при коморбидности хронической ИБС и хронического неатрофического и атрофического гастрита установлена более значимая частота встречаемости атеросклеротических бляшек, стенозирующих просвет каротидного русла в пределах 20 – 50%, – 76 % против 54% ( $p=0,022$ ) и 82% против 54 % ( $p=0,003$ ) в сравнении с изолированным течением ИБС.

## ГЛАВА 4. КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С Н. PYLORI-АССОЦИИРОВАННЫМ ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ

### 4.1. Оценка диспепсических симптомов у пациентов с хронической ИБС в сочетании с Н. pylori – ассоциированным хроническим неатрофическим и атрофическим гастритом при помощи опросника «7 симптомов за 7 дней»

Оценка диспепсических жалоб пациентов с хронической ИБС в сочетании с хроническим гастритом основывалась на данных, полученных в ходе анализа опросника «7х7». Опросник «7х7» оценивает диспепсические симптомы, являющиеся составляющими постпрандиального расстройства (переполнение в области желудка, ранее насыщение) и дискинетического синдрома (боль и чувство жжения, вздутие живота и уменьшение боли после опорожнения кишечника). Также в опроснике уделяется внимание нарушению консистенции и частоты стула. Все семь симптомов опросника оценивались на протяжении недели. Отсутствие диспепсических симптомов с более значимой частотой отмечали пациенты группы сравнения в сравнении с пациентами I и II групп, соответственно, (82% (41) против 18% (9),  $\chi^2=40,960$ ,  $p=0,00001$ ; 82% (41) против 34% (17),  $\chi^2=23,645$ ,  $p=0,004$ ). Умеренные диспепсические симптомы в большей мере беспокоили пациентов II группы по сравнению с пациентами I и III групп, соответственно, (62% (31) против 24% (12),  $\chi^2=14,729$ ,  $p=0,002$ ; 62% (31) против 18% (9),  $\chi^2=20,167$ ,  $p=0,003$ ). Значительные диспепсические симптомы в большей мере беспокоили пациентов I группы по сравнению с пациентами II группы (30% (15) против 4% (2),  $\chi^2=11,977$ ,  $p=0,001$ ).

Проблемы со стулом (реже 3 раз в неделю) меньше всего встречались среди пациентов группы сравнения по сравнению с пациентами II и III групп, соответственно, (14% (7) против 48% (24),  $\chi^2=13,511$ ,  $p=0,0004$ ; 14%(7) против 64% (32),  $\chi^2=26,272$ ,  $p=0,00001$ ) (Таблица 12).



Таблица 12 – Характеристика выраженности диспепсических симптомов у пациентов с хронической ИБС в сочетании с *H. pylori* – ассоциированным хроническим неатрофическим и атрофическим гастритом по результатам опросника «7 симптомов за 7 дней»

Параметры	I группа (n=50) (пациенты с ИБС и <i>H. pylori</i> – ассоциированным ХГ)	II группа (n=50) (пациенты с ИБС и <i>H. pylori</i> – ассоциированным ХАГ)	Группа сравнения (n=50)	P
Нет диспепсии (0-10, баллы), абс.(%)	9(18)	17(34)	41(82)	$p_{1-2}=0,069$ $p_{1-3}=0,00001$ $p_{2-3}=0,004$
Умеренная диспепсия (11-20, баллы), абс.(%)	12(24)	31(62)	9(18)	$p_{2-3}=0,003$ $p_{1-2}=0,002$ $p_{1-3}=0,462$
Значительная диспепсия (21-30, баллы), абс. (%)	15(30)	2(4)	0	$p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=1$ $p_{2-3}=1$
Выраженная диспепсия (свыше 30 баллов), абс.(%)	14(28)	0	0	$p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=1$
Проблемы со стулом (стул реже 3-х раз в неделю) абс.(%)	24(48)	32(64)	7(14)	$p_{1-2}=0,108$ $p_{1-3}=0,0004$ $p_{2-3}=0,00001$

Примечания: 1.  $p_{1-2}$  – уровень значимости о существенности различий между группами I и II, с использованием критерия  $\chi^2$ , при числе наблюдений менее 5 с учетом критерия Фишера;  $p_{1-3}$  – между группой I и группой сравнения;  $p_{2-3}$  – между группой II и группой сравнения. 2. ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХГ – хронический гастрит, ХАГ – хронический атрофический гастрит.

Из вышеизложенного следует, что диспепсические жалобы оказались более характерны для пациентов с коморбидностью хронической ИБС и хронического неатрофического гастрита в сравнении с пациентами с атрофическим гастритом. Кишечная диспепсия, представленная проблемами со стулом – склонность к запорам, чаще нами была отмечена среди пациентов с хронической ИБС в сочетании как с хроническим неатрофическим гастритом, так и в сочетании с хроническим атрофическим гастритом по сравнению с контрольной группой, представленной больными изолированной ИБС. Согласно, полученных результатов в работе Т.Е. Афанасенковой и соавт., кишечная диспепсия возможно обусловлена снижением выработки соляной кислоты и желудочного сока,

ферментов и снижением выработки слизи СОЖ, что приводит к дисбактериозу, снижению процессов пристеночного пищеварения и всасывания [9].

#### **4.2. Изучение качества жизни пациентов с хронической ИБС в сочетании с *H. pylori* – ассоциированным хроническим неатрофическим и атрофическим гастритом с помощью опросника EUROQOL – 5D – 5L (VERSION 1.0, 2011)**

Опросник «EUROQOL – 5D – 5L» оценивает такие параметры, как подвижность, уход за собой, повседневная деятельность, боль, дискомфорт в груди и беспокойство, депрессия. Среди пациентов контрольной группы по сравнению с пациентами II группы обнаружена большая частота пациентов с небольшими затруднениями ухода за собой, соответственно, (44% (22) против 18% (9),  $\chi^2 = 7,901$ ,  $p=0,005$ ). Также среди пациентов группы сравнения выявлена меньшая частота пациентов с сильными болями и дискомфортом в груди по сравнению с пациентами I, II групп, соответственно, (8% (4) против 34% (17),  $\chi^2=10,187$ ,  $p=0,002$ ; 8% (4) против 32%(16),  $\chi^2=9,000$ ,  $p=0,003$ ). К тому же, у пациентов группы сравнения установлена менее значимая частота встречаемости сильного беспокойства и депрессии по сравнению с пациентами I и II групп, соответственно, (8%(4) против 24%(12),  $\chi^2=4,762$ ,  $p=0,03$ ; 8%(4) против 44%(22),  $\chi^2=16,840$ ,  $p=0,0008$ ). При этом частота встречаемости сильного беспокойства и депрессии среди пациентов с хроническим атрофическим гастритом (группа II) оказалась более значима в сравнении с пациентами I группы, соответственно, (44%(22) против 24%(12),  $\chi^2=4,456$ ,  $p=0,035$  (Таблицы 13 – 15)).

Таблица 13 – Характеристика качества жизни пациентов с хронической ИБС в сочетании с *H. pylori* – ассоциированным хроническим неатрофическим гастритом согласно результатам опросника EUROQOL – 5D – 5L (VERSION 1.0, 2011) (n=50) (абс., %)

Показатели EUROQOL – 5D – 5L	Не испытывают трудности	Небольшие трудности	Умеренные трудности	Сильные трудности	Очень сильные трудности
Подвижность	5(10)	17(34)	17(34)	7(14)	4(8)

## Продолжение таблицы 13

Уход за собой	3(6)	15(30)	17(34)	10(20)	5(10)
Повседневная деятельность	5(10)	14(28)	15(30)	9(18)	7(14)
Боль, дискомфорт в груди	3(6)	9(18)	14(28)	17(34) ***	7(14)
Беспокойство, депрессия	4(8)	14(28)	15(30)	12(24) * ***	5(10)

Примечания: р – уровень значимости о существенности различий между группами, с использованием критерия  $\chi^2$ , при числе наблюдений менее 5 с учетом критерия Фишера.

\* - статистически значимые различия между I и II, \*\* - между II и III, \*\*\* - между I и III группами.

Таблица 14 – Характеристика качества жизни пациентов с хронической ИБС в сочетании с Н. pylori – ассоциированным хроническим атрофическим гастритом согласно опросника EUROQOL – 5D – 5L (VERSION 1.0, 2011) (n=50) (абс., %)

Показатели EUROQOL – 5D – 5L	Не испытывают трудности	Небольшие трудности	Умеренные трудности	Сильные трудности	Очень сильные трудности
Подвижность	4(8)	11(22)	20(40)	8(16)	7(14)
Уход за собой	7(14)	9(18)**	17(34)	10(20)	7(14)
Повседневная деятельность	2(4)	13(26)	17(34)	9(18)	9(18)
Боль, дискомфорт в груди	2(4)	9(18)	17(34)	16(32)**	6(12)
Беспокойство, депрессия	(0)	10(20)	14(28)	22(44)** *	4(8)

Примечания: р – уровень значимости о существенности различий между группами, с использованием критерия  $\chi^2$ , при числе наблюдений менее 5 с учетом критерия Фишера.

\* - статистически значимые различия между I и II, \*\* - между II и III, \*\*\* - между I и III группами.

Таблица 15 – Характеристика качества жизни пациентов с хронической ИБС (группа сравнения, n=50) с помощью опросника EUROQOL – 5D – 5L (VERSION 1.0, 2011) (абс., %)

Показатели EUROQOL – 5D – 5L	Не испытывают трудности	Небольшие трудности	Умеренные трудности	Сильные трудности	Очень сильные трудности
Подвижность	3(6)	19(38)	16(32)	9(18)	3(6)
Уход за собой	3(6)	22(44)**	14(28)	7(14)	4(8)
Повседневная деятельность	3(6)	19(38)	19(38)	6(12)	3(6)
Боль, дискомфорт в груди	3(6)	17(34)	22(44)	4(8)*** **	4(8)

Продолжение таблицы 15

Беспокойство, депрессия	6(12)	19(38)	17(34)	4(8)*** **	4(8)
----------------------------	-------	--------	--------	---------------	------

Примечания: p – уровень значимости о существенности различий между группами, с использованием критерия  $\chi^2$ , при числе наблюдений менее 5 с учетом критерия Фишера.

\* - статистически значимые различия между I и II, \*\* - между II и III, \*\*\* - между I и III группами.

Особо следует отметить, что у пациентов с хронической ИБС в сочетании с Н. pylori – ассоциированным хроническим неатрофическим и атрофическим гастритом нами было выявлено более значимое снижение качества жизни по сравнению с пациентами контрольной группы в плане ухода за собой, болей и дискомфорта за грудиной, беспокойства и депрессии. При этом сильное беспокойство и депрессия с большей значимостью были отмечены пациентами с атрофическим гастритом в сравнении с пациентами с неатрофическим гастритом.

#### **4.3. Изучение качества жизни пациентов с хронической ИБС в сочетании с Н. pylori – ассоциированным хроническим неатрофическим и атрофическим гастритом с помощью опросника «SF – 36»**

Среди пациентов группы сравнения были установлены значимо более высокие параметры по шкале физического функционирования по сравнению с пациентами I и II групп, соответственно, (55[41;63] против 45 [32; 52], p=0,01; 55[41;63] против 44 [32; 48], p=0,01). Также среди пациентов этой группы обнаружены лучшие показатели ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, по сравнению с пациентами I и II групп, соответственно, (55 [43;64] против 36 [21; 45], p=0,001; 55 [43;64] против 42 [18; 47], p=0,01). В этой же группе выявлены более значимые показатели параметра интенсивности боли по сравнению с пациентами I и II групп, соответственно, (54 [44;68] против 44 [31; 48], p=0,01; 54 [44;68] против 43 [34; 47], p=0,01), что демонстрирует менее выраженное влияние боли на ограничение активности пациентов. Также в группе сравнения обнаружены лучшие показатели общего состояния здоровья по сравнению с пациентами I и II групп, соответственно, (53 [43;62] против 42 [32; 48], p=0,01; 53 [43;62] против 45 [32; 53], p=0,01). Среди пациентов группы сравнения обнаружен

лучший параметр жизненной активности по сравнению с пациентами I и II групп, соответственно, (53 [44;63] против 45 [35; 52],  $p=0,01$ ; 53 [44;63] против 44 [33; 54],  $p=0,001$ ). Помимо этого, у больных группы сравнения выявлены: лучшие показатели социального функционирования по сравнению с пациентами I и II групп, соответственно, (61 [44;68] против 48 [32; 53],  $p=0,001$ ; 61 [44;68] против 43 [28; 52],  $p=0,001$ ); лучшие показатели ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, по сравнению с пациентами I и II групп, соответственно, (52 [43;58] против 46 [28; 52],  $p=0,02$ ; 52 [43;58] против 41 [29; 47],  $p=0,008$ ); лучшие показатели психологического здоровья по сравнению с пациентами I и II групп, соответственно, (57 [37;63] против 44 [37; 57],  $p=0,007$ ; 57 [37;63] против 38 [29; 52],  $p=0,0001$ ) (Таблица 16). Полученные нами результаты подчеркнули ухудшение качества жизни у пациентов с коморбидностью хронической ИБС и хронического гастрита.

При сравнении показателей шкал, составляющих физический компонент здоровья, у пациентов I и II групп, мы определили, что показатель шкалы ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, оказался значимо более низким у пациентов I группы по сравнению с пациентами II группы, соответственно, (36 [21; 45] против 42 [18; 47],  $p=0,02$ ). Данный факт можно объяснить более выраженным диспепсическим синдромом среди пациентов этой группы, что влияет на клиническое течение хронического неатрофического гастрита при коморбидности с ИБС.

Однако, и это следует особо подчеркнуть, показатели шкал, составляющих психологический компонент здоровья, оказались значимо более низкими у пациентов II группы. Итак, показатели социальное функционирование, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, психологическое здоровье, были установлены значимо более низкими у пациентов II группы по сравнению с пациентами I группы, соответственно, (43 [28; 52] против 48 [32; 53],  $p=0,02$ ; 41 [29; 47] против 46 [28; 52],  $p=0,02$ ; 38 [29; 52] против 44 [37; 57],  $p=0,01$ ). В данном случае снижение показателей психологического здоровья можно объяснить соматически более неблагоприятно протекающей коморбидностью, в

частности, скрытой малосимптомной картиной диспепсического синдрома с преобладанием таких симптомов как тошнота и отрыжка, что вызывает у пациентов онконастороженность, и, соответственно, формирует тенденцию психологического неблагополучия.

Таблица 16 – Характеристика качества жизни пациентов с хронической ИБС в сочетании с *H. pylori* – ассоциированным хроническим неатрофическим и атрофическим гастритом с помощью опросника «SF – 36» (Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>])

Параметры	I группа (n=50) (пациенты с ИБС и <i>H. pylori</i> – ассоциированным ХГ)	II группа (n=50) (пациенты с ИБС и <i>H. pylori</i> – ассоциированным ХАГ)	Группа сравнения (n=50)	P
Физическое функционирование (PF)	45 [32; 52]	44 [32; 48]	55[41;63]	p <sub>1-3</sub> =0,01 p <sub>2-3</sub> =0,01 p <sub>1-2</sub> =0,2
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)	36 [21; 45]	42 [18; 47]	55 [43;64]	p <sub>1-3</sub> =0,001 p <sub>2-3</sub> =0,01 p <sub>1-2</sub> =0,02
Интенсивность боли (BP)	44 [31; 48]	43 [34; 47]	54 [44;68]	p <sub>1-3</sub> =0,01 p <sub>2-3</sub> =0,01 p <sub>1-2</sub> =0,3
Общее состояние здоровья (GH)	42 [32; 48]	45 [32; 53]	53 [43;62]	p <sub>1-3</sub> =0,01 p <sub>2-3</sub> =0,01 p <sub>1-2</sub> =0,1
Жизненная активность (VT)	45 [35; 52]	44 [33; 54]	53 [44;63]	p <sub>1-3</sub> =0,01 p <sub>2-3</sub> =0,001 p <sub>1-2</sub> =0,3
Социальное функционирование (SF)	48 [32; 53]	43 [28; 52]	61 [44;68]	p <sub>1-3</sub> =0,001 p <sub>2-3</sub> =0,001 p <sub>1-2</sub> =0,02
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)	46 [28; 52]	41[29; 47]	52 [43;58]	p <sub>1-3</sub> =0,02 p <sub>2-3</sub> =0,008 p <sub>1-2</sub> =0,02
Психологическое здоровье (MH)	44 [37; 57]	38 [29; 52]	57 [37;63]	p <sub>1-3</sub> =0,007 p <sub>2-3</sub> =0,0001 p <sub>1-2</sub> =0,01

Примечания: 1. p<sub>1-2</sub> – вероятность  $\alpha$ -ошибки при сравнении показателей между группами I и II с поправкой Бонферрони; p<sub>1-3</sub> – между группой I и группой сравнения; p<sub>2-3</sub> – между группой II и группой сравнения. 2. ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХГ – хронический гастрит, ХАГ – хронический атрофический гастрит.

Таким образом, при сравнительном анализе показателей качества жизни пациентов с хронической ИБС при сочетании с хроническим *H. pylori* – ассоциированным гастритом, как атрофическим, так и неатрофическим, нами установлены значимые отличия относительно контрольной группы. Пациенты имели более низкие показатели физического функционирования, ролевого физического функционирования, шкалы боли, общего состояния здоровья, шкалы жизнеспособности, шкалы социального функционирования, ролевого эмоционального функционирования и психологического здоровья. Сравнительный анализ качества жизни пациентов с коморбидностью ИБС и хронического неатрофического и атрофического гастритов показал, что для пациентов с неатрофическим гастритом имеют место более более низкие показатели ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, в сравнении с пациентами с атрофическим гастритом. Данный показатель является одним из составляющих шкал, составляющих физический компонент здоровья. Этот факт указывает на более выраженное физическое неблагополучие со стороны пациентов при оценке качества жизни, что согласуется с более выраженной клинической картиной диспепсического синдрома у данной группы пациентов. При этом, у пациентов с хроническим атрофическим гастритом установлены более низкие показатели шкал, составляющие психологический компонент здоровья: социальное функционирование, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием и психологическое здоровье. К тому же, несмотря на незначительную выраженность диспепсических жалоб согласно опросника «7 симптомов за 7 дней», у пациентов с хроническим атрофическим гастритом показатели качества жизни оказались снижены более значимо. Атрофический гастрит тем и опасен, что не несет на первых этапах развития клинической симптоматики, а в дальнейшем переходит в стадию метаплазии (предрак) и развивается согласно каскаду Каррея [133, 134].

### **Резюме**

Проведенный нами многогранный анализ качества жизни пациентов при помощи трех валидизированных опросников убедительно продемонстрировал

ухудшение его параметров у пациентов с коморбидностью хронической ИБС и хронического *H. pylori* – ассоциированного неатрофического и атрофического гастрита. Согласно опросника «SF-36» качество жизни у пациентов с хронической ИБС при сочетании с хроническим гастритом в сравнении с контрольной группой отличалось более низкими показателями по шкалам физического функционирования, ролевого физического функционирования, интенсивности боли, общего состояния здоровья, жизнеспособности, социального функционирования, ролевого эмоционального функционирования и психологического здоровья. На основании результатов опроса пациентов при помощи опросника «7 симптомов за 7 дней» диспепсические жалобы также оказались более характерны для пациентов с коморбидностью хронической ИБС и хронического неатрофического гастрита. Кишечная диспепсия, представленная проблемами со стулом – склонностью к запорам, чаще отмечалась среди пациентов с хронической ИБС в сочетании как с хроническим неатрофическим гастритом, так и с атрофическим гастритом по сравнению с контрольной группой, представленной пациентами с изолированным течением ИБС.

При сравнительном анализе двух сформированных групп качество жизни у пациентов с хронической ИБС при сочетании с *H. pylori* – ассоциированным хроническим атрофическим на основании опросника «EUROQOL – 5D – 5L» имело значимые отличия в сравнении с пациентами с неатрофическим гастритом в виде более значимой частоты встречаемости сильного беспокойства и депрессии, а согласно опросника «SF – 36» - более низкими показателями социального функционирования, ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием и психологического здоровья. Одновременно, для пациентов с неатрофическим гастритом оказались характерны более низкие показатели ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, в сравнении с пациентами с атрофическим гастритом.



## **ГЛАВА 5. ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С СОЧЕТАНИЕМ *H. PYLORI*-АССОЦИИРОВАННОГО ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА ЗА ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ 12 МЕСЯЦЕВ**

### **5.1. Оценка эффективности эрадикационной терапии у пациентов с сочетанием хронической ИБС и *H. pylori* – ассоциированного хронического неатрофического и атрофического гастрита**

Всем пациентам с *H. pylori* – ассоциированным хроническим (неатрофическим и атрофическим гастритом) ( $n=100$ ), протекающим в условиях коморбидности с хронической ИБС, была проведена эрадикационная терапия (на фоне стандартной терапии ИБС) с учетом антибиотикочувствительности штаммов *H. pylori*: схему первой линии, включающую ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), кларитромицин (по 500 мг 2 раза в сутки), амоксициллин (по 1000 мг 2 раза в сутки), продолжительностью 14 дней. Назначение первой линии эрадикации было обосновано чувствительностью *H. pylori* к кларитромицину и амоксициллину, и отсутствием противопоказаний к их приему среди пациентов. Оценка эффективности эрадикации после проведенной терапии ((спустя  $35 \pm 4$  дня), выполненной методом ИФА (определение антигена к *H. pylori* в стуле)), показала, что у 91 % (91) больных терапия оказалась эффективной. У пациентов с хронической ИБС с сочетанием хронического неатрофического гастрита эффективность составила 90 %, а у пациентов с хроническим атрофическим гастритом – 92 %. В нашем регионе у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца с сопутствующим *H. pylori* – ассоциированным гастритом оказалась допустимой возможность использования стандартной схемы первой линии эрадикации, включающей кларитромицин и амоксициллин, в то время как, продемонстрированная резистентность к метронидазолу, превышающая пороговый уровень, обуславливает нецелесообразность применения «последовательной» схемы в качестве терапии первой линии эрадикационной терапии. Обращает внимание тот факт, что отмечается тенденция к возникновению

резистентности *H. pylori* к антибиотику резерва – левофлоксацину по Кировской области. Данный факт настораживает, требует дальнейшего углубленного анализа проблемы резистентности инфекции *H. pylori* к антимикробным препаратам.

В нашей исследовательской работе с целью достижения высокой эффективности эрадикации были использованы следующие пути.

1. Длительность эрадикации у всех пациентов составила 14 дней.
2. В качестве ИПП пациенты получали рабепразол (20 мг 2 раза в день), который обладает минимальным риском межлекарственного взаимодействия.
3. После проведенной эрадикационной терапии пациенты получали цитопротектор ребамипид с кратностью приема по 100 мг 3 раза в сутки общей длительностью 8 нед.
4. Все пациенты имели возможность посещения ежемесячно проводимых на базе кафедры госпитальной терапии Кировского ГМУ «Гастрошкола для пациентов». Каждому пациенту были выданы брошюры: «Памятка для пациента при проведении эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*» с указанием времени, кратности, длительности приема лекарственных препаратов, «Дневник самоконтроля нежелательных симптомов».

Наблюдение пациентов осуществлялось не только с контрольными визитами, соответствующими графику исследования, но и с контролем запланированных еженедельных телефонных звонков каждому пациенту с целью информирования о возможных изменениях в состоянии здоровья. В течение скрининговых визитов с каждым пациентом проводились индивидуальные беседы о роли и факторах риска заболеваний желудка, в том числе об инфекции *H. pylori* как основном агрессивном факторе развития заболеваний желудка и ее канцерогенных свойствах. Все проведенные мероприятия оказали важную роль в достижении высокой приверженности пациентов к терапии, а, что особенно важно, к эрадикационной терапии *H. pylori*, и, в дальнейшем, в достижении высоких результатов эффективности эрадикации.

## **5.2. Мониторинг клинической характеристики диспепсического синдрома у пациентов с сочетанием хронической ИБС и *H. pylori* – ассоциированного хронического неатрофического и атрофического гастрита за период наблюдения 12 месяцев**

Оценка характера диспепсического синдрома и качества жизни пациентов проводилась нами на основании визитов пациентов, контроля дневников самонаблюдения спустя 12 месяцев наблюдения. При изучении клинической характеристики диспепсического синдрома у пациентов с коморбидностью хронической ИБС и хронического неатрофического и атрофического гастрита нами установлено следующее. У пациентов I группы чаще отмечались боли в эпигастрии натощак по сравнению с пациентами II группы, соответственно, (39(78%) против 17(34%),  $\chi^2=19,643$ ,  $p=0,0001$ ). Также для пациентов I группы в большей степени оказались характерными тяжесть или дискомфорт в эпигастрии после еды, по сравнению с пациентами II группы, соответственно, (37(74%) против 18(36%),  $\chi^2=14,586$ ,  $p=0,0002$ ). Изжога с более значимой частотой беспокоила пациентов I группы по сравнению с пациентами II группы, соответственно, (21(42%) против 7(14%),  $\chi^2=9,722$ ,  $p=0,002$ ). Тошнота и отрыжка воздухом с более значимой частотой были выявлены среди пациентов II группы по сравнению с пациентами I группы, соответственно, (32(64%) против 17(34%),  $\chi^2=9,004$ ,  $p=0,003$ ).

После успешно проведенной эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* (спустя 12 мес) изменилась характеристика диспепсического синдрома. У пациентов с хроническим неатрофическим гастритом выявлено снижение частоты боли и дискомфорта (натощак, после еды, несвязанная с приемом пищи и тяжесть в эпигастрии), соответственно, (78% (39) против 24% (12),  $\chi^2=29,172$ ,  $p=0,0001$ ; 74% (37) против 18% (9),  $\chi^2=31,562$ ,  $p=0,0001$ ; 36% (18) против 14% (7),  $\chi^2=6,453$ ,  $p=0,012$ ; 50% (25) против 16% (8),  $\chi^2=13,071$ ,  $p=0,0008$ ). Также отмечено снижение тошноты, изжоги и отрыжки воздухом, соответственно, (34% (17) против 10% (5),  $\chi^2=8,392$ ,  $p=0,004$ ; 42% (21) против 8% (4),  $\chi^2=15,413$ ,  $p=0,0007$ ; 34% (17) против 16% (8),  $\chi^2=4,320$ ,  $p=0,038$ ) (Таблица 17).

Таблица 17 – Мониторинг характеристики диспепсического синдрома у пациентов с хронической ИБС в сочетании с *H. pylori* – ассоциированным хроническим неатрофическим и атрофическим гастритом (за период наблюдения 12 мес)

Параметры	I группа (n=50) (пациенты с ИБС и <i>H. pylori</i> - ассоциированным ХГ)		II группа (n=50) (пациенты с ИБС и <i>H. pylori</i> - ассоциированным ХАГ)		P
	Исходно	Спустя 12 мес	Исходно	Спустя 12 мес	
Боли в эпигастрии натошак, (абс.,%)	39(78)	12(24)	17(34) *	4(8)	p <sub>1</sub> =0,0001 p <sub>2</sub> =0,002 p*=0,0001
Тяжесть или дискомфорт в эпигастрии после еды, (абс.,%)	37(74)	9(18)	18(36) *	3(6)	p <sub>1</sub> =0,0001 p <sub>2</sub> =0,002 p*=0,0002
Боли или дискомфорт в эпигастрии, несвязанные с приемом пищи, (абс.,%)	18(36)	7(14)	15(30)	5(10)	p <sub>1</sub> =0,012 p <sub>2</sub> =0,013
Тяжесть в эпигастрии, жжение в эпигастрии (абс.,%)	25(50)	8(16)	22(44)	5(10)	p <sub>1</sub> =0,0008 p <sub>2</sub> =0,003
Тошнота, (абс.,%)	17(34)	5(10)	32(64) *	7(14)	p <sub>1</sub> =0,004 p <sub>2</sub> =0,0005 p*=0,003
Изжога, (абс.,%)	21(42)	4(8)	7(14) *	1(2)	p <sub>1</sub> =0,0007 p <sub>2</sub> =0,027 p*=0,003
Отрыжка воздухом, (абс.,%)	17(34)	8(16)	32(64) *	10(20)	p <sub>1</sub> =0,038 p <sub>2</sub> =0,0007 p*=0,003

Примечания: 1. p<sub>1</sub> – вероятность α-ошибки при сравнении показателей в I группе до и после лечения; p<sub>2</sub> – вероятность α-ошибки при сравнении показателей в II группе до и после лечения; \* - статистическая значимость различий между группами до лечения; # - статистическая значимость различий между группами после лечения. 2. ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХГ – хронический гастрит, ХАГ – хронический атрофический гастрит.

У пациентов с хроническим атрофическим гастритом выявлено снижение частоты боли и дискомфорта (натошак, после еды, несвязанная с приемом пищи и тяжесть в эпигастрии), соответственно, (34% (17) против 8% (4),  $\chi^2=10,187$ , p=0,002; 36% (18) против 6% (3),  $\chi^2=13,562$ , p=0,002; 30% (15) против 10% (5),  $\chi^2=6,250$ , p=0,013; 44% (22) против 10% (5),  $\chi^2=14,663$ , p=0,003). Также отмечено снижение частоты тошноты, изжоги и отрыжки воздухом, соответственно, (64% (32) против 14% (7),  $\chi^2 = 26,272$ , p=0,0005; 14% (7) против 2% (1),  $\chi^2 = 4,891$ , p=0,027; 64% (32) против 20% (10),  $\chi^2 = 19,869$ , p=0,0007) (Таблица 17).

Осуществленный мониторинг характера диспепсического синдрома у пациентов хронической ИБС в сочетании с хроническим неатрофическим и атрофическим гастритом за 12-месячный период наблюдения показал, что значимых отличий между группами не оказалось. При этом, в обеих группах диспепсический синдром стал менее выраженным.

### **5.3. Мониторинг эндоскопически визуализированных и морфологических особенностей слизистой оболочки желудка у пациентов с сочетанием хронической ИБС и *H. pylori* – ассоциированного хронического неатрофического и атрофического гастрита за период наблюдения 12 месяцев**

При анализе эндоскопической картины СОЖ у пациентов с *H. pylori* – ассоциированным хроническим неатрофическим и атрофическим гастритами, протекающими в условиях коморбидности с хронической ИБС, спустя 12 мес мы отметили положительную динамику. Так, у пациентов с хроническим неатрофическим гастритом обнаружено улучшение состояния слизистой оболочки тела желудка, антрального отдела желудка и слизистой оболочки ДПК, соответственно, ( $2,4 \pm 0,15$  против  $1,2 \pm 0,02$ ,  $p=0,001$ ;  $2,4 \pm 0,15$  против  $1,1 \pm 0,1$ ,  $p=0,008$ ;  $2,4 \pm 0,08$  против  $1,2 \pm 0,05$ ,  $p=0,005$ ). Частота эрозивных поражений слизистой оболочки антрального отдела желудка уменьшилась, составив 40% (20) против 2% (1),  $\chi^2=21,760$ ,  $p=0,0002$ .

При оценке эндоскопически визуализированных особенностей СОЖ у пациентов с хроническим атрофическим гастритом было обнаружено улучшение состояния слизистой оболочки тела желудка, антрального отдела желудка и слизистой оболочки ДПК, соответственно, ( $2,1 \pm 0,15$  против  $1,3 \pm 0,15$ ,  $p=0,001$ ;  $2,3 \pm 0,15$  против  $1,2 \pm 0,14$ ,  $p=0,01$ ;  $2,5 \pm 0,08$  против  $1,3 \pm 0,05$ ,  $p=0,01$ ). Частота эрозивных поражений слизистой оболочки антрального отдела желудка уменьшилась и составила 8% (4) против 2% (1),  $\chi^2=1,895$ ,  $p=0,16$  (Таблица 18).

Таблица 18 – Мониторинг эндоскопической картины слизистой слоя желудка у пациентов с хронической ИБС в сочетании с *H. pylori* – ассоциированным хроническим неатрофическим и атрофическим гастритом (период наблюдения 12 мес)

Параметры	I группа (n=50) (пациенты с ИБС и <i>H. pylori</i> – ассоциированным ХГ)		II группа (n=50) (пациенты с ИБС и <i>H. pylori</i> – ассоциированным ХАГ)		p
	Исходно	Спустя 12 мес	Исходно	Спустя 12 мес	
Слизистая оболочка тела желудка - гиперемия, баллы(M±σ)	2,4±0,15	1,2±0,02	2,1±0,12*	1,3±0,12	p <sub>1</sub> =0,001 p <sub>2</sub> =0,001 p*=0,003
Слизистая оболочка антрального отдела желудка – гиперемия, баллы(M±σ)	2,4±0,11	1,1±0,1	2,3±0,15	1,2±0,14	p <sub>1</sub> =0,008 p <sub>2</sub> =0,01
Слизистая оболочка ДПК, гиперемия, баллы(M±σ)	2,4±0,03	1,2±0,05	2,5±0,08	1,3±0,05	p <sub>1</sub> =0,005 p <sub>2</sub> =0,01
Эрозии антрального отдела желудка (абс.,%)	20(40)	1(2)	4(8) *	1(2)	p <sub>1</sub> =0,0002 p <sub>2</sub> =0,16 p*=0,0008

Примечания: 1. p<sub>1</sub> – вероятность α-ошибки при сравнении показателей в I группе до и после лечения; p<sub>2</sub> – вероятность α-ошибки при сравнении показателей в II группе до и после лечения; \* – статистическая значимость различий между группами до лечения; # – статистическая значимость различий между группами после лечения. 2. ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХГ – хронический гастрит, ХАГ – хронический атрофический гастрит, ДПК – двенадцатиперстная кишка.

До лечения у пациентов с неатрофическим гастритом были выявлены более выраженные воспалительные изменения слизистой оболочки тела желудка по сравнению с пациентами с атрофическим гастритом, соответственно, (2,4±0,15 против 2,1±0,12 баллов, p=0,003). Динамическое наблюдение показало улучшение данного параметра у пациентов обеих групп и отсутствие значимых различий между группами. К тому же, если до лечения, у пациентов с неатрофическим гастритом имелись значимые различия по частоте встречаемости эрозивных изменений СОЖ (40% против 8%, χ<sup>2</sup>=14,035, p=0,0008) по сравнению с пациентами с хроническим атрофическим гастритом, то за период наблюдения различий по данному показателю между группами не оказалось.

У пациентов с коморбидностью ИБС и хронического неатрофического гастрита оценка морфологического исследования гастробиоптатов показала

следующую динамику выраженности воспалительных изменений острого (лейкоцитарная инфильтрация) и воспалительного (лимфогистиоцитарная инфильтрация) характера за период наблюдения в 12 мес. Нами были выявлены положительные изменения в морфологической картине слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка: снижение лейкоцитарной и лимфогистиоцитарной инфильтрации тела желудка, соответственно, ( $2,3 \pm 0,2$  против  $1,1 \pm 0,2$  баллов,  $p=0,001$ ;  $2,1 \pm 0,2$  против  $1,3 \pm 0,2$ ,  $p=0,02$ ), снижение лейкоцитарной и лимфогистиоцитарной инфильтрации антрального отдела желудка, соответственно, ( $2,5 \pm 0,2$  против  $1,2 \pm 0,2$ ,  $p=0,01$ ;  $2,2 \pm 0,1$  против  $1,2 \pm 0,1$ ,  $p=0,04$ ). Положительные изменения были отмечены и для морфологической картины со стороны слизистой оболочки ДПК: снижение лимфогистиоцитарной инфильтрации ( $2,3 \pm 0,2$  против  $1,4 \pm 0,2$ ,  $p=0,01$ ) (Таблица 19).

При анализе результатов морфологического исследования гастробиоптатов, полученных при ЭГДС у пациентов с хроническим атрофическим гастритом, протекающим в условиях коморбидности с ИБС, нами была установлена положительная динамика выраженности воспалительных изменений как острого, так и воспалительного характера. Определена положительная динамика морфологических особенностей слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка: снижение лейкоцитарной и лимфогистиоцитарной инфильтрации тела желудка, соответственно, ( $2,1 \pm 0,3$  против  $1,2 \pm 0,2$  баллов,  $p=0,001$ ;  $2,3 \pm 0,2$  против  $1,2 \pm 0,2$ ,  $p=0,01$ ), снижение лейкоцитарной и лимфогистиоцитарной инфильтрации антрального отдела желудка, соответственно, ( $2,4 \pm 0,2$  против  $1,4 \pm 0,2$ ,  $p=0,03$ ;  $2,4 \pm 0,1$  против  $1,2 \pm 0,1$ ,  $p=0,03$ ). Также была установлена положительная динамика морфологических особенностей слизистой оболочки ДПК, а именно, снижение лимфогистиоцитарной инфильтрации ( $2,5 \pm 0,2$  против  $1,5 \pm 0,2$ ,  $p=0,001$ ). При этом, следует особо отметить, что дальнейшего прогрессирования атрофических изменений слизистой оболочки желудка за период наблюдения среди пациентов мы не выявили (Таблица 19).

Таблица 19 – Мониторинг результатов морфологического исследования гастробиоптатов, полученных при ЭГДС у пациентов с хронической ИБС в сочетании с *H. pylori* – ассоциированным хроническим неатрофическим и атрофическим гастритом (период наблюдения 12 мес)

Показатели	I группа (n=50) (пациенты с ИБС и <i>H. pylori</i> – ассоциированным ХГ)		II группа (n=50) (пациенты с ИБС и <i>H. pylori</i> – ассоциированным ХАГ)		p
	Исходно	Спустя 12 мес	Исходно	Спустя 12 мес	
Тело желудка, лейкоцитарная инфильтрация, баллы(M±σ)	2,3±0,2	1,1±0,2	2,1±0,3	1,2±0,2	p <sub>1</sub> =0,001 p <sub>2</sub> =0,001
Тело желудка, лимфогистиоцитарная инфильтрация, баллы(M±σ)	2,1±0,2	1,3±0,2	2,3±0,2	1,2±0,2	p <sub>1</sub> =0,02 p <sub>2</sub> =0,01
Антральный отдел желудка, лейкоцитарная инфильтрация, баллы(M±σ)	2,5±0,2	1,2±0,2	2,4±0,2	1,4±0,2	p <sub>1</sub> =0,01 p <sub>2</sub> =0,03
Антральный отдел желудка, лимфогистиоцитарная инфильтрация, баллы(M±σ)	2,2±0,1	1,2±0,1	2,4±0,1	1,2±0,1	p <sub>1</sub> =0,04 p <sub>2</sub> =0,03
ДПК, лимфогистиоцитарная инфильтрация, баллы(M±σ)	2,3±0,2	1,4±0,2	2,5±0,2	1,5±0,2	p <sub>1</sub> =0,01 p <sub>2</sub> =0,001
Атрофия СО тела желудка, абс.(%)	0	0	33(66)*	33(66) #	p <sub>2</sub> >0,05
Атрофия СО антрального отдела, абс.(%)	0	0	8 (16)*	8 (16) #	p <sub>2</sub> >0,05
Атрофия СО антрального отдела и тела желудка, абс.(%)	0	0	9(18) *	9(18) #	p <sub>2</sub> >0,05

Примечания: 1. p<sub>1</sub> – вероятность α-ошибки при сравнении показателей в I группе до и после лечения; p<sub>2</sub> – вероятность α-ошибки при сравнении показателей в II группе до и после лечения; \* - статистическая значимость различий между группами до лечения; # - статистическая значимость различий между группами после лечения. 2. ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХГ – хронический гастрит, ХАГ – хронический атрофический гастрит, ДПК – двенадцатиперстная кишка, СО – слизистая оболочка.

При мониторинге эндоскопической картины слизистого слоя гастродуоденальной зоны мы определили улучшение состояния слизистой оболочки тела желудка, антрального отдела желудка и слизистой оболочки ДПК, уменьшение частоты эрозивных поражений слизистой оболочки антрального отдела желудка, что обусловлено, в первую очередь, влиянием успешно проведенной эрадикационной терапии. Оценка в динамике морфологического исследования гастробиоптатов, полученных при ЭГДС у пациентов с хронической



ИБС в сочетании с *H. pylori* – ассоциированным хроническим неатрофическим и атрофическим гастритом, показала, с одной стороны, положительную динамику морфологических изменений слизистой оболочки желудка, а, с другой стороны, отсутствие прогрессирующих преобразований слизистой оболочки желудка за период наблюдения. При этом значимых различий между рассматриваемыми группами в отношении эндоскопически визуализированных особенностей СОЖ спустя 12 мес наблюдения мы не выявили.

#### **5.4. Динамика лабораторных показателей у пациентов с сочетанием хронической ИБС и *H. pylori* – ассоциированного хронического неатрофического и атрофического гастрита за период наблюдения 12 месяцев**

Оценка лабораторных показателей у пациентов с *H. pylori* – ассоциированным хроническим атрофическим гастритом выявил улучшение липидного профиля: снижение общего холестерина, ХС ЛПНП, соответственно, ( $4,7 \pm 1,2$  против  $3,5 \pm 1,1$ ,  $p=0,01$ ;  $2,8 \pm 1,0$  против  $1,8 \pm 1,0$ ,  $p=0,04$ ). Помимо этого, выявлена тенденция к нормализации СРБ и фибриногена ( $6,4 \pm 2,1$  против  $4,4 \pm 2,1$ ,  $p=0,008$ ; 372 [314; 393] против 341 [311; 367],  $p=0,02$ ) (Таблица 20).

Таблица 20 – Мониторинг лабораторных показателей у пациентов с хронической ИБС в сочетании с *H. pylori* – ассоциированным хроническим неатрофическим и атрофическим гастритом (период наблюдения 12 мес)

Показатели	I группа (n=50) (пациенты с ИБС и <i>H. pylori</i> – ассоциированным ХГ)		II группа (n=50) (пациенты с ИБС и <i>H. pylori</i> – ассоциированным ХАГ)		p
	Исходно	Спустя 12 мес	Исходно	Спустя 12 мес	
Общий холестерин, моль/л (M±σ)	4,9±1,2	3,7±1,1	4,7±1,1	3,5±1,1	p <sub>1</sub> =0,01 p <sub>2</sub> =0,01
ЛПНП, ммоль/л (M±σ)	3,0±0,8	1,9±1,1	2,6±0,7	1,8±1,0	p <sub>1</sub> =0,02 p <sub>2</sub> =0,04
ЛПВП, моль/л (M±σ)	1,2±0,2	1,2±0,1	1,1±0,3	1,1±0,3	p <sub>1</sub> =0,21 p <sub>2</sub> =0,22
ТГ, ммоль/л (M±σ)	1,8±0,7	1,7±0,2	1,7±0,5	1,6±0,3	p <sub>1</sub> =0,18 p <sub>2</sub> =0,17

Продолжение таблицы 20

СРБ, мг/л (M±σ)	5,3±2,3	4,3±2,2	6,4±2,1	4,4±2,1	p <sub>1</sub> =0,01 p <sub>2</sub> =0,008
Фибриноген, мг/дл Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	347 [307; 382]	321 [291; 342]	378 [311; 397] *	341 [311; 367] #	p <sub>1</sub> =0,03 p <sub>2</sub> =0,02 p* =0,03 p# =0,03

Примечания: 1. p<sub>1</sub> – вероятность α-ошибки при сравнении показателей в I группе до и после лечения; p<sub>2</sub> – вероятность α-ошибки при сравнении показателей в II группе до и после лечения; \* – статистическая значимость различий между группами до лечения; # – статистическая значимость различий между группами после лечения. 2. ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХГ – хронический гастрит, ХАГ – хронический атрофический гастрит, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ТГ – триглицериды, СРБ – С –реактивный белок.

В динамике лабораторных показателей у пациентов с хронической ИБС в сочетании с хроническим неатрофическим гастритом установлено улучшение липидного профиля: снижение общего холестерина, ХС ЛПНП, соответственно, (4,9±1,2 против 3,7±1,1, p=0,01; 3,0±0,8 против 1,9±1,1, p=0,02). Помимо этого, выявлена тенденция к нормализации маркеров воспаления: СРБ, фибриногена (5,3±2,3 против 4,3±2,2, p=0,01; 347 [307; 382] против 321 [291; 342], p=0,03) (Таблица 20).

Установлено, что до лечения уровень фибриногена был наибольшим среди пациентов II группы по сравнению с пациентами I группы, соответственно, (378 [311; 397] против 347 [307; 382], p=0,03). Спустя 12 месяцев динамического наблюдения после проведенной эрадикационной терапии наблюдается снижение показателя маркера воспаления – фибриногена в обеих исследуемых группах, но его уровень также наибольший во II группе по сравнению с I группой, соответственно, (341 [311; 367] против 321 [291; 342], p=0,03).

### **5.5. Динамика качества жизни пациентов с сочетанием хронической ИБС и *H. pylori* – ассоциированного хронического неатрофического и атрофического гастрита за период наблюдения 12 мес**

Согласно оценке диспепсических жалоб пациентов с помощью опросника «7 симптомов за 7 дней» по результатам динамического наблюдения нами

установлено, что умеренные диспепсические симптомы в большей мере беспокоили пациентов II группы по сравнению с пациентами I группы (62% (31) против 24% (12),  $\chi^2=14,729$ ,  $p=0,002$ ). Значительные диспепсические симптомы в большей мере беспокоили пациентов I группы по сравнению с пациентами II группы (30% (15) против 4% (2),  $\chi^2=11,977$ ,  $p=0,001$ ). Более выраженная диспепсическая симптоматика определилась у пациентов I группы. При этом, доля пациентов с коморбидностью хронической ИБС и хронического неатрофического гастрита, не испытывающих диспепсических симптомов, возросла с 18% (9) до 62% (31), ( $\chi^2=20,167$ ,  $p=0,0003$ ); и значимо уменьшилась доля пациентов со значительной диспепсической симптоматикой - с 30% (15) до 8% (4), ( $\chi^2=7,862$ ,  $p=0,006$ ). Доля пациентов с хроническим атрофическим гастритом, не испытывающих диспепсических симптомов, также увеличилась - с 34% (17) до 76% (38), ( $\chi^2=17,818$ ,  $p=0,003$ ); значимо уменьшилась доля пациентов с умеренной диспепсической симптоматикой (62% (31) против 24% (12),  $\chi^2=14,729$ ,  $p=0,002$ ) (Таблица 21). Спустя 12 месяцев после проведенной эрадикационной терапии мы отметили значимые различия между группами по показателю кишечной диспепсии. Так, доля пациентов I группы, имевших проблемы со стулом (стул реже 3-х раз в неделю), оказалась значимо меньше, чем во II группе (36 % (18) против 58 % (29),  $\chi^2= 4,857$ ,  $p=0,028$ ).

Таблица 21 – Мониторинг выраженности диспепсических жалоб пациентов с хронической ИБС в сочетании с *H. pylori* – ассоциированным хроническим неатрофическим и атрофическим гастритом с помощью опросника «7 симптомов за 7 дней» (за период наблюдения 12мес)

Параметры	I группа (n=50) (пациенты с ИБС и <i>H. pylori</i> – ассоциированным ХГ)		II группа (n=50) (пациенты с ИБС и <i>H. pylori</i> – ассоциированным ХАГ)		p
	Исходно	Спустя 12 мес	Исходно	Спустя 12 мес	
Нет диспепсии (0-10,баллы),абс.(%)	9(18)	31(62)	17(34)	38(76)	$p_1=0,0003$ $p_2=0,003$

Продолжение таблицы 21

Умеренная диспепсия (11-20, баллы), абс.(%)	12(24)	15(24)	31(62)*	12(24)	$p_1=0,5$ $p_2=0,002$ $p^*=0,002$
Значительная диспепсия (21-30, баллы), абс.(%)	15(30)	4(8)	2(4) *	0	$p_1=0,006$ $p_2=0,154$ $p^*=0,001$
Выраженная диспепсия (свыше 30 баллов), абс.(%)	14(28)	0	0	0	$p_1=0,0001$
Проблемы со стулом (стул реже 3-х раз в неделю), абс.(%)	24(48)	18(36)	32(64)	29(58)#	$p_1=0,225$ $p_2=0,539$ $p\#=0,028$

Примечания: 1.  $p_1$  – вероятность  $\alpha$ -ошибки при сравнении показателей в I группе до и после лечения;  $p_2$  – вероятность  $\alpha$ -ошибки при сравнении показателей в II группе до и после лечения; \* - статистическая значимость различий между группами до лечения; # - статистическая значимость различий между группами после лечения. 2. ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХГ – хронический гастрит, ХАГ – хронический атрофический гастрит.

Согласно результатов оценки качества жизни с помощью опросника «SF – 36» нами установлено следующее. У пациентов с *H. pylori*-ассоциированным хроническим неатрофическим гастритом, протекающим в условиях коморбидности с хронической ИБС, выявлено улучшение ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (RP) (36 [21; 45] против 43 [23; 51],  $p=0,01$ ), улучшение параметра интенсивности боли (BP) (44 [31; 48] против 52 [35; 54],  $p=0,01$ ), улучшение общего состояние здоровья (GH) (42 [32; 48] против 49 [34; 55],  $p=0,01$ ), повышение параметра жизненной активности (VT) (45 [35; 52] против 52 [38; 57],  $p=0,02$ ), социального функционирования (SF) (48 [32; 53] против 54 [32; 59],  $p=0,01$ ), ролевого функционирования, обусловленное эмоциональным состоянием (RE) (46 [28; 52] против 53 [28; 57],  $p=0,01$ ). Значимых отличий по параметрам опросника «SF – 36» – физического функционирования (PF) и психологического здоровья (MH) выявлено не было.

У пациентов с хроническим атрофическим гастритом установлено улучшение ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (RP) (42 [18; 47] против 51 [27; 59],  $p=0,009$ ), улучшение параметра интенсивности боли (BP) (43 [34; 47] против 55 [35; 57],  $p=0,01$ ), улучшение общего состояние

здоровья (GH) (45 [32; 53] против 53 [35; 60],  $p=0,01$ ), повышение параметра жизненной активности (VT) (44 [33; 54] против 55 [37; 61],  $p=0,01$ ), социального функционирования (SF) (43 [28; 52] против 49 [28; 54],  $p=0,01$ ), ролевого функционирования, обусловленное эмоциональным состоянием (RE) (41[29; 47] против 48[29; 48],  $p=0,01$ ), повышение уровня психологического здоровья (MH) (38 [29; 52] против 47 [38; 62],  $p=0,0081$ ) (Таблица 22). Значимых отличий по параметру опросника «SF – 36» – физическое функционирование (PF) выявлено не было.

Согласно результатов оценки качества жизни с помощью опросника «SF – 36» до лечения нами установлено следующее, что у пациентов I группы по сравнению с пациентами II группы выявлен наиболее низкий показатель Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP), соответственно, (36 [21; 45] против 42 [18; 47],  $p=0,02$ ). Спустя 12 месяцев динамического наблюдения после проведенной эрадикационной терапии наблюдается улучшение данного параметра, соответственно, (43 [23; 51] против 51 [27; 59],  $p=0,01$ ). При дальнейшем анализе показателей «SF – 36» у пациентов II группы выявлены более низкие показатели по сравнению с пациентами I группы, а именно Социальное функционирование (SF), Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE), Психологическое здоровье (MH), соответственно, (43 [28; 52] против 48 [32; 53],  $p=0,02$ ; 41[29; 47] против 46 [28; 52],  $p=0,02$ ; 38 [29; 52] против 44 [37; 57],  $p=0,01$ ). Установлено, что спустя 12 месяцев динамического наблюдения после проведенной эрадикационной терапии наблюдается улучшение показателей «SF – 36»: Социальное функционирование (SF), Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE), Психологическое здоровье (MH) – у пациентов в обеих группах, но более низкие показатели также остаются у пациентов II группы по сравнению с пациентами I группы, соответственно, (49 [28; 54] против 54 [32; 59],  $p=0,02$ ; 48 [29; 48] против 53 [28; 57],  $p=0,02$ ; 47 [38; 62] против 53 [37; 59],  $p=0,01$ ).

Таблица 22 – Мониторинг качества жизни пациентов с хронической ИБС в сочетании с *H. pylori* – ассоциированным хроническим неатрофическим и атрофическим гастритом с помощью опросника «SF – 36» Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>] (период наблюдения 12 мес)

Параметры	I группа (n=50) (пациенты с ИБС и <i>H. pylori</i> – ассоциированным ХГ)		II группа (n=50) (пациенты с ИБС и <i>H. pylori</i> – ассоциированным ХАГ)		p
	Исходно	Спустя 12 мес	Исходно	Спустя 12 мес	
Физическое функционирование (PF)	45 [32; 52]	47 [34; 54]	44 [32; 48]	46 [34; 49]	p <sub>1</sub> =0,16 p <sub>2</sub> =0,202
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)	36 [21; 45]	43 [23; 51]#	42 [18;47]*	51 [27; 59]	p <sub>1</sub> =0,01 p <sub>2</sub> =0,009 p <sup>*</sup> =0,02 p <sup>#</sup> =0,01
Интенсивность боли (BP)	44 [31; 48]	52 [35; 54]	43 [34; 47]	55 [35; 57]	p <sub>1</sub> =0,01 p <sub>2</sub> =0,01
Общее состояние здоровья (GH)	42 [32; 48]	49 [34; 55]	45 [32; 53]	53 [35; 60]	p <sub>1</sub> =0,01 p <sub>2</sub> =0,01
Жизненная активность (VT)	45 [35; 52]	52 [38; 57]	44 [33; 54]	55 [37; 61]	p <sub>1</sub> =0,02 p <sub>2</sub> =0,01
Социальное функционирование (SF)	48 [32; 53]	54 [32; 59]	43 [28; 52]*	49 [28; 54]#	p <sub>1</sub> =0,01 p <sub>2</sub> =0,01 p <sup>*</sup> =0,02 p <sup>#</sup> =0,02
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)	46 [28; 52]	53 [28; 57]	41 [29; 47]*	48 [29; 48]#	p <sub>1</sub> =0,01 p <sub>2</sub> =0,01 p <sup>*</sup> =0,02 p <sup>#</sup> =0,02
Психологическое здоровье (MH)	44 [37; 57]	53 [37; 59]	38 [29; 52]*	47 [38; 62]#	p <sub>1</sub> =0,09 p <sub>2</sub> =0,0081 p <sup>*</sup> =0,01 p <sup>#</sup> =0,01

Примечания: 1. p<sub>1</sub> – вероятность α-ошибки при сравнении показателей в I группе до и после лечения; p<sub>2</sub> – вероятность α-ошибки при сравнении показателей в II группе до и после лечения; \* - статистическая значимость различий между группами до лечения; # - статистическая значимость различий между группами после лечения. 2. ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХГ – хронический гастрит, ХАГ – хронический атрофический гастрит.

Таким образом, у пациентов с *H. pylori* – ассоциированным хроническим неатрофическим гастритом, протекающим в условиях коморбидности с хронической ИБС спустя 12 мес после успешной эрадикации инфекции *H. pylori*,

включенной в стандартный алгоритм терапии пациентов с хронической ИБС, отмечается улучшение качества жизни по параметрам опросника «SF – 36» ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (RP) ( $p=0,01$ ), улучшение параметра интенсивности боли (BP) ( $p=0,01$ ), улучшение общего состояние здоровья (GH) ( $p=0,01$ ), повышение параметра жизненной активности (VT) ( $p=0,02$ ), улучшение социального функционирования (SF) ( $p=0,01$ ), улучшение ролевого функционирования, обусловленное эмоциональным состоянием (RE) ( $p=0,01$ ). При этом у пациентов с хроническим атрофическим гастритом наблюдается улучшение качества жизни по параметрам опросника «SF – 36» ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (RP) ( $p=0,009$ ), улучшение параметра интенсивности боли (BP) ( $p=0,01$ ), улучшение общего состояние здоровья (GH) ( $p=0,01$ ), повышение параметра жизненной активности (VT) ( $p=0,01$ ), улучшение социального функционирования (SF) ( $p=0,01$ ), улучшение ролевого функционирования, обусловленное эмоциональным состоянием (RE) ( $p=0,01$ ), повышение уровня психологического здоровья (MH) ( $p=0,0081$ ).

### **5.6. Прогнозирование коморбидности *H. pylori* – ассоциированного хронического атрофического гастрита и хронической ИБС при помощи модели логит – регрессии**

На основании полученных результатов исследования нами принято решение проведения логит-регрессионного анализа с целью создания математической модели для оценки риска развития коморбидности хронической ИБС и *H. pylori*-ассоциированного хронического атрофического гастрита.

При составлении логит – модели проводили сравнение долей лиц с диагнозом «Хронический атрофический гастрит» при наличии/отсутствии каждого из факторов: возраст, индекс массы тела, психо – социальные факторы, стенокардия напряжения, постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), последствия острого нарушения мозгового кровообращения (ПОНМК), сахарный диабет (СД), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), курение, отягощенный анамнез по

ССЗ, тип поражения коронарных артерий, процент стенозирования коронарных артерий, неконтролируемый прием ИПП и НПВП, толщина интима – медия (ТИМ), процент стенозирования БЦА, ХС ЛПНП, ТГ, фибриноген, тип ремоделирования ЛЖ по данным ЭХОКГ и наличие нарушения локальной сократимости по данным ЭХОКГ, ФВ (Симпсон), инфицированность *H. pylori*.

Число больных с хронической ИБС в сочетании с хроническим атрофическим гастритом старше 60 лет составило 33 (24,8%) пациента, до 60 лет – 25 (14,3%). Избыточная масса тела и ожирение выявлены у 45 (17,4%) пациентов с хроническим атрофическим гастритом. Психосоциальные факторы выявлялись у 57 (18,9 %) пациентов. Стенокардия напряжения 1 ФК выявлена у 1 (2,9%) пациента, стенокардия напряжения 2 и 3 ФК – у 57 (20,8%). ПИКС обнаружен у 35 (26,1%) пациентов. ПОНМК выявлено у 4 (26,7%) пациентов. Сахарный диабет 2 типа и нарушение толерантности к глюкозе обнаружен у 5 (21,7%) пациентов. Вредная привычка – курение выявлена у 34 (21,9%) пациентов. Отягощенный анамнез по ССЗ имеют 46 (20,7%) пациентов. При изучении данных по коронароангиографии выявлено следующее, что однососудистое поражение и отсутствие поражения коронарных артерий имеют 18 (9,3%) пациентов, двухсосудистое и трехсосудистое поражение – 40 (35,1%), процент стенозирования коронарных артерий до 75% – 9 (5,4%), более 75% – 49 (34,8%). Неконтролируемый прием ИПП и НПВП выявлен у 54 (58,7%) пациентов. При изучении данных, полученных в ходе выполнения дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий, обнаружено, что утолщение комплекса интима – медия более 0,9 выявлено у 15 (22,1%) пациентов, стенозирование брахиоцефальных артерий более 20% – у 47 (29,4%), менее 20% – у 11 (7,4%). При изучении лабораторных данных выявлено следующее, что ХС ЛПНП более 1,4 ммоль/л обнаружен у 57 (19,1%), менее 1,4 ммоль/л – у 1 (10%), триглицериды более 1,7 ммоль/л – у 20 (18,3%), менее 1,7 ммоль/л – 38 (19,1%), фибриноген более 430 мг/дл – у 4 (28,6%), фибриноген 190 – 430 мг/дл – у 54 (18,4%). По данным ЭХО КГ ремоделирование ЛЖ выявлено у 46 (21,3%), наличие нарушения локальной сократимости – у 19 (32,8%), фракция выброса (по Симпсону) более 50% – у 51 (18,1%). Инфицированность *H. pylori*



среди пациентов с сопутствующим хроническим атрофическим гастритом составила 98,3% (57) от общего числа пациентов с ХАГ (Таблица 23).

Таблица 23 – Характеристика пациентов с хронической ишемической болезнью сердца в зависимости от факторов риска (первый этап исследования) (n = 308)

Фактор риска	Значение фактора риска	Значение переменной	Объемы выборки	Наличие ХАГ, чел.	Наличие ХАГ, %	P
Возраст	до 60 лет	0	175	25	14,3%	0,009
	старше 60 лет	1	133	33	24,8%	
ИМТ	Норма	0	50	13	26,0%	0,078
	Избыточная масса тела, ожирение	1	258	45	17,4%	
Психо-социальные факторы	Нет	0	6	1	16,7%	0,445
	Да	1	302	57	18,9%	
Стенокардия напряжения	1 ФК	0	34	1	2,9%	0,006
	2,3 ФК	1	274	57	20,8%	
ПИКС	отсутствие	0	174	23	13,2%	0,002
	Наличие	1	134	35	26,1%	
ПОНМК	отсутствие	0	293	54	18,4%	0,213
	Наличие	1	15	4	26,7%	
СД, НТГ	отсутствие	0	285	53	18,6%	0,355
	Наличие	1	23	5	21,7%	
Курение	Нет	0	153	24	15,7%	0,080
	Да	1	155	34	21,9%	
Отягощенный анамнез по ССЗ	Нет	0	86	12	14,0%	0,086
	Да	1	222	46	20,7%	
Коронароангиография (поражение сосудистого бассейна)	Однососудистое (или отсутствие)	0	194	18	9,3%	0,000
	двухсосудистое, трехсосудистое	1	114	40	35,1%	
Коронароангиография: % максимального стенозирования	менее 75%	0	167	9	5,4%	0,000
	более 75%	1	141	49	34,8%	
Неконтролируемый прием ИПП и НПВП	Нет	0	216	4	1,9%	0,000
	Да	1	92	54	58,7%	
ДС БЦА ТИМ	менее 0,9	0	240	43	17,9%	0,220
	более 0,9	1	68	15	22,1%	
ДС БЦА % максимального стенозирования	до 20%	0	148	11	7,4%	0,000
	более 20%	1	160	47	29,4%	
ХС ЛПНП, ммоль/л	менее 1,4	0	10	1	10,0%	0,233
	более 1,4	1	298	57	19,1%	

Продолжение таблицы 23

Триглицериды, ммоль/л	менее 1,7	0	199	38	19,1%	0,436
	более 1,7	1	109	20	18,3%	
Фибриноген, мг/дл	190-430	0	294	54	18,4%	0,17
	более 430	1	14	4	28,6%	
ЭХОКГ в зависимости от ремоделирования ЛЖ	Норма	0	92	12	13,0%	0,045
	ремоделирование ЛЖ	1	216	46	21,3%	
ЭХОКГ в зависимости от наличия локальной сократимости	Норма	0	250	39	15,6%	0,001
	очаговое поражение	1	58	19	32,8%	
ФВ (Симпсон), %	более 50%	0	282	51	18,1%	0,135
	менее 50%	1	26	7	26,9%	
Инфицированность H. pylori	Отсутствие	0	105	1	0,9%	0,000
	Инфицирование	1	203	57	28,1%	

Примечания: ХАГ – хронический атрофический гастрит, ИМТ – индекс массы тела, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ПОНМК – последствия острого нарушения мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет, НТГ – нарушение толерантности к глюкозе, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ИПП – ингибиторы протонной помпы, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ДСБЦА – дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, ТИМ – толщина интима-медия, ХС ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЭХОКГ – эхокардиография, ЛЖ – левый желудочек, ФВ – фракция выброса.

Прогнозирование вероятности развития коморбидности хронического атрофического гастрита и хронической ИБС возможно осуществить с помощью модели логистической регрессии (логит – модели), которая представляется в виде:

$$Y = \frac{e^Z}{1+e^Z},$$

где  $Z = b_0 + b_1x_1 + \dots + b_mx_m$  – линейная комбинация факторных переменных, а  $Y$  – вероятность наличия ХАГ. На Рисунке 8 представлен отчет об оценке значимости 21 – факторной логит – модели в целом. О значимости построенной модели свидетельствует уровень  $p = 0,000000 < 0,05$ .

```

Model is: logistic regression (logit)   No. of 0's:250,0000 (81,16883%)
                                           No. of 1's:58,000000 (18,83117%)
Dependent variable: 2   Independent variables: 21
Loss function is: maximum likelihood   Final value: 42,753315506
-2*log(Likelihood): for this model=85,50663   intercept only=297,9996
Chi-square = 212,4930   df = 21   p = 0,0000000

```

Рисунок 8 – Отчет об значимости 21 – факторной логит – модели в целом в программе «СТАТИСТИКА 10».

Для оценки прогностической силы модели приведен отчет о классификации данных логит – модели для порога отсечения 50% (Рисунок 9).

Classification of Cases (Spreadsheet2)			
Odds ratio: 145,20 Perc. correct: 94,16%			
Observed	Pred. 0,000000	Pred. 1,000000	Percent Correct
0,000000	242	8	96,80000
1,000000	10	48	82,75862

Рисунок 9 – Отчет о классификации шансов 21 – факторной логит – модели для порога отсечения 50% .

Общий процент правильно проведенных классификаций при пороге отсечения 50% очень высок и составляет 94,16%, при этом специфичность очень высока (96,8%), а чувствительность несколько ниже (82,8%).

На Рисунке 10 представлен отчет об оценке значимости и ее параметров 21 – факторной логит – модели.

Model: Logistic regression (logit) N of O's: 250 1's: 58 (Spreadsheet2)										
Dep. var: Хронический атрофический гастрит -1, нет - 0 Loss: Max likelihood (MS-err. scaled to 1)										
Final loss: 42,753652584 Chi?(21)=212,49 p=0,0000										
Modeled probability that Хронический атрофический гастрит -1, нет - 0 = 1										
	Коронароангиография однососудистое (и отсутствие поражения) - 0, двухсосудистое, трехсосудистое - 1	Коронароангиография : максимальное стенозирование менее 75% - 0, более 75% - 1	неконтролируем ый прием ИПП и НПВП - 1, нет - 0	ДС БЦА ТИМ менее 0,9 - 0, ТИМ более 0,9 - 1	ДС БЦА максимальное стенозирование до 20% - 0, более 20% - 1	ХС ЛПНП менее 1,4 - 0, более 1,4 - 1	Триглицериды менее 1,7 - 0, более 1,7 - 1	Фибриноген 190-430 - 0, более 430 - 1	ЭХОКС, норма - 0, ремоделирование - 1	
N=308										
Estimate	2,234663	0,936202	6,064971	-1,057854	1,930264	0,4490266	-0,5914311	-1,694601	-0,04748295	
Standard Error	0,9935349	0,9980037	0,9786202	0,8657076	0,7428782	1,640747	0,6956429	1,685144	0,7506734	
t(286)	2,249205	0,9373233	6,197472	-1,221953	2,598359	0,2736721	-0,8501935	-1,005612	-0,06325367	
p-value	0,02526028	0,3493831	1,9964000E-9	0,2227316	0,009852454	0,7845342	0,3959287	0,3154525	0,9496087	
Model: Logistic regression (logit) N of O's: 250 1's: 58 (Spreadsheet2)										
Dep. var: Хронический атрофический гастрит -1, нет - 0 Loss: Max likelihood (MS-err. scaled to 1)										
Final loss: 42,753652584 Chi?(21)=212,49 p=0,0000										
Modeled probability that Хронический атрофический гастрит -1, нет - 0 = 1										
	Const.80	Возраст до 60 - 0, старше 60 - 1	ИМТ, 0 - норма, 1- предожирение, ожирение	психо-социаль ные факторы, да - 1, нет - 0	Стенокардия 2,3 ФК - 1, 1 ФК - 0	пикс-1, отсутствие-0	ПОНМК-1, отсутствие - 0	сд, нтг - 1, отсутствие - 0	Курение - 1, отсутствие курения - 0	отягощен по ССЗ - 1, не отягощен - 0
N=308										
Estimate	-9,19505	0,2546499	-0,3156742	-15,63456	10,50202	0,1509444	2,855807	-1,333852	0,1719725	0,4988508
Standard Error	2,437941	0,7059488	0,8264859	54,90825	54,78031	0,8308103	2,394789	1,461436	0,6779603	0,7451378
t(286)	-3,771646	0,36072	-0,3819474	-0,2847397	0,1917116	0,1816834	1,192509	-0,9126996	0,2536617	0,6694745
p-value	0,0001970828	0,7185751	0,702784	0,7760496	0,8481041	0,8559599	0,2340503	0,3621693	0,7999392	0,5037329
Model: Logistic regression (logit) N of O's: 250 1's: 58 (Spreadsheet2)										
Dep. var: Хронический атрофический гастрит -1, нет - 0 Loss: Max likelihood (MS-err. scaled to 1)										
Final loss: 42,753652584 Chi?(21)=212,49 p=0,0000										
Modeled probability that Хронический атрофический гастрит -1, нет - 0 = 1										
	ЭХОКГ очаговое поражение -1, норма - 0	ФВ (С) более 50% - 0, менее 50% - 1	хеликобактер инфицирование - 1, отсутствие - 0							
N=308										
Estimate	0,9539523	-0,7569163	6,189213							
Standard Error	0,9102086	1,200561	2,038027							
t(286)	1,048059	-0,6304688	3,036866							
p-value	0,2954963	0,5288913	0,00261096							

Рисунок 10 – Отчет об значимости 21 – факторной логит – модели в целом и ее параметров в программе «СТАТИСТИКА 10».

Таким образом, на уровне значимости 0,05 значимыми признаются только 4 фактора: тип поражения коронарных артерий по данным коронароангиографии, неконтролируемый прием ИПП и НПВП, процент стенозирования

брахиоцефальных артерий по данным дуплексного сканирования и инфицированность *H. pylori*. Поэтому построена 4 – факторная модель логит – регрессии для этих факторов. На Рисунке 11 представлен отчет об оценке значимости 4 – факторной логит – модели в целом.

```

Model is: logistic regression (logit)  No. of 0's:250,0000 (81,16883%)
                                         No. of 1's:58,00000 (18,83117%)
Dependent variable: 2  Independent variables: 4
Loss function is: maximum likelihood  Final value: 52,206713525
-2*log(Likelihood): for this model=104,4134  intercept only=297,9996
Chi-square = 193,5862  df = 4  p = 0,0000000
  
```

Рисунок 11 – Отчет об значимости 4 – факторной логит – модели в целом в программе «СТАТИСТИКА 10».

О значимости построенной модели свидетельствует уровень  $p = 0,000000 < 0,05$ . Таким образом, можно сделать вывод, что удаление незначимых факторов не ухудшило значимость модели. На Рисунке 12 представлен отчет об оценке значимости и ее параметров 4 – факторной логит – модели.

Model: Logistic regression (logit) N of 0's: 250 1's: 58 (Spreadsheet2)					
Dep. var: Хронический атрофический гастрит -1, нет - 0 Loss: Max likelihood (MS-err. scaled to 1)					
Final loss: 52,206713525 Chi?( 4)=193,59 p=0,0000					
Modeled probability that Хронический атрофический гастрит -1, нет - 0 = 1					
	Const.B0	Коронароангиография однососудистое( и отсутствие поражения) - 0, двухсосудистое, трехсосудистое - 1	неконтролируемый прием ИПП и НПВП - 1, нет - 0	ДС БЦА максимальное стенозирование до 20% - 0, более 20% - 1	хеликобактер инфицирование - 1, отсутствие - 0
N=308					
Estimate	-10,4688	2,1545	5,350038	2,075937	3,817527
Standard Error	1,635255	0,5889491	0,7337784	0,5732584	1,182582
t(303)	-6,401933	3,65821	7,29108	3,621293	3,228129
p-value	0,000000005830871	0,0002994419	0,00000000002694429	0,0003435167	0,001382663

Рисунок 12 – Отчет об значимости 4 – факторной логит – модели в целом и ее параметров в программе «СТАТИСТИКА 10».

Все 4 фактора признаются значимыми на уровне значимости 0,05. На основании значений  $p$  – значимости можно сделать вывод, что по мере убывания степени влияния на развитие ХАГ факторы можно проранжировать в следующем порядке: «Неконтролируемый прием ИПП и НПВП» (НП), «тип сосудистого поражения коронарных артерий по данным коронароангиографии» (КА), «% поражения по данным дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий» (ДС) и, наконец, «инфицированность *H. pylori*» (ХБ).

Построенная модель представляется в виде:

$$Y = \frac{e^Z}{1+e^Z},$$

где  $Y$  – вероятность наличия ХАГ и

$$Z = -10,47 + 2,15 \cdot \text{КА} + 5,35 \cdot \text{НП} + 2,08 \cdot \text{ДС} + 3,82 \cdot \text{ХБ}$$

КА – тип сосудистого поражения коронарных артерий по данным коронароангиографии (двухсосудистое, трехсосудистое поражение коронарных артерий – 1, однососудистое поражение коронарных артерий и отсутствие – 0).

НП – неконтролируемый прием ИПП и НПВП (прием препаратов без учета клинических рекомендаций) (да – 1, нет – 0).

ДС – процент стенозирования брахиоцефальных артерий по данным дуплексного сканирования (стенозирование общей сонной и внутренней сонной артерий более 20% – 1, стенозирование общей сонной и внутренней сонной артерий менее 20% – 0).

ХБ – инфицированность *H. pylori* (да – 1, нет – 0).

Положительные значения всех параметров модели, кроме  $b_0$ , свидетельствуют о том, что наличие каждого из выделенных факторов ведет к увеличению риска возникновения ХАГ. Отчет о классификации данных 4 – факторной логит – модели для порога отсечения 50% представлен на Рисунке 13.

Classification of Cases (Spreadsheet2)			
Odds ratio: 130,67 Perc. correct: 93,83%			
Observed	Pred. 0,000000	Pred. 1,000000	Percent Correct
0,000000	240	10	96,00000
1,000000	9	49	84,48276

Рисунок 13 – Отчет о классификации шансов 4 – факторной логит – модели для порога отсечения 50%.

После удаления из 21 – факторной модели незначимых факторов общий процент правильно проведенных классификаций при пороге отсечения 50% снизился очень незначительно и составил 93,83% (по сравнению с 94,16%),

чувствительность при этом снизилась до 82,48% (по сравнению с 84,48%), а специфичность выросла до 84,48% (по сравнению с 82,8%).

Нами построена ROC – кривая логит – модели ХАГ, демонстрирующая зависимость чувствительности от специфичности модели (Рисунок 14).

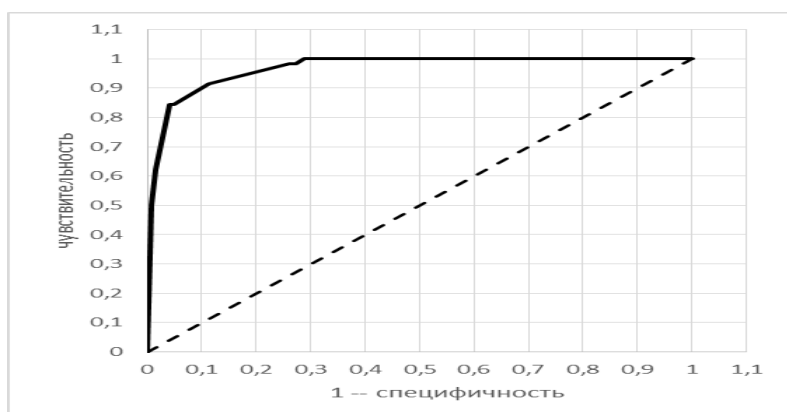


Рисунок 14 – ROC – кривая, характеризующая зависимость вероятности *H. pylori* – ассоциированного хронического атрофического гастрита у пациентов с хронической ИБС от значения логистической функции Р с анализом специфичности и чувствительности модели.

Прогнозируемые значения риска развития ХАГ для различных комбинаций значений четырех значимых факторов представлены в Таблице 24.

Таблица 24 – Результаты прогнозирования *H. pylori* – ассоциированного хронического атрофического гастрита у пациентов с хронической ИБС в зависимости от различных комбинаций значений четырех значимых факторов

Неконтролируемый прием ИПП и НПВП	Инфекция <i>H. pylori</i>	Тип сосудистого поражения КА	% поражения по данным ДС БЦА	Прогнозируемая вероятность ХАГ
0	0	0	0	0,000028
0	0	0	1	0,000226
0	0	1	0	0,000245
0	1	0	0	0,001291
0	0	1	1	0,001949
1	0	0	0	0,005948
0	1	0	1	0,010198
0	1	1	0	0,011022
1	0	0	1	0,045528
1	0	1	0	0,049067

Продолжение таблицы 24

0	1	1	1	0,081598
1	1	0	0	0,213958
1	0	1	1	0,291456
1	1	0	1	0,684538
1	1	1	0	0,701253
1	1	1	1	0,949271

Примечания: ИПП – ингибитор протонной помпы; НПВП – нестероидный противовоспалительный препарат; КА – коронарные артерии; ДС БЦА – дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий; ХАГ – хронический атрофический гастрит.

На Рисунке 15 представлены результаты прогнозирования ХАГ из таблицы различных комбинаций значений четырех значимых факторов.

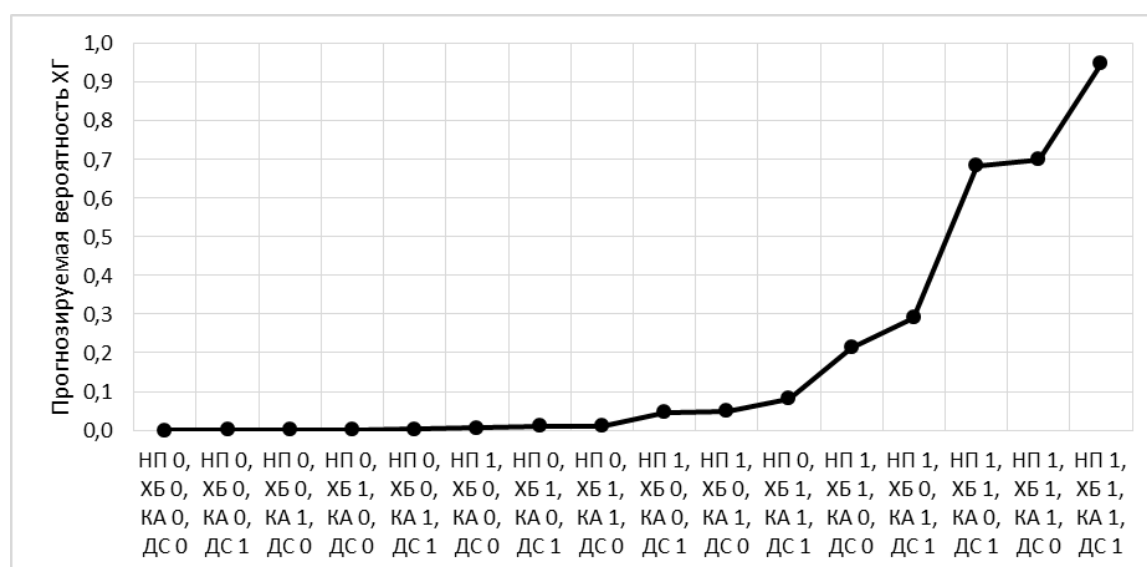


Рисунок 15 – Результаты прогнозирования развития хронического атрофического гастрита у пациентов с хронической ИБС в зависимости от различных комбинаций значений четырех значимых факторов.

Примечание: КА – тип сосудистого поражения коронарных артерий по данным коронароангиографии; НП – неконтролируемый прием ИПП и НПВП; ДС – процент стенозирования брахиоцефальных артерий по данным дуплексного сканирования; ХБ – инфицированность *H. pylori*.

Таким образом, можно выделить 4 группы значений факторов. 1 группа: отсутствие факторов риска, один фактор или два фактора без НП. В этом случае прогнозируемая вероятность развития ХАГ не превышает 1,1%. 2 группа: 2

фактора с НП три фактора без НП. В этом случае прогнозируемая вероятность развития ХАГ составляет от 4,5% до 8,2%. 3 группа: факторы НП и ХБ или 3 фактора или три фактора без НП. В этом случае прогнозируемая вероятность развития ХАГ составляет от 21,4% до 29,1%. 4 группа: 3 фактора с НП или 4 фактора. В этом случае прогнозируемая вероятность развития ХАГ выше 68,4% (Рисунок 16). Порог от 20 % и более требует особого внимания к данной группе больных в виду высокой прогнозируемой вероятности хронического атрофического гастрита.

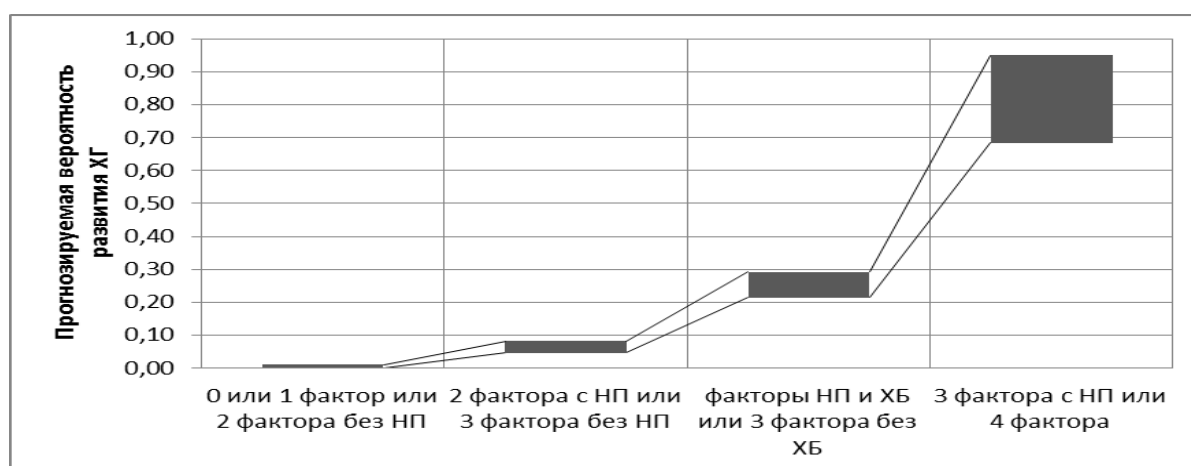


Рисунок 16 – Прогнозируемая вероятность развития *H. pylori* - хронического атрофического гастрита у пациентов с хронической ИБС в зависимости от комбинации значимых факторов.

Примечание: ХГ – хронический гастрит; НП – неконтролируемый прием ИПП и НПВП; ХБ – инфицированность *H. pylori*.

Итак, переход в следующую группу риска прогнозируется при дополнительном появлении фактора – неконтролируемый прием ИПП и НПВП или двух других факторов. Применение логит – модели прогнозирования развития коморбидности хронической ИБС и хронического атрофического гастрита в качестве программного продукта для компьютера позволяет осуществить в реальной клинической практике реализацию персонализированного подхода к лечению пациентов с рассматриваемой коморбидностью.



## Резюме

Включение эрадикации *H. pylori* в терапию пациентов с коморбидностью хронической ИБС и хронического *H. pylori* – ассоциированного гастрита определило изменение клинической характеристики диспепсического синдрома. У пациентов с хронической ИБС в сочетании с хроническим неатрофическим и атрофическим гастритом спустя 12 мес наблюдения было отмечено снижение частоты боли и дискомфорта, тошноты, изжоги и отрыжки воздухом. При мониторинге эндоскопической картины слизистой слоя гастродуоденальной зоны выявлено улучшение состояния слизистой оболочки желудка. Оценка в динамике морфологического исследования гастробиоптатов показала, с одной стороны, положительную динамику морфологических изменений слизистой оболочки желудка, а, с другой стороны, отсутствие прогрессирующих преобразований слизистой оболочки желудка. Комплексный анализ качества жизни, проведенный одновременно с помощью опросников EUROQOL – 5D – 5L (VERSION 1.0, 2011) и SF-36, убедительно показал улучшение параметров физического и психологического компонентов здоровья.

Осуществленный логит-регрессионный анализ позволил определить наиболее значимые факторы, которые в дальнейшем способствуют развитию хронического атрофического гастрита: тип сосудистого поражения коронарных артерий по данным коронароангиографии, неконтролируемый прием ИПП и НПВП, процент стенозирования брахиоцефальных артерий по данным дуплексного сканирования, инфицированность *H. pylori*. При увеличении числа синергетически воздействующих факторов, риск рассматриваемой коморбидности возрастает экспоненциально. С применением логит–регрессионного анализа появляется реальная возможность предотвращения прогрессирования поражения СОЖ до атрофических и метапластических изменений. Применение программного продукта для персонального компьютера на основе модели логит – регрессии позволяет прогнозировать коморбидность хронической ИБС и *H. pylori* – ассоциированного хронического атрофического гастрита.

## 5.7. КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

### Клинический случай № 1

Пациент С., 62 года.

Диагноз: ИБС: Стенокардия напряжения 2 ФК. Гипертоническая болезнь III стадии. Неконтролируемая АГ. ГЛЖ. Гиперлипидемия. Ожирение 1 ст. группа риска 4. целевое АД менее 130/80 мм. рт. ст. СНсФВ СН II А, ФК 1-2. Хронический гастрит?

При поступлении жалобы на боли давящего, сжимающего характера за грудиной, возникающие при физической нагрузке (быстрая ходьба, подъем на 2 этаж, подъем в гору), проходит в покое или приемом нитроглицерина. Одышку при физической нагрузке (быстрая ходьба, подъем на 2 этаж, подъем в гору). На чувство жжения в области эпигастрия, нарушения консистенции и частоты стула реже 3 раз в неделю.

Из истории болезни. Больным считает себя с 2002 года, когда впервые стало беспокоить повышение АД более 140/90 мм рт ст, с 2010 г. стал отмечать появления дискомфорта за грудиной и одышку при физической нагрузке. Жалобам диспепсического характера значимого внимания не уделял, указав, что периодически беспокоили (изжога, отрыжка воздухом) с 30 лет. Пациент часто и бесконтрольно принимает НПВП и ИПП. В течение последних 2 – 3 месяцев отмечает ухудшение самочувствия.

Из истории жизни. Наследственность отягощена – у отца хронический гастрит, ПИКС, сахарный диабет 2 тип. Вредные привычки – курит в течение 30 лет по 1 пачке сигарет с фильтром в день.

Объективно. Состояние удовлетворительное. Конституция гиперстеническая. Подкожная жировая клетчатка развита избыточно. Кожные покровы физиологической окраски, нормальной влажности и эластичности. Периферические лимфоузлы не увеличены. Щитовидная железа не увеличена. Над легкими легочный перкуторный звук, границы легких в пределах нормы. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы, патологических дыхательных шумов не

выслушивается. ЧДД – 18 в мин. Область сердца визуально не изменена, перкуторно границы сердца расширены влево. Аускультативно – тоны сердца ритмичные, приглушенные, соотношение тонов правильное, ЧСС – 72 уд/мин, пульс – 72 уд/мин, удовлетворительного наполнения и напряжения. АД справа – 150/90 мм. рт. ст., АД слева 150/90 мм.рт.ст.

Живот обычной формы, мягкий при пальпации, безболезненный, чувствительный в области эпигастрии. Печень пальпируется по краю правой реберной дуги, в размерах не увеличена. Периферических отеков нет.

Оценку диспепсических жалоб осуществляли с помощью опросника «7 симптомов за 7 дней», оценку качество жизни - с помощью опросника EUROQOL – 5D – 5L (VERSION 1.0, 2011). Результаты опросника «7 симптомов за 7 дней»: значительная диспепсия. Результаты опросника EUROQOL – 5D – 5L (VERSION 1.0, 2011): подвижность – умеренные трудности, уход за собой – умеренные трудности, повседневная деятельность – умеренные трудности, боль, дискомфорт в груди – сильные трудности, беспокойство, депрессия – сильные трудности.

Лабораторно: Общий анализ крови: лейкоциты –  $5,2 \times 10^9$ /л, эритроциты –  $4,7 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 148 г/л, тромбоциты –  $217 \times 10^9$  лимфоциты – 34%, моноциты – 5%, нейтрофилы п/я – 2%, с/я – 68%, эозинофилы – 0%, базофилы – 1%, СОЭ – 5 мм/ч. Общий холестерин – 5,51 ммоль/л, ТГ – 1,8 ммоль/л, ХС ЛПНП – 4,1 ХС ЛПВП 1,0 ммоль/л, глюкоза – 5,1 ммоль/л, общий билирубин – 18,9 ммоль/л, АСТ – 21 Ед/л, АЛТ – 27 Ед/л, фибриноген – 389 мг/дл, Электролиты: К – 4,3 ммоль/л, Na – 138 ммоль/л, Cl – 104 ммоль/л.

ЭКГ – синусовый ритм, ЧСС – 77 в мин. ЭОС отклонена влево, признаки расширения левого предсердия и признаки гипертрофии левого желудочка, диффузные изменения в миокарде.

ВЭМ – проба положительная, реакция АД гипертоническая, толерантность к физической нагрузке (50 Вт) низкая. Проба прекращена в виду регистрации при выполнении нагрузки – горизонтальной депрессия сегмента ST более 0,1 мВ, субъективных жалоб со стороны пациента (дискомфорт за грудиной, одышка), в

восстановительном периоде – сегмент ST вернулся к исходному значению, одышка и дискомфорт за грудиной прекратились.

Коронароангиография – стеноз п/3 ПМЖВ > 75%. Стенозы устья п/3 и с/3 ПКА > 75%. Левый тип КК.

ХМ ЭКГ – Синусовый ритм 42 – 77 – 125 ударов в мин. 254 наджелудочковых экстрасистол (одиночные), 527 желудочковых экстрасистол (одиночные). Максимальный RR 1890 мсек.

ДС БЦА – Атеросклероз внечерепных отделов брахиоцефальных артерий со стенозированием: области каротидной бифуркации слева на 30 – 35%, справа на 30 – 35%; устья и проксимального отдела левой внутренней сонной артерии на 25 – 30%. Непрямолинейность хода позвоночных артерий.

Эхокардиография, вес – 105 кг, рост – 176 см, BSA – 2,2 м<sup>2</sup>  
 Аорта в восходящем отделе – 35 мм, стенки уплотнены. Аортальный клапан – створки уплотнены в основании, подвижность достаточная. Митральный клапан – створки не изменены, подвижность достаточная. Трикуспидальный клапан створки не изменены. ЛП – 42 мм. КДРЛЖ – 54 мм. МЖП – 12 мм. ЗСЛЖ – 12 мм. ПЖ – 30 мм, стенка ПЖ – 4 мм. ФВ (Teich) – 62 %. ММЛЖ – 254 гр. ИММЛЖ – 115 гр/м<sup>2</sup>. ОТМ – 0,44. Исфер – 0,6. ФВ (Simps) – 60%. КДОЛЖ – 112 см<sup>3</sup>. ОЛП – 76 см<sup>3</sup>. ИОЛП – 34 см<sup>3</sup>/м<sup>2</sup>. Правые отделы не расширены (4 – камерн.). ПЖ – 38 мм. S ПП – 14 см<sup>2</sup>. Нижняя полая вена коллабирует адекватно. Локальные нарушения сокращения не выявлены.

По Допплеру: Аортальный клапан – систолический кровоток не изменен, регургитация – 0 ст. Митральный клапан – регургитация – 1 ст. Пики E/A – 0,8. ВИРЛЖ – 112 мс; Edec – 292 мс; Трикуспидальный клапан – регургитация – 1 ст. Сист ДЛА – 30 мм.рт.ст.

Закл: Концентрическая гипертрофия ЛЖ. Расширение левого предсердия. Ригидный трансмитральный кровоток. Склероз аорты, ИКС.

ЭГДС с биопсией – атрофический гастрит, (OLGA антрум – I стадия, тело – II стадия). По данным биопсии – атрофический гастрит, инфицированный *H. pylori*. ПЦР исследование – Штамм *H. pylori* Cag A. Антибиотикочувствительность *H.*

*pylori* – высоко чувствительный к кларитромицину, амоксицилину, умеренно чувствительный к тетрациклину, резистентный к метронидазолу. Иммуноферментный анализ антигена к *Helicobacter pylori* в стуле – положительный.

Нами просчитан риск развития хронического атрофического гастрита на основании построенной модели:

$$Y = \frac{e^Z}{1+e^Z},$$

где  $Y$  – вероятность наличия ХАГ и

$$Z = -10,47 + 2,15 \cdot \text{КА} + 5,35 \cdot \text{НП} + 2,08 \cdot \text{ДС} + 3,82 \cdot \text{ХБ}$$

На основании построенной модели – риск вероятности развития хронического атрофического гастрита составил 94,9%.

Окончательный диагноз: ИБС: Стенокардия напряжения 2 ФК. Гипертоническая болезнь III стадии. Неконтролируемая АГ. ГЛЖ. Гиперлипидемия. Ожирение 1 ст. группа риска 4. целевое АД менее 130/80 мм. рт. ст. СНсФВ СН II А, ФК 1-2. Хронический атрофический гастрит, ассоциированный с *H. pylori*.

С 27.03.2019 г. получает терапию: бисопролол в дозе 5 мг 1 раз в сутки, утром, периндоприл 10 мг 1 раз в сутки, утром, индапамид 2,5 мг 1 раз в сутки, утром, спиронолактон 25 мг 1 раз в сутки утром, розувастатин 20 мг 1 рд, вечером, ацетилсалициловая кислота 75 мг 1 раз в сутки, вечером. Выполнена эрадикационная терапия: рабепразол 20 мг 2 раза в сутки, за 30 мин до приема пищи, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки, длительностью 14 дней. Затем принимал ребамипид 100 мг 3 раза в сутки, длительностью 2 мес. Немедикаментозная терапия: ЛФК, коррекция питания, бессолевая диета, отказ от курения и употребления алкоголя. Во время курса терапии больной вел дневник самонаблюдения, где ежедневно отмечал величину АД и пульс утром и вечером, число приступов стенокардии, количество принятых таблеток нитроглицерина.

После проведенного лечения больной С., 62 года, прошел повторное обследование через 12 месяцев.

Получены следующие результаты:

Результаты опросника «7 симптомов за 7 дней»: нет диспепсии. Результаты опросника EUROQOL – 5D – 5L (VERSION 1.0, 2011): подвижность – умеренные трудности, уход за собой – умеренные трудности, повседневная деятельность – умеренные трудности, боль, дискомфорт в груди – умеренные трудности, беспокойство, депрессия – умеренные трудности.

Общий анализ крови: лейкоциты –  $5,1 \times 10^9/\text{л}$ , эритроциты –  $4,5 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин – 145 г/л, тромбоциты –  $210 \times 10^9$ , лимфоциты – 35%, моноциты – 5%, нейтрофилы п/я – 2%, с/я – 68%, эозинофилы – 0%, базофилы – 1%, СОЭ – 4 мм/ч. Общий холестерин – 4,1 ммоль/л, ТГ – 1,7 ммоль/л, ХС ЛПНП – 1,8 ХС ЛПВП 1,2 ммоль/л, глюкоза – 5,2 ммоль/л, общий билирубин – 18,8 ммоль/л, АСТ – 20 Ед/л, АЛТ – 25 Ед/л, фибриноген – 341 мг/дл, Электролиты: К – 4,5 ммоль/л, Na – 137 ммоль/л, Cl – 104 ммоль/л.

ЭКГ – синусовый ритм, ЧСС – 62 в мин. ЭОС отклонена влево, признаки расширения левого предсердия и признаки гипертрофии левого желудочка.

ЭГДС с биопсией – атрофический гастрит, (OLGA антрум – I стадия, тело – II стадия). Иммуноферментный анализ антигена к *Helicobacter pylori* в стуле – отрицательный.

Таким образом, у пациента с хронической ИБС в сочетании с хроническим атрофическим гастритом имеется опасность прогрессирования морфологических изменений слизистой оболочки желудка. Данный факт требует наблюдения и контроля состояния слизистой оболочкой желудка, что максимально позволит не допустить развития дисплазии и рака желудка. Расчитан риск хронического атрофического гастрита, который составил – 94,9%, который подтвержден ЭГДС с биопсией. Пациенту рекомендованы профилактические осмотры терапевта и гастроэнтеролога с выполнением контрольной ЭГДС 1 раз в год со взятием гастробиоптатов (OLGA).

## Клинический случай № 2

Пациент А., 64 года. Диагноз: ИБС: Стенокардия напряжения 2 ФК. ПИКС (передне – перегородочный с Q от 01.11.2018 г.). Гипертоническая болезнь III стадии. Неконтролируемая АГ. ГЛЖ. Гиперлипидемия. Ожирение 2 ст. группа риска 4. целевое АД менее 130/80 мм. рт. ст. СНсФВ СН II А, ФК 2. Хронический гастрит, Н. pylori?

При поступлении жалобы на боли давящего, сжимающего характера за грудиной, возникающие при физической нагрузке (быстрая ходьба, подъем на 2 этаж, подъем в гору), проходят в покое или после приема нитроглицерина. Жалобы на одышку при физической нагрузке (быстрая ходьба, подъем на 2 этаж, подъем в гору, на расстоянии 200 м по ровной поверхности), чувство жжения в области эпигастрия, боли в эпигастрии, раннее насыщение в эпигастрии, нарушение консистенции и частоты стула (стул реже 3 раз в неделю).

Из истории болезни. Больным считает себя с 2001 года, когда впервые стало беспокоить повышение АД более 140/90 мм рт ст. С 2008 г. стал отмечать появления дискомфорта за грудиной и одышку при физической нагрузке. 01.11.2018 был госпитализирован с ИМ передне – перегородочной области. Жалобам диспепсического характера значимого внимания не уделял, указав, что периодически беспокоили (изжога, отрыжка воздухом, тяжесть после приема пищи) с 30 лет. Пациент часто и бесконтрольно принимает НПВП и ИПП. В течение последних 2 – 3 месяцев отмечает ухудшение самочувствия.

Из истории жизни. Наследственность отягощена – у отца язвенная болезнь желудка, сахарный диабет 2 тип, ПОНМК. Вредные привычки – курит в течение 35 лет по 1 пачке сигарет с фильтром в день.

Объективно. Состояние удовлетворительное. Конституция гиперстеническая. Подкожная жировая клетчатка развита избыточно. Кожные покровы физиологической окраски, нормальной влажности и эластичности. Периферические лимфоузлы не увеличены. Щитовидная железа не увеличена. Над легкими легочный перкуторный звук, границы легких в пределах нормы. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы, патологических дыхательных шумов не

выслушивается. ЧДД – 18 в мин. Область сердца визуально не изменена, перкуторно границы сердца расширены влево. Аускультативно – тоны сердца ритмичные, приглушенные, соотношение тонов правильное, ЧСС – 76 уд/мин, пульс – 76 уд/мин, удовлетворительного наполнения и напряжения. АД справа – 160/90 мм.рт.ст., АД слева 160/90 мм.рт.ст.

Живот обычной формы, мягкий при пальпации, безболезненный, чувствительный в области эпигастрии. Печень пальпируется по краю правой реберной дуги, в размерах не увеличена. Периферических отеков нет.

Результаты опросника: «7 симптомов за 7 дней» - значительная диспепсия, Результаты опросника EUROQOL – 5D – 5L (VERSION 1.0, 2011): подвижность – сильные трудности, уход за собой – умеренные трудности, повседневная деятельность – умеренные трудности, боль, дискомфорт в груди – сильные трудности, беспокойство, депрессия – сильные трудности.

Лабораторно: Общий анализ крови: лейкоциты –  $5,0 \times 10^9$ /л, эритроциты –  $4,8 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 168 г/л, тромбоциты –  $238 \times 10^9$  лимфоциты – 34%, моноциты – 5%, нейтрофилы п/я – 2%, с/я – 68%, эозинофилы – 0%, базофилы – 1%, СОЭ – 5 мм/ч. Общий холестерин – 6,2 ммоль/л, ТГ – 1,9 ммоль/л, ХС ЛПНП – 4,3 ХС ЛПВП 1,0 ммоль/л, глюкоза – 5,8 ммоль/л, общий билирубин – 20,1 ммоль/л, АСТ – 28 Ед/л, АЛТ – 29 Ед/л, фибриноген – 398 мг/дл, Электролиты: К – 4,5 ммоль/л, Na – 138 ммоль/л, Cl – 104 ммоль/л.

ЭКГ – синусовый ритм, ЧСС – 76 в мин. ЭОС отклонена влево, признаки расширения левого предсердия и признаки гипертрофии левого желудочка, рубцовые изменения в передне – перегородочной области ЛЖ.

ВЭМ – проба положительная, реакция АД гипертоническая, толерантность к физической нагрузке (25 Вт) низкая. Проба прекращена в виду регистрации при выполнении нагрузки – горизонтальной депрессия сегмента ST более 0,1 мВ, субъективных жалоб со стороны пациента (дискомфорт за грудиной, одышка), в восстановительном периоде – сегмент ST вернулся к исходному значению, одышка и дискомфорт за грудиной прекратились.



ХМ ЭКГ – Синусовый ритм 42 – 78 – 125 ударов в мин. 358 наджелудочковых экстрасистол (одиночные), 758 желудочковых экстрасистол (одиночные). Максимальный RR 1980 мсек.

ДС БЦА – Атеросклероз внечерепных отделов брахиоцефальных артерий со стенозированием: области каротидной бифуркации слева на 40 – 45%, справа на 40 – 45%; устья и проксимального отдела левой внутренней сонной артерии на 30 – 35%. Непрямолинейность хода позвоночных артерий.

Эхокардиография, вес – 125 кг, рост – 178 см, BSA – 2,4 м<sup>2</sup>.

Аорта в восходящем отделе – 37 мм, стенки уплотнены. Аортальный клапан – створки уплотнены в основании, подвижность достаточная. Митральный клапан – створки не изменены, подвижность достаточная. Трикуспидальный клапан створки не изменены. ЛП – 45 мм. КДРлж – 54 мм. МЖП – 12 мм. ЗСЛЖ – 12 мм. ПЖ – 32 мм, стенка ПЖ – 4 мм. ФВ (Teich) – 60 %. ММЛЖ – 254 гр. ИММЛЖ – 115 гр/м<sup>2</sup>. ОТМ – 0,44. Исфер – 0,6. ФВ (Simps) – 56%. КДОлж – 138 см<sup>3</sup>. ОЛП – 98 см<sup>3</sup>. ИОЛП – 40 см<sup>3</sup>/м<sup>2</sup>. Правые отделы не расширены (4 – камерн.). ПЖ – 39 мм. S ПП – 15 см<sup>2</sup>. Нижняя полая вена коллабирует адекватно. Локальные нарушения сокращения – гипокинез передне – перегородочной области ЛЖ.

По Допплеру: Аортальный клапан – систолический кровоток не изменен, регургитация – 0 – 1 ст. Митральный клапан – регургитация – 1 – 2 ст. Пики E/A – 0,5. ВИРЛЖ – 122 мс; Edec – 315 мс; Трикуспидальный клапан – регургитация – 1 ст. Сист ДЛА – 35 мм.рт.ст.

Закл: Очаговые нарушения локальной сократимости. Концентрическая гипертрофия ЛЖ. Расширение левого предсердия. Ригидный трансмитральный кровоток. Легочная гипертензия Склероз аорты, ИКС.

Коронароангиография – стеноз п/3 ПМЖВ > 75%. Стенозы устья п/3 и с/3 ПКА > 50%. Правый тип КК.

ЭГДС с биопсией – хронический гастрит. По данным биопсии – хронический гастрит, инфицированный *H. pylori*. ПЦР исследование – Штамм *H. pylori* Cag A. Антибиотикочувствительность *H. pylori* – высоко чувствительный к кларитромицину, амоксициклину, умеренно чувствительный к тетрациклину,

слабо чувствительный к левофлоксацину, резистентный к метронидазолу. Иммуноферментный анализ антигена к *Helicobacter pylori* в стуле – положительный.

Просчитываем риск развития хронического атрофического гастрита на основании построенной модели:

$$Y = \frac{e^Z}{1+e^Z},$$

где  $Y$  – вероятность наличия ХАГ и

$$Z = -10,47 + 2,15 \cdot \text{КА} + 5,35 \cdot \text{НП} + 2,08 \cdot \text{ДС} + 3,82 \cdot \text{ХБ}$$

На основании построенной модели – риск вероятности хронического атрофического гастрита составил 94,9%.

Окончательный диагноз:

ИБС: Стенокардия напряжения 2 ФК. ПИКС (передне – перегородочный с Q от 01.11.2018 г.). Гипертоническая болезнь III стадии. Неконтролируемая АГ. ГЛЖ. Гиперлипидемия. Ожирение 2 ст. группа риска 4. целевое АД менее 130/80 мм. рт. ст. СНсФВ СН II А, ФК 2. Хронический гастрит, *H. pylori* - ассоциированный

С 27.03.2019 г. стал получать терапию: бисопролол в дозе 5 мг 1 раз в сутки, утром, периндоприл 10 мг 1 раз в сутки, утром, индапамид 2,5 мг 1 раз в сутки, утром, спиронолактон 25 мг 1 раз в сутки утром, торасемид 5 мг 1 раз в сутки, утром, розувастатин 20 мг 1 раз в сутки, вечером, ацетилсалициловая кислота 75 мг 1 раз в сутки, вечером, ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки. Выполнена эрадикационная терапия: рабепразол 20 мг 2 раза в сутки, за 30 мин до приема пищи, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки, длительностью 14 дней. Затем проведен курс лечения цитопротектором ребамипид 100 мг 3 раза в сутки, длительностью 2 мес. Немедикаментозная терапия: ЛФК, коррекция питания, бессолевая диета, отказ от курения и употребления алкоголя. Во время курса терапии больной вел дневник самонаблюдения, где ежедневно отмечал величину АД и пульс утром и вечером, число приступов стенокардии, количество принятых таблеток нитроглицерина.

После проведенного лечения больной А., 64 лет, прошел повторное обследование через 12 месяцев. Получены следующие результаты.

Результаты опросника «7 симптомов за 7 дней» - нет диспепсии. Результаты опросника EUROQOL – 5D – 5L (VERSION 1.0, 2011): подвижность – умеренные трудности, уход за собой – умеренные трудности, повседневная деятельность – умеренные трудности, боль, дискомфорт в груди – умеренные трудности, беспокойство, депрессия – умеренные трудности.

Общий анализ крови: лейкоциты –  $5,1 \times 10^9/\text{л}$ , эритроциты –  $4,5 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин – 155 г/л, тромбоциты –  $217 \times 10^9$  лимфоциты – 35%, моноциты – 5%, нейтрофилы п/я – 2%, с/я – 68%, эозинофилы – 0%, базофилы – 1%, СОЭ – 4 мм/ч. Общий холестерин – 4,5 ммоль/л, ТГ – 1,7 ммоль/л, ХС ЛПНП – 1,9 ХС ЛПВП 1,2 ммоль/л, глюкоза – 5,5 ммоль/л, общий билирубин – 18,9 ммоль/л, АСТ – 25 Ед/л, АЛТ – 27 Ед/л, фибриноген – 350 мг/дл, Электролиты: К – 4,5 ммоль/л, Na – 137 ммоль/л, Cl – 104 ммоль/л.

ЭКГ – синусовый ритм, ЧСС – 60 в мин. ЭОС отклонена влево, признаки расширения левого предсердия и признаки гипертрофии левого желудочка, рубцовые изменения в передне – перегородочной области ЛЖ.

ЭГДС с биопсией – хронический гастрит. Иммуноферментный анализ антигена к *H. pylori* в стуле – отрицательный.

Данный пациент имеет высокий риск хронического атрофического гастрита, поэтому ему требуются профилактические осмотры терапевта и гастроэнтеролога с выполнением ЭГДС, при возникновении подозрения на атрофию СОЖ, взятие гастробиоптов (OLGA).

Таким образом, представленные клинические наблюдения демонстрируют важность своевременной диагностики поражения СОЖ у пациентов с хронической ИБС. Применение математического анализа методом логит-регрессии позволяет оценить вероятность атрофических изменений СОЖ и осуществление своевременной терапии хронического *H. pylori*-ассоциированного гастрита у рассматриваемого контингента пациентов.

## 5.8. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Клинические и эпидемиологические исследования последних лет демонстрируют неуклонный рост сочетания ишемической болезни сердца и поражения слизистой оболочки желудка, что требует продлить изучение взаимосвязей и взаимовлияния рассматриваемых патологий. В нашем научном исследовании (клиническое комбинированное – когортное поперечное одномоментное и открытое проспективное длительностью 12 мес.) целью явилось изучение особенностей течения хронического гастрита у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца, их влияние на качество жизни пациентов. Научное исследование осуществлялось на базе кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава РФ в период 2015 – 2021 гг. На первом этапе у пациентов с хронической ИБС были изучены: инфицированность *H. pylori*, характеристики эндоскопически визуализированных и морфологических особенностей поражения СОЖ. В течение второго этапа были изучены в сравнительном аспекте клиничко – лабораторные характеристики, эндоскопически визуализированные и морфологические особенности СОЖ, полученные при гастробиопсии изоляты штаммов *H. pylori*, их антибиотикочувствительность к препаратам схем эрадикационной терапии. Проанализированы, в том числе в сравнительном аспекте, результаты инвазивной коронароангиографии и дуплексного сканирования сонных артерий у пациентов с коморбидностью хронической ИБС и хронического неатрофического гастрита и коморбидностью хронической ИБС и атрофического гастрита.

Какова структура патологии верхних отделов ЖКТ в условиях коморбидности с хронической ИБС? Частота встречаемости какого заболевания при этом является самой высокой? Какова инфицированность *H. pylori*? Ответы на эти вопросы мы попытались найти в процессе первого этапа. На основании полученных результатов мы установили, что ассоциативное течение хронической ИБС и заболеваний верхних отделов ЖКТ имело место в 2/3 случаев (у 77,3% больных). На первом месте по сочетанию с хронической ИБС оказались

хронический неатрофический гастрит – у 50,8% (121) и хронический атрофический гастрит – у 24,4% (58) - суммарно 75,2%. При этом коморбидность с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и желудка составила всего 11,8% (28) и 5,0% (12) соответственно (суммарно 17,8%), с НПВП – гастропатиями – 15,5% (37), а с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью – всего 6,7% (16) случаев. Распространенность хеликобактериоза составила 85,3%. Согласно данным информационного поля, единичные исследования представляли структуру заболеваний верхних отделов желудочно – кишечного тракта при коморбидности с ИБС. Так, в исследовании Ж.Г.Симоновой (2014 г.) было установлено, что при коморбидности с хронической ИБС в структуре гастродуоденальной патологии лишь 9% составила язвенная болезнь желудка, 35% - язвенная болезнь ДПК, а 56% - хронический гастрит [101]. Стоит учесть, что в указанном исследовании была изучена и представлена только структура гастродуоденальной патологии. В нашем исследовании нами представлена структура заболеваний верхних отделов ЖКТ в более подробном плане, и продемонстрировано на изучаемой популяции преобладание распространённости сочетания ИБС с неатрофическим и атрофическим гастритами.

Закономерным результатом первого этапа и того факта, что пациенты с хроническим атрофическим гастритом, ассоциированным с *H. pylori*, имеют повышенный риск метаплазии и рака желудка, было принято решение сформировать две группы: пациенты с сочетанием хронической ИБС и хронического *H. pylori* – ассоциированного неатрофического гастрита (I группа, n=50), и пациенты с сочетанием хронической ИБС и хронического *H. pylori* – ассоциированного атрофического гастрита (II группа, n=50). Группу сравнения (n=50) составили пациенты с изолированным течением ИБС (пациенты с хронической ИБС без сочетания с хроническим гастритом и не инфицированные *H. pylori*). Сформированные группы пациентов оказались сопоставимы по основным клиническим параметрам. Следует обратить внимание, что пациенты двух исследуемых групп в качестве основной причины поражения СОЖ имели инфекцию *H. pylori*. На современном этапе известно, что инфицирование *H. pylori*

сопровождается длительно существующей выработкой циркулирующих медиаторов воспаления, способствующих эндотелиальной дисфункции [8, 77, 78, 79, 80, 81, 139, 155, 170, 179]. На сегодняшний день рассматривается роль инфекции *H. pylori* в хроническом воспалении, которое развивается через такие механизмы, как дислипидемия, гипергомоцистеинемия, гиперкоагуляция, нарушение метаболизма глюкозы и эндотелиальная дисфункция [236].

Оказывает ли влияние инфекция *H. pylori* на атрофические изменения СОЖ? И какое влияние? Среди инфицированных *H. pylori* ежегодно заболевает до 3% атрофическим гастритом [142]. Хронический атрофический гастрит принято считать ступенью к развитию рака желудка [134]. Частота рака желудка и атрофического гастрита увеличивается с возрастом. И, если процесс атрофии принимает выраженный и распространенный характер, то риск развития рака желудка возрастает экспоненциально [58, 102, 190]. На сегодня известны два пути формирования атрофических изменений слизистой оболочки желудка: первый, при котором пролиферативный компартамент или железистый аппарат подвергается деструкции вследствие прямого повреждения или воспалительного процесса; второй, при котором избирательная деструкция специализированных клеток происходит при сохранении стволовых клеток. При хронической инфекции *H. pylori* могут иметь место оба пути [146].

В итоге, на втором этапе исследования нам предстояло решить множество вопросов. В частности, какую роль в формировании атрофических изменений СОЖ у пациентов с коморбидностью хронической ИБС и хронического гастрита играет инфекция *H. pylori*? Какой вклад в формирование атрофических преобразований СОЖ вносят другие факторы? Какие конкретно факторы? Для того, чтобы получить хотя бы часть ответа на эти вопросы, нами создан оригинальный Опросник (Приложение 1), с помощью которого, в том числе, мы проводили в дальнейшем логит-регрессионный анализ. Согласно результатам анкетирования пациентов (Опросник, Приложение 1), мы установили, что пациенты II группы принимали ИПП с более значимой частотой, чем пациенты I и III группы, соответственно, (34 (68%) против 15(30%),  $\chi^2=14,446$ ,  $p=0,0003$ ; 34 (68%) против

10(20%),  $\chi^2=23,377$ ,  $p=0,00001$ ). Среди пациентов I группы прием НПВП (без учета антиагрегантной терапии) был более значим в сравнении с группой контроля (25(50%) против 12 (24%),  $\chi^2=7,250$ ,  $p=0,008$ ).

Чтобы получить ответы на выше указанные вопросы, был осуществлен многогранный сравнительный анализ клинических характеристик пациентов, особенностей эндоскопической картины СОЖ, морфологического исследования гастробиоптатов, изолятов штаммов *H. pylori* с определением их антибиотикочувствительности, лабораторных показателей. Для понимания картины в целом и уточнения взаимовлияния в коморбидности двух жизненно важных систем, нами проанализированы результаты инвазивной коронароангиографии и дуплексного сканирования сонных артерий у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца в сочетании с *H. pylori* – ассоциированным хроническим атрофическим и неатрофическим гастритом.

Оказалось, что течение *H. pylori* – ассоциированного неатрофического гастрита у пациентов с хронической ИБС сопровождается в 78% случаев выраженным диспепсическим синдромом по типу эпигастральной боли в отличие от клиники атрофического гастрита, где рассматриваемый диспепсический синдром имеет место лишь у 34% пациентов ( $\chi^2=19,643$ ,  $p=0,0001$ ). При этом, частота встречаемости токсигенного штамма *CagA* у пациентов с атрофическим гастритом более значима в сравнении с неатрофическим гастритом (46 % против 22%,  $p=0,012$ ). В литературе есть данные исследования Е.В. Домрачева и соавт., изучивших генетические варианты *H. pylori* у больных с кислото – зависимыми заболеваниями без учета на коморбидность, где показано, что набор факторов патогенности определяет характер и выраженность патологического процесса у пациента [27].

При оценке эндоскопической картины СОЖ частота эрозивных изменений оказалась более значима для пациентов с хроническим неатрофическим гастритом по сравнению с атрофическим гастритом, соответственно, (20(40%) против 4(8%),  $\chi^2=14,035$ ,  $p=0,0008$ ). При этом, для пациентов с неатрофическим гастритом в значимой степени оказались более выражены эндоскопически визуализированные

воспалительные изменения слизистой оболочки тела желудка в виде воспалительной гиперемии в сравнении с атрофическим гастритом ( $2,4 \pm 0,15$  против  $2,1 \pm 0,12$ ,  $p=0,003$ ). То есть, особенностью течения хронического неатрофического гастрита в условиях коморбидности с хронической ИБС явились более выраженные эндоскопически определяемые изменения СОЖ, что и соответствовало более выраженному диспепсическому синдрому. Для пациентов с атрофическим гастритом оказалось характерно маломанифестное течение с клиникой, в большей степени проявляющейся такими симптомами как тошнота и отрыжка воздухом. При этом, особенно важным оказывается момент морфологического исследования гастробиоптатов. Установлено отсутствие значимых различий между группами пациентов с неатрофическим и атрофическим гастритом по параметрам выраженности инфильтративных изменений СОЖ. Но, особое значение! приобретает сам факт сформированной группы пациентов ( $n=50$ ) с атрофическим гастритом, подтвержденным морфологически (по результатам пяти гастробиоптатов (OLGA)). При этом, атрофия тела желудка обнаружена у 66%, атрофия антрального отдела – у 16%, атрофия тела желудка и антрального отдела – у 18 % пациентов.

Сравнительная оценка лабораторных характеристик пациентов двух групп показала, что течение *H. pylori* – ассоциированного хронического атрофического гастрита сопровождается более значимым уровнем фибриногена ( $378$  ммоль/л против  $347$  ммоль/л,  $p=0,03$ ) по сравнению с пациентами с неатрофическим гастритом, что свидетельствует о менее благоприятном прогностическом значении в целом для рассматриваемой коморбидности.

При исследовании сердечно-сосудистой системы был проанализированы параметры ЭХОКГ, инвазивной коронароангиографии, дуплексного сканирования общей сонной и внутренней сонной артерий. Результаты изучения параметров ЭХОКГ показали, что среди пациентов с сочетанием хронической ИБС и хронического гастрита (как атрофического, так и неатрофического), значимо чаще встречаются патологические типы ремоделирования левого желудочка в сравнении с пациентами с изолированным течением ИБС. Вероятно, это обусловлено



наличием у рассматриваемого контингента пациентов метаболически ассоциированной коморбидности. У пациентов с хронической ИБС при сочетании с хроническим атрофическим гастритом по сравнению с пациентами с хроническим неатрофическим гастритом выявлены более значимые показатели ММЛЖ, ИММЛЖ, КДО ЛЖ, что можно объяснить более тяжело протекающей коморбидностью в целом. Возможно, хроническое длительное воспаление СОЖ способствует процессам, которые ведут к ремоделированию и прогрессии миокардиального стресса левого желудочка, что в итоге приводит к развитию и прогрессированию у данной группы больных хронической сердечной недостаточности. К сожалению, в литературных источниках данный вопрос остается весьма дискуссионным и окончательно не раскрыт [78, 80, 100, 202, 235, 236]. Процессы ремоделирования ЛЖ, равно как и «маркеры миокардиального стресса» изучаются уже давно, но по-прежнему проблема сохраняет актуальность [165, 174].

По результатам коронароангиографии, двухсосудистое поражение коронарного русла значимо чаще было отмечено при коморбидности ИБС и неатрофического гастрита ( $p=0,03$ ), а трехсосудистое поражение – при коморбидности с атрофическим гастритом в сравнении с изолированным течением ИБС ( $p=0,009$ ). Реваскуляризация коронарных артерий остается одним из основных методов лечения ИБС. По данным статистики 40 – 60% эндоваскулярных вмешательств выполняется пациентам с многососудистым поражением коронарного русла [153, 233]. Тромбоз анастомозов в ранние сроки после КШ возникает в 10 – 25% случаев [75]. При этом, для оценки показаний к инвазивному лечению важное значение имеют локализация и распространенность стенозирующего атеросклероза коронарных артерий, возраст и желание пациента, риск развития осложнений, рестеноза или окклюзии шунта, наличие сопутствующих заболеваний, опыт лечебного учреждения [151]. Согласно результатам дуплексного сканирования общей сонной и внутренней сонной артерий при коморбидности ИБС и хронического неатрофического и атрофического гастрита выявлена более значимая частота встречаемости

атеросклеротических бляшек, стенозирующих просвет каротидного русла в пределах 20 – 50%, – 76 % против 54% ( $p=0,022$ ) и 82% против 54 % ( $p=0,003$ ) в сравнении с изолированным течением ИБС. Возможно, полученные данные можно объяснить воспалительной теорией атеросклероза ввиду длительного воспалительного процесса, влекущего за собой постоянную агрессию сосудистой стенки, в том числе и слизистой оболочки желудка, также – на основании данных, представленных ранее, а именно, наличием у пациентов метаболически ассоциированной коморбидности. В данном случае требуется дальнейшее глубокое изучение влияния эндоскопических особенностей течения *H. pylori*-ассоциированного хронического, а, тем более, атрофического гастрита, на выраженность сосудистой патологии и процессов ремоделирования миокарда у пациентов с ИБС.

Глобальной целью второго этапа нашего исследования явилось изучение в сравнительном аспекте качества жизни пациентов с коморбидностью хронической ИБС и *H. pylori* – ассоциированного хронического атрофического и неатрофического гастрита. Также предстояло оценить динамику качества жизни за 12-месячный период наблюдения. На сегодняшний день оценка качества жизни пациентов представляет неотъемлемую часть диагностической тактики и прямое условие контроля эффективности проводимой терапии. Согласно результатам зарубежных исследований, у пациентов с ИБС на этапе подготовки к хирургическому вмешательству, в том числе к коронарному шунтированию, отмечались повышенная тревога и депрессивные проявления [205, 206].

Как более эффективно оценить качество жизни пациентов с сочетанием хронической ИБС и хронического атрофического и неатрофического гастрита? В данном случае анализ качества жизни нами был осуществлен с применением комплексного подхода – одновременным использованием валидизированных опросников («EUROQOL – 5D – 5L» и «SF 36»). С помощью Опросника «7x7» оценивали диспепсические симптомы, такие как боль и чувство жжения, переполнения в области желудка, ранее насыщение, вздутие живота и уменьшение боли после опорожнения кишечника. Установили, что диспепсические жалобы

более характерны для пациентов с коморбидностью хронической ИБС и хронического неатрофического гастрита в сравнении с атрофическим гастритом. Синдром кишечной диспепсии в виде проблем со стулом чаще отмечался среди пациентов с хронической ИБС в сочетании как с неатрофическим гастритом, так и с атрофическим гастритом по сравнению с контрольной группой. В исследовании Т.Е. Афанасенковой показано, что кишечная диспепсия может быть обусловлена снижением выработки соляной кислоты и желудочного сока, ферментов и снижением выработки слизи СОЖ, что приводит к дисбактериозу, снижению процессов пристеночного пищеварения и всасывания [9]. Опросник «EUROQOL – 5D – 5L» оценивает такие параметры, как подвижность, уход за собой, повседневная деятельность, боль, дискомфорт в груди и беспокойство, депрессия. Анализ результатов опроса пациентов при помощи этого опросника показал более значимое снижение качества жизни по сравнению с пациентами контрольной группы в плане ухода за собой, болей и дискомфорта за грудиной, беспокойства и депрессии. Сильное беспокойство и депрессия в большей степени отмечали пациенты с атрофическим гастритом в сравнении с пациентами с неатрофическим гастритом. При сравнительном анализе показателей качества жизни согласно Опросника «SF-36» мы установили значимые отличия относительно контрольной группы. Пациенты с коморбидностью ИБС и хронического гастрита имели более низкие показатели физического функционирования, ролевого физического функционирования, шкалы боли, общего состояния здоровья, шкалы жизнеспособности, шкалы социального функционирования, ролевого эмоционального функционирования и психологического здоровья. Для пациентов с неатрофическим гастритом оказались характерны более низкие показатели ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, в сравнении с пациентами с атрофическим гастритом, что лишь подчеркивает более выраженное физическое неблагополучие и согласуется с ярким диспепсическим синдромом. Особо обратил внимание тот факт, что у пациентов с атрофическим гастритом установлены более низкие показатели шкал, составляющие психологический компонент здоровья: социальное функционирование, ролевое

функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием и психологическое здоровье.

Период динамического наблюдения за пациентами в нашем исследовании составил 12 месяцев. Перед нами возникал вопрос: «Как достичь максимально эффективного лечения хронического гастрита в условиях коморбидности с хронической ИБС?». Исходя из вышеизложенного, *H. pylori*, являясь важнейшей этиологической причиной как язвенной болезни, так и хронического гастрита, требует эрадикации. Эрадикационная терапия *H. pylori* является базисом не только лечения патологии гастродуоденальной зоны, но и профилактики рака желудка (В. Т. Ивашкин, 2018). Основным фактором, предопределяющим эффективность эрадикации, является резистентность данной бактерии к антибактериальным препаратам схем эрадикационной терапии [76, 149]. В одном из положений VI Маастрихтского консенсуса представлена целесообразность даже перед назначением терапии первой линии рутинное выполнение тестов на чувствительность к антибиотикам для рационального назначения эрадикации [186]. В комбинированную терапию пациентов с сочетанием хронической ИБС и *H. pylori* – ассоциированного гастрита (как неатрофического, так и хронического) на основании показаний [41, 83, 186] была включена схема эрадикационной терапии бактерии. При этом, мы использовали возможные пути повышения эффективности данной терапии. В частности, проведение эрадикации с учетом антибиотикочувствительности бактерии. Изучение изолятов штаммов *H. pylori* показало, что к препаратам стандартной тройной линии эрадикации резистентности штаммов бактерии не оказалось. Выявлены: умеренная чувствительность изолятов *H. pylori* к кларитромицину - у 56% (56), к амоксициллину – у 74% (74), высокая чувствительность к кларитромицину - у 40% (40), а к амоксициллину – 8% (8), слабая чувствительность к кларитромицину - у 4% (4), к амоксициллину – у 18% (18). Одновременно, нами установлена резистентность к метронидазолу среди 46% (46) изолятов, слабая чувствительность - среди 40% (40), умеренная чувствительность - 14% (14). Анализ полученных результатов показал необходимость решения вопроса о нецелесообразности

применения метронидазола в Кировском регионе в качестве препарата «последовательной схемы» в терапии первой линии. Обращает на себя внимание то, что к антибиотику резерва – левофлоксацину обнаружена резистентность у 8% (8), умеренная чувствительность - у 70% (70), высокая чувствительность - у 10% (10), слабая чувствительность - у 12% (12) пациентов, что согласуется с исследованием В. И. Симаненкова [96]. Анализ полученных данных показал, что среди изучаемого нами контингента пациентов (хроническая ИБС при сочетании с хроническим гастритом), чувствительность штаммов *H. pylori* к таким антибиотикам, как кларитромицин, амоксициллин и тетрациклин, сохраняется. В имеющихся литературных источниках данных по исследованию резистентности к кларитромицину у больных с изучаемой нами коморбидностью кардиоваскулярной и гастродуоденальной патологий мы, к сожалению, не обнаружили. Имеются данные Европейского регистра *Helicobacter pylori*, посвященные терапии первой линии эрадикации в целом, в России, которые показали эффективность терапии с применением кларитромицина при его достаточном пороге чувствительности и длительности терапии 14 дней [29].

Соответственно, в комбинированную терапию пациентов с хронической ИБС на фоне базисной терапии были включены эрадикация *H. pylori* с определением чувствительности штаммов к антимикробным препаратам длительностью 14 дней. В качестве ИПП пациенты получали рабепразол, обладающий минимальным риском межлекарственного взаимодействия. Целый ряд регулярно проводимых мероприятий способствовал достижению комплаенса. Вполне закономерно, высокий уровень достигнутого комплаенса с «коморбидными» пациентами явился залогом высоко эффективной эрадикационной терапии. Персонафицированный подход к терапии каждого конкретного пациента – участника исследования позволил добиться эффективности эрадикации в 92%.

Период динамического наблюдения за пациентами составил 12 мес. Оценку качества жизни в динамике мы проводили с помощью трех опросников. Полученные результаты не противоречат уже имеющимся данным [100]. Оценка качества жизни на современном этапе представляет, по сути, часть

диагностической тактики и условие контроля эффективности проводимой комбинированной терапии. В отношении пациентов с коморбидностью хронической ИБС и хронического гастрита это особенно важно. Отмеченное нами в исследовании улучшение качества жизни пациентов подчеркивает потенциальные возможности персонифицированной медицины.

При анализе эндоскопической картины было обнаружено улучшение состояния слизистой оболочки тела желудка, антрального отдела желудка и слизистой оболочки ДПК. Уменьшилось число эрозий антрального отдела желудка. Анализ морфологических изменений слизистой оболочки желудка позволил уточнить динамику выраженности воспалительных изменений острого (лейкоцитарная инфильтрация) и воспалительного (лимфогистиоцитарная инфильтрация) характера. В работах И. М. Павлович и соавт. обнаружено достоверное снижение степени активности воспаления на фоне успешной эрадикации [8]. Включение эрадикации *H. pylori* в комбинированную терапию пациентов с коморбидностью хронической ИБС и хронического *H. pylori* – ассоциированного гастрита определило изменение клинической характеристики диспепсического синдрома. У пациентов спустя 12 мес наблюдения было отмечено снижение частоты боли и дискомфорта, тошноты, изжоги и отрыжки воздухом. При мониторинге эндоскопической картины СОЖ выявлено улучшение состояния, что полностью согласуется с имеющимися данными информационной сети по улучшению состояния СОЖ на фоне эрадикационной терапии *H. pylori*. Прежде всего, и, что особенно важно, анализ в динамике морфологического исследования гастробиоптатов показал положительную динамику морфологических изменений и отсутствие прогрессирующих преобразований СОЖ. Комплексный анализ качества жизни, проведенный одновременно с помощью опросников EUROQOL – 5D – 5L (VERSION 1.0, 2011) и SF-36, убедительно показал улучшение параметров как физического, так и психологического компонентов здоровья. Логистический анализ позволил нам определить наиболее значимые факторы, которые в дальнейшем способствуют развитию хронического атрофического гастрита: тип сосудистого поражения коронарных артерий по данным коронароангиографии,

неконтролируемый прием ИПП и НПВП, процент стенозирования брахиоцефальных артерий по данным дуплексного сканирования, инфицированность *H. pylori*. При синергетическом воздействии факторов, риск рассматриваемой коморбидности возрастает экспоненциально. С учетом многофакторного анализа появляется реальная возможность предотвращения прогрессирующего поражения СОЖ до атрофических и метапластических изменений.

Таким образом, изучение особенностей течения коморбидного течения хронической ишемической болезни сердца и хронического гастрита представляет собой важную клиническую задачу. Возникшая или уже существовавшая коморбидность заболеваний двух жизненно важных систем способна привести к ухудшению качества жизни рассматриваемого контингента пациентов. Многогранный комплексный анализ качества жизни пациентов с хронической ИБС в сочетании с *H. pylori* – ассоциированным хроническим гастритом наглядно демонстрирует снижение параметров качества жизни, акцентируя значение и важность своевременной коррекции терапии. Комбинированная терапия, включающая эрадикацию *H. pylori* на фоне базисной терапии пациентов с хронической ИБС при сочетании с хроническим *H. pylori* – ассоциированным гастритом, благоприятно воздействует на эндоскопические характеристики СОЖ, при этом предотвращая прогрессирующие морфологические изменения. Практическое применение программного продукта для персонального компьютера на основе математической модели позволяет прогнозировать риск развития хронического атрофического гастрита у пациентов с хронической ИБС.

### **Перспективы разработки темы**

Перспективными направлениями разработки темы являются:

- 1) формирование персонифицированного подхода к диагностической и лечебной тактике коморбидного течения хронической ишемической болезни сердца и хронического гастрита,

2) совершенствование профилактики поражения СОЖ у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца при помощи систем искусственного интеллекта,

3) дальнейшее изучение патогенетических аспектов формирования атрофии слизистого слоя желудка у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца,

4) анализ влияния эндоскопических особенностей атрофического и неатрофического гастрита на выраженность сосудистой патологии и процессов ремоделирования миокарда у пациентов с хронической ИБС,

5) изучение влияния различных (в т.ч. токсикогенных) штаммов *H. pylori* на выраженность сосудистой патологии и процессов ремоделирования миокарда у пациентов с хронической ИБС.



## ВЫВОДЫ

1. При высоком уровне инфицированности *H. pylori* (85,3%) среди пациентов с хронической ишемической болезнью сердца с сочетанием заболеваний верхних отделов желудочно–кишечного тракта частота встречаемости хронического неатрофического гастрита составляет 50,8%, хронического атрофического гастрита - 24,4%.

2. Эндоскопически визуализированные изменения слизистой оболочки желудка в виде эрозий определены у 40% пациентов с *H. pylori* – ассоциированным хроническим неатрофическим гастритом и, лишь, у 8% пациентов с хроническим атрофическим гастритом, протекающими в условиях коморбидности с хронической ИБС ( $\chi^2=14,035$ ,  $p=0,0008$ ). При этом, согласно результатам морфологического исследования гастробиоптатов у пациентов с хроническим атрофическим гастритом, при подтвержденном хроническом характере воспалительного процесса, атрофия тела желудка установлена у 66%, атрофия антрального отдела – у 16%, атрофия тела и антрального отдела желудка – у 18% пациентов.

3. Токсигенные штаммы *H. pylori* определены у 86% пациентов с хронической ИБС в сочетании с *H. pylori* – ассоциированным хроническим неатрофическим и атрофическим гастритом, а именно: *VacA* – у 8%, *CagA* – у 34%, *НорQ* – у 14%, *Oip* – у 30% пациентов. У 46% изолятов обнаружена резистентность к метронидазолу, у 8% – резистентность к левофлоксацину. Частота встречаемости штамма *CagA* у пациентов с хроническим атрофическим гастритом более выражена в сравнении с неатрофическим гастритом (46 против 22%,  $\chi^2=6,417$ ,  $p=0,012$ ).

4. При более низкой частоте диспепсического синдрома (34% против 78%,  $\chi^2=19,643$ ,  $p=0,0001$ ) маломанифестное течение атрофического гастрита сопровождается более высоким уровнем воспалительного маркера фибриноген в сравнении с неатрофическим гастритом (378 против 347 ммоль/л,  $p=0,03$ ). Двухсосудистое поражение коронарного русла с более значимой частотой установлено при сочетании ИБС с неатрофическим гастритом в сравнении с

атрофическим гастритом, ( $\chi^2=4,596$ ,  $p=0,03$ ), а трехсосудистое поражение – при сочетании ИБС с атрофическим гастритом в сравнении с изолированным течением ИБС ( $\chi^2=6,986$ ,  $p=0,009$ ). При коморбидности ИБС и хронического неатрофического и атрофического гастрита установлена более значимая частота встречаемости атеросклеротических бляшек, стенозирующих просвет каротидного русла в пределах 20 – 50%, – 76 % против 54% ( $\chi^2=5,319$ ,  $p=0,022$ ) и 82% против 54 % ( $\chi^2=9,007$ ,  $p=0,003$ ) в сравнении с изолированным течением ИБС.

5. Согласно опросника EUROQOL – 5D – 5L у 44 % пациентов с хронической ИБС в сочетании с *H. pylori* – ассоциированным хроническим атрофическим гастритом установлены сильное беспокойство и депрессия против 24% пациентов с неатрофическим гастритом ( $\chi^2=4,456$ ,  $p=0,035$ ); согласно опросника «SF – 36» – определены значимо более низкие показатели: социальное функционирование (43 [28; 52] против 48 [32; 53],  $p=0,02$ , ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием 41 [29; 47] против 46 [28; 52],  $p=0,02$ ; психологическое здоровье 38 [29; 52] против 44 [37; 57],  $p=0,01$ ). У пациентов с неатрофическим гастритом отмечены более низкие показатели ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (36 [21; 45] против 42 [18; 47],  $p=0,02$ ). Спустя 12 мес динамического наблюдения после успешной эрадикации инфекции *H. pylori* у пациентов отмечается улучшение качества жизни по параметрам физического и психологического компонентов здоровья. При этом пациенты с хроническим атрофическим гастритом отмечают более значимое улучшение качества жизни по шкале психологическое здоровье (МН) (47 [38; 62] против 38 [29; 52] ( $p=0,0081$ )).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для своевременного выявления атрофических изменений слизистой оболочки желудка у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца следует включать применение программы для ЭВМ: «Способ оценки риска развития атрофического гастрита у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца» (№ 2022666380 от 31.08. 2022, заявка №2022665399 от 12.08.2022).

2. Пациентам с хронической ишемической болезнью сердца в сочетании с заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта следует проводить комплексную оценку состояния здоровья, включающую, наряду с исследованием сердечно-сосудистой системы, определение характера поражения слизистой оболочки желудка и инфицированности *H. pylori*, с целью проведения эффективной комбинированной терапии.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АД – артериальное давление

АГ – артериальная гипертензия

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатамионотрансфераза

АтГ – атрофический гастрит

Ат. бл. – атеросклеротическая бляшка

ВТК – ветвь тупового края

ВСА – внутренняя сонная артерия

ВЭМ – велоэргометрия

ГДП – гастродуоденальная патология

ГЛЖ – гипертрофия миокарда ЛЖ

ГХС – гиперхолестеринемия

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюкная болезнь

ДА – диагональная артерия

ДИ – доверительный интервал

ДД – диастолическая дисфункция

ДС БЦА – дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ЖКТ – желудочно – кишечный тракт

ЗБВ – задняя боковая ветвь

ЗМЖВ – задняя межжелудочковая ветвь

ЗСЛЖ – диастолический размер задней стенки левого желудочка

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИЛ – интерлейкины

ИМ – инфаркт миокарда

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

ИПП – ингибиторы протонной помпы

ИС – индекс сферичности диастолический  
ИФА – иммуноферментный анализ  
КА – коронарная артерия  
КАГ – коронароангиография  
КДОЛЖ – конечно – диастолический объем левого желудочка  
КДРЛЖ – конечно – диастолический размер левого желудочка  
КДРЛП – конечный диастолический размер левого предсердия  
КЖ – качество жизни  
КСОЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка  
КСРЛЖ – конечно – систолический размер левого желудочка  
КШ – коронарное шунтирование  
ЛЖ – левый желудочек  
ЛКА – левая коронарная артерия  
ЛП – левое предсердие  
ЛПВП – липопротеины высокой плотности  
ЛПНП – липопротеины низкой плотности  
МЖП – диастолический размер межжелудочковой перегородки  
ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка  
МК – митральный клапан  
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты  
ОВ – огибающая ветвь  
ОИМ – острый инфаркт миокарда  
ОКС – острый коронарный синдром  
ОСА – общая сонная артерия  
ОТС – индекс относительной толщины стенок левого желудочка  
ПОЛ – перекисное окисление липидов  
ПОНМК – перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения  
ПЖ – правый желудочек  
ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь  
ПКА – правая коронарная артерия

ПЦР – полимеразная цепная реакция  
РЖ – рак желудка  
РКО – Российское кардиологическое общество  
РГА – Российская гастроэнтерологическая ассоциация  
СД – сахарный диабет  
СисДЛА – систолическое давление в легочной артерии  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
СН – сердечная недостаточность  
СОЖ – слизистая оболочка желудка  
СРБ – с – реактивный белок  
СРОЛ – свободно – радикальное окисление липидов  
ССЗ – сердечно – сосудистые заболевания  
ССС – сердечно – сосудистая система  
ТГ – триглицериды  
ТИМ – толщина комплекса интима – медиа  
ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка  
ТСПЖ – толщина передней стенки правого желудочка  
ТФН – толерантность к физической нагрузке  
УО – ударный объем  
ФВ – фракция выброса  
ФГДС – фиброгастроуденоскопия  
ФД – функциональная диспепсия  
ФК – функциональный класс  
ФНО –  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) – фактор некроза опухоли альфа  
ХАГ – хронический атрофический гастрит  
ХБП – хроническая болезнь почек  
ХГ – хронический гастрит  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
ЧСС – частота сердечных сокращений  
ЭГДС – эзофагогастроуденоскопия

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭХОКГ – эхокардиография

ЯБЖ – язвенная болезнь желудка

ЯБДПК – язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки

BNP – мозговой натрийуретический пептид

Cag A – cytotoxin – associated gene A

E – максимальная скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ.

E/A – соотношение максимальной скорости в период раннего наполнения ЛЖ к максимальной скорости в период позднего наполнения ЛЖ.

Edec – время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ

E/e' – отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ к скорости движения митрального фиброзного кольца

e'1 – максимальная скорость движения фиброзного кольца от латеральной стенки.

e's – максимальная скорость движения фиброзного кольца от септальной стенки

F – точный критерий Фишера

HP – *Helicobacter pylori*

M± – среднее арифметическое и стандартное отклонение

Me – медиана

mr – ошибка коэффициента парной корреляции

N – абсолютная частота

OLGA – Operative Link for Gastritis Assessment

OLGIM – Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia Assessment

p – статистическая значимость различий

r – коэффициент корреляции Пирсона

SF – 36 – Short Form Medical Outcomes Study

t – критерию Стьюдента

% – относительная частота

<sup>2</sup> – хи квадрат

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Алгоритм диагностики гастродуоденальной патологии у больных ишемической болезнью сердца / Б.С. Искаков, Г.Ж. Уменова, Ю.В. Шепшелевич [и др.]. - Текст : непосредственный // Вестник КазНМУ. –2017. – №1. – С. 149–153.
2. Алексеева, О.П. Особенности клинических проявлений ишемической болезни сердца в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / О.П. Алексеева, И.В. Долбин, Д.В. Пикулев. - Текст : непосредственный // Казанский медицинский журнал. – 2009. – Т. 90, № 5. – С. 679–684.
3. Андреев, Д.Н. Возможности оптимизации эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в современной клинической практике / Д.Н. Андреев, Д.Т. Дичева, И.В. Маев. - Текст : непосредственный // Терапевтический архив. – 2017. – №2. – С. 84–90.
4. Андреев, Д. Н. Резистентность *Helicobacter pylori* в Российской Федерации: метаанализ исследований за последние 10 лет / Д.Н. Андреев, И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый. - Текст : непосредственный // Терапевтический архив. – 2020. – Т.92, № 11. – С. 24–30.
5. Аркайкина, Л.С. Внегастральные проявления хеликобактериоза / Л.С. Аркайкина, Л.В. Матвеева, Л.М. Мосина. - Текст : непосредственный // Успехи современного естествознания. – 2011. – №8. – С. 87–88.
6. Арямкина, О.Л. Тромбоцитарный гемостаз при кардиоваскулярной патологии, протекающей в полиморбидности с Нр-ассоциированной гастродуоденальной патологией / О.Л. Арямкина, Ж.В. Кулакова, Н.Н. Терентьева. - Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т 18, № S 1. – С. 17–18.
7. Атрофический гастрит как предрак: молекулярная биология и проблемы диагноза / А.Г. Шиманская, С.И. Мозговой, А.Н. Назаров [и др.] // Перспективы развития современной медицины. Выпуск II. г. Воронеж. – 2015. – С. 139–141.



8. Атрофический гастрит у жителей Санкт-Петербурга / И.М. Павлович, Е.В. Наумова, Н.С. Родичев [и др.]. - Текст : непосредственный // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2014. – № 3 – 4. – С.12.
9. Афанасенкова, Т. Е. Хронический *Helicobacter pylori* – индуцированный гастрит с эрозивным поражением слизистой оболочки желудка у пожилых / Т.Е. Афанасенкова, Е.Д. Голованова, Е.Е. Дубская. - Текст : непосредственный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – №170(10). – С 33–38. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-33-38
10. Баженов, С.М. Стадийность атрофических изменений в слизистой оболочке желудка при хроническом гастрите у взрослых / С.М. Баженов, Л.И. Дубенская, П.А. Ильющенко // МАТЕРИАЛЫ 16-го Международного медицинского Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург — Гастро-2014». – 2014. – С. 40–41.
11. Барышникова, Н.В. Эпидемиологическое исследование резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину у жителей Санкт-Петербурга с язвенной болезнью / Н.В. Барышникова, Е.В. Денисова, Е.А. Корниенко. - Текст : непосредственный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – № 5. – С. 73–76.
12. Бокова, Т.А. Морфо – функциональные состояния верхних отделов желудочно – кишечного тракта у детей с метаболическим синдромом / Т.А. Бокова, А.С. Кошурникова, С.Г. Терещенко. - Текст : непосредственный // Альманах клинической медицины. – 2015. – № 42. – С. 46–50.
13. Боровкова, Н.Ю. Особенности аспирин-индуцированных поражений желудочно-кишечного тракта у больных хронической ишемической болезнью сердца и возможные пути их коррекции / Н. Ю. Боровкова, М. В. Буянова, В.В. Терехова. - Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – №19(2). – С. 42–48. doi:10.15829/1728-8800-2020-2-2463
14. Брель, Н.К. Достоинства и ограничения различных методов диагностики висцерального ожирения / Н.К. Брель, А.Н. Коков, О.В. Груздева. - Текст :

непосредственный // Ожирение и метаболизм. – 2018. – №15(4). – С. 3–8.  
DOI:10.14341/ОМЕТ9510.

15. Васильев, Ю.В. Снижение распространенности и заболеваемости язвенной болезни – удивительный феномен конца XX – начала XXI века / Ю.В. Васильев. - Текст : непосредственный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – № 9. – С. 73–76.

16. Вахрушев, Я.М. Гастро-дуоденальная моторика больных язвенной болезнью с сопутствующей дуоденальной недостаточностью / Я.М. Вахрушев, М.С. Бусыгина. - Текст : непосредственный // Труды Ижевской государственной медицинской академии. – 2015. – № 2. – С. 51–52.

17. Вахрушев, Я.М. Моторно – эвакуаторная функция желудка и двенадцатиперстной кишки у больных язвенной болезнью с сопутствующей дуоденальной недостаточностью / Я.М. Вахрушев, М.С. Бусыгина, В.А. Зеленин. - Текст : непосредственный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – № 9. – С. 69–75.

18. Вахрушев, Я.М. Особенности клинического течения язвенной болезни с сопутствующей дуоденальной недостаточностью / Я.М. Вахрушев, М.С. Бусыгина. - Текст : непосредственный // Архив внутренней медицины. – 2016. – № 4. – С. 30–34.

19. Взаимосвязь развития коронарного атеросклероза с частотой многокомпонентного метаболического синдрома у пациентов с ИБС молодого возраста / В.Г. Панасенко, С.П. Мироненко, А.М. Караськов [и др.]. - Текст : непосредственный // Медицина и образование в Сибири. – 2012. – №1. – С. 1–7.

20. Влияние полиморфизмов гена CYP2C19 на эффективность эрадикационной терапии *h. pylori* / Е.Н. Бойко, Н.П. Денисенко, Е.А. Гришина [и др.]. - Текст : непосредственный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – №6. – С. 160–163.

21. Возможности применения Опросника «7Х7» (7 симптомов за 7 дней) для оценки динамики симптомов функциональной диспепсии и синдрома

- раздраженного кишечника / В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин, Е.А. Полуэктов [и др.]. - Текст : непосредственный // РЖГГК. – 2016. – № 3. – С. 24–32.
22. Генетическая характеристика *Helicobacter pylori* в семьях детей, больных хроническим гастритом / Е.М. Спивак, О.М. Манякина, В.П. Новикова [др.]. - Текст : непосредственный // Вестник Смоленской государственной академии. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 118 – 121.
23. Генетическая характеристика *helicobacter pylori* у подростков с хроническим гастритом / Е.М. Спивак, О.М. Манякина, Р.М. Левит [и др.]. - Текст : непосредственный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – № 171(11). – С. 27–30.
24. Давыдовский, И.В. Общая патология человека / И.В. Давыдовский. – Москва : Медицина, 1969. – 612 с.
25. Диагностика, распространенность и факторы риска атрофического гастрита / В.В. Цуканов, А.В. Васютин, Ю.Л. Тонких [и др.]. - Текст : непосредственный // Врач. – 2018. – № 29(10). – С. 8–11.
26. Динамика психоэмоциональных характеристик у больных с ишемической болезнью сердца, перенесших коронарное шунтирование: особенности российской выборки / А.А. Великанов, А.А. Столярова, Е.А. Протасов [и др.]. - Текст : непосредственный // Вестник РУДН. Серия: Психология и педагогика. – 2020. – Т. 17, №2. – С. 310–329.
27. Домрачева, Е.В. Неоднородность генетических вариантов *Helicobacter pylori* у пациентов с различными кислото – зависимыми заболеваниями / Е.В. Домрачева, А.С. Сарсенбаева, К.А. Уфимцев. - Текст : непосредственный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – №11. – С. 8–13.
28. Дыдыкина, И.С. Основные аспекты профилактики и лечения НПВП гастропатии в свете новой идеологии современной медицины / И. С. Дыдыкина, П. С. Коваленко. - Текст : непосредственный // Терапия. – 2019. – Т. 5, № 1. – С. 182–192.
29. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): анализ данных 2360 больных, получавших терапию первой линии в России / Д.С. Бордин, Ю.В.

- Эмбутниекс, Л.Г. Вологжанина [и др.]. - Текст : непосредственный // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 2, № 90. – С. 35–42.
30. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): как изменилась клиническая практика в России с 2013 по 2018 г. / Д.С. Бордин, Ю.В. Эмбутниекс, Л.Г. Вологжанина [и др.]. - Текст : непосредственный // Терапевтический архив. – 2019. – Т.91, №2. – С. 16–24.
31. Заривчацкий, М.Ф. Плазменные факторы гемостаза при сочетанном течении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и артериальной гипертензии / М.Ф. Заривчацкий, Т.Ю. Кравцова. - Текст : непосредственный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – № 8. – С. 45–49.
32. Зверков, И.В. Сравнительная эффективность разных эрадикационных схем в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori* / И.В. Зверков, Л.В. Масловский. - Текст : непосредственный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – №11. – С. 44–47.
33. Здравоохранение в России. 2021: Стат.сб./Росстат. - М., 2021. – 171 с.
34. Изменения слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта при ишемической болезни сердца / Б.М. Магомедов, К.Г. Глебов, Н.В. Теплова [и др.]. - Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – №16(6). – С.65–69.
35. Как повысить эффективность эрадикационной терапии в России / Д.С. Бордин, Д.В. Мареева, Р.А. Токмуллина [и др.]. - Текст : непосредственный // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. – 2018. – №3. – С. 8–12.
36. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – Москва: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. – 250 с.
37. Карпов, Ю.А. Эффективность и безопасность терапии статинами / Ю.А. Карпов. - Текст : непосредственный // Актуальные вопросы кардиологии. – 2019. – №1. – С. 3–12.

38. Карпунина, Н.С. Микробиота кишечника у кардиологических больных: фактор агрессии или фактор защиты? / Н.С. Карпунина, Т.И. Карпунина. - Текст : непосредственный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – №8. – С. 4–9.
39. Качество жизни и психоэмоциональный статус больных с коморбидной патологией в неотложной кардиологии / О.В. Мазурова, А.Н. Сапожников, И.А. Сабитов [и др.]. - Текст : непосредственный // Вестник НМХЦ им. Н. М. Пирогова. – 2013. – № 3. – С. 121–123.
40. Кашин, С.В. Атрофия, метаплазия, дисплазия – факторы риска развития рака желудка: обратимы ли эти изменения слизистой оболочки? / С.В. Кашин, А.С. Надежин, И.О. Иваников. - Текст : непосредственный // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии – 2006. – № 2. – С. 12–14.
41. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, Т.Л. Лапина [и др.]. - Текст : непосредственный // РЖГГК. – 2018. – Т. 1, № 28. – С. 55–70.
42. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни / В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин, И.В. Маев [и др.]. - Текст : непосредственный // РЖГГК. – 2016. – Т. 6, № 26. – С. 40–54.
43. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.А. Шептулин [и др.]. - Текст : непосредственный // РЖГГК. – 2017. – Т. 1, № 27. – С. 50–61.
44. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эрозивно – язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами / В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин, И.В. Маев [и др.] - Текст : непосредственный // РЖГГК. – 2014. – Т. 1. – № 5. – С. 89–94.
45. Клинические рекомендации. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC 2013 / Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии

европейского Общества Гипертонии (European society of hypertension, ESH) и европейского Общества кардиологов (European society of Cardiology, ESC) - Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 1 (105). – С. 7–94.

46. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение / В.Ю. Мареев, И.В. Фомин, Ф.Т. Агеев [и др.] - Текст : непосредственный // Кардиология. – 2018. – Т. 58. – № 6S. – С. 8-158. doi: 10.18087/cardio.2475

47. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность. Общество специалистов по сердечной недостаточности, Российское кардиологическое общество. – М., 2016. – 92 с. [Электронный ресурс].URL: [https://scardio.ru/content/Guidelines/Rekomendacii\\_hronich\\_nedost\\_2016\\_OSSN.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/Rekomendacii_hronich_nedost_2016_OSSN.pdf) (Дата обращения 22.12.2023).

48. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения / Р.Г. Оганов, В.И. Симаненков, И.Г. Бакулин [и др.]. - Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – №18 (1). – С. 5–66. doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.

49. Короткевич, А.Г. К эндоскопической классификации хронических гастритов / А.Г. Короткевич, П.В. Аксенов. - Текст : непосредственный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – №4. – С. 53–59.

50. Костюкевич, О. И. Симптоматические (вторичные) гастродуоденальные язвы в клинической практике / О. И. Костюкевич, Г. Г. Карнута. - Текст : непосредственный // Русский медицинский журнал. – 2016. – Т. 24, № 17. – С. 1153–1157.

51. Коморбидность гастроэнтерологической и кардиоваскулярной патологии как проблема клинической практики / И. В. Козлова, Т. Г. Шаповалова, М. М. Шашина [и др.]. - Текст : непосредственный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – № 3. – С.107–114. [doi:10.31146/16828658-ecg-199-3-107-114](https://doi.org/10.31146/16828658-ecg-199-3-107-114)

52. Кудрявцева, Л.В. Биологические свойства *Helicobacter pylori* / Л.В. Кудрявцева. - Текст : непосредственный // Альманах клинической медицины. – 2006. – № 14. – С. 39–46.
53. Лазебник, Л.Б. Антитела к *Helicobacter pylori* при болезнях желудка / Л.Б. Лазебник, Т.М. Царегородцева, Т.И. Серова. - Текст : непосредственный // Терапевтический архив. – 2006. – №2. – С. 15–19.
54. Лазебник, Л.Б. Кардио-дигестивные ассоциации / Л.Б. Лазебник, И.А. Комиссаренко, С.В. Левченко. - Текст : непосредственный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – №6. – С. 4–8.
55. Левин, М.Д. Двигательная функция двенадцатиперстной кишки в норме и при некоторых заболеваниях (гипотеза) / М.Д. Левин, З. Коршун, Г. Мендельсон. - Текст : непосредственный // Терапевтический архив. – 2016. – № 4. – С. 68–74.
56. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: мейнстрим и новации / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, Т.Л. Лапина [и др.]. - Текст : непосредственный // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – № 27(4). – С. 4–21.
57. Маев, И.В. Актуальные возможности оптимизации антихеликобактерной терапии / И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, Д.Н. Андреев // Лечащий врач. – 2014. – № 4. – С. 73–79.
58. Маев, И.В. Болезни желудка / И.В. Маев, А.А. Самсонов, Д.Н. Андреев. – Москва: ГЭОТАР – Медиа, 2015. – 976 с.
59. Маев, И.В. Инфекция *Helicobacter pylori* / И.В. Маев, А.А. Самсонов, Д.Н. Андреев. – Москва: ГЭОТАР – Медиа, 2016. – 256 с.
60. Маев, И.В. Рак желудка: факторы риска и возможности канцеропревенции / И.В. Маев, Д.Н. Андреев. - Текст : непосредственный // Consilium Medicum. – 2014. – Т. 16. № 12. – С. 45–50.
61. Манякина, О.М. Эффективность антихеликобактерной терапии при хроническом гастрите у подростков в зависимости от генетической структуры *Helicobacter pylori* / О.М. Манякина, Е.М. Спивак, И.С. Аккуратова. - Текст : непосредственный // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 133–136.

62. Механизмы взаимодействия *Helicobacter pylori* с эпителием слизистой оболочки желудка. Факторы, способствующие успешной колонизации / О.К. Поздеев, А.О. Поздеева, Ю.В. Валеева [и др.]. - Текст : непосредственный // Инфекция и иммунитет. – 2018. – Т. 8, № 3. – С. 273–283.
63. Молчанова, А.Р. COMPLAINTность больных ишемической болезнью сердца с эрозивно-язвенными гастродуоденопатиями / А.Р. Молчанова, А.И. Долгушина, А.А. Селянина. - Текст : непосредственный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. - № 178(6). – С. 82–87.
64. Нагибина, Ю.В. Медико-социальные особенности больных ишемической болезнью сердца / Ю.В. Нагибина, Л.А. Захарова. - Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 3(143). – С. 155–159.
65. Наумова, Л.А. Атрофический процесс – клинико-морфологические аспекты (на примере поражения слизистых оболочек бронхов и желудка) / Л.А. Наумова, С. В. Пушкарев. - Текст : непосредственный // Вестник СурГУ. Медицина. – 2010. – № 5. – С. 98–114.
66. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий / Л.А. Бокерия, А.В. Покровский, Г.Ю. Сокуренок [и др.]. // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2013. – Т 19. – № 2, S 1. – 72 с.
67. VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI московские соглашения) / Л.Б. Лазебник, Е.И. Ткаченко, Д.И. Абдулганиева [и др.]. - Текст : непосредственный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – № 2 (138). – С. 3–21.
68. Необходимость усиления мер по диагностике и лечению хеликобактерной инфекции в России. Меморандум / Л.Б. Лазебник, Д.С. Бордин, Н.Н. Дехнич [и др.]. – Текст : непосредственный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – 187 (3). – С. 83–96.
69. Нижевич, А.А. Инфекция *Helicobacter pylori* в детском возрасте: современные аспекты дагностики и лечения / А.А. Нижевич, Д.С. Валеева. - Текст :



непосредственный // Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у детей. – Москва. – 2017. – С. 129–201.

70. Никитин, Н.П. Особенности процесса позднего ремоделирования сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда, и их прогностическое значение / Н.П. Никитин, А.Л. Алявин, В.Ю. Голоскокова. - Текст : непосредственный // Кардиология. – 1999. – № 1. – С. 54–58.

71. Новые представления о гастропатии, ассоциированной с применением нестероидных противовоспалительных препаратов / И. В. Маев, Д. Н. Андреев, Д. Т. Дичева [и др.]. - Текст : непосредственный // Consilium Medicum. – 2017. – Т. 19, № 8. – С. 110–115.

72. НПВП-гастропатия в поликлинической практике / М. А. Осадчук, Н. В. Киреева, А. Е. Лазарева [и др.]. - Текст : непосредственный // Медицинский алфавит. – 2018. – Т. 3, № 30. – С. 33–36.

73. Нуртдинов, М.А. Морфометрическая характеристика стенки желудка при язвенной болезни / М.А. Нуртдинов, Г.Ю. Гололобов, И.Г. Маргвелашвили. - Текст : непосредственный // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 5. – С. 195–203.

74. Осадчий, В.А. Острые гастродуоденальные эрозии у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью: клинко-эндоскопические особенности и значение нарушений микроциркуляции и функций желудка в их развитии / В.А. Осадчий, Т.Ю. Буканова, Н.И. Быкова. - Текст : непосредственный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – №3. – С. 28–33.

75. От начала к отдаленным результатам: сердечно-сосудистая хирургия в Кардиологическом центре / Р.С. Акчурин, А.А. Ширяев, М.Г. Лепилин [и др.]. - Текст : непосредственный // Кардиологический вестник. – 2019. – №2. – С. 8–13.

76. Оценка антибиотикочувствительности *Helicobacter pylori* у больных стабильной стенокардией с сопутствующей гастродуоденальной патологией / М.Н. Приходько, Л.О. Приходько, Е.П. Колеватых [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – № 151(3). – С. 34–40.

77. Павлов, О.Н. Инфекция *Helicobacter pylori* как фактор риска развития острого коронарного синдрома / О.Н. Павлов. - Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – №4. – С. 59–70.
78. Павлов, О.Н. Носительство *Helicobacter pylori* как скрытый системный фактор риска / О.Н. Павлов. - Текст : непосредственный // Мед. альманах. – 2011. – № 4. – С. 125–130.
79. Павлов, О.Н. Патогенез синтропии хеликобактериоза и ишемической болезни сердца / О.Н. Павлов. - Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – №3. – С. 54–61.
80. Павлов, О.Н. Результаты морфологического исследования слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у больных ИБС / О.Н. Павлов. - Текст : непосредственный // Практическая медицина. – 2011. – № 4 (52) – С. 156–162.
81. Павлов, О.Н. Связь инфекции *Helicobacter pylori* и системного воспаления у больных с нестабильным течением ишемической болезни сердца / О.Н. Павлов. - Текст : непосредственный // Практическая медицина. – 2012. – № 3 (58) – С. 49–52.
82. Пасечников, В.Д. Процессы клеточного обновления при *H. pylori* – ассоциированном хроническом атрофическом гастрите / В.Д. Пасечников, А.В. Балакеков, С.З. Чуков. - Текст : непосредственный // Клиническая и экспериментальная гастроэнтерология. – 2010. – № 2. – С. 8–12.
83. Патогенетическое лечение гастрита как основа профилактики рака желудка в странах – членах Содружества Независимых Государств (обзор литературы и резолюция научного симпозиума 27.01.2018, г Минск, Республика Беларусь) / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, Ю.В. Горгун [и др.]. - Текст : непосредственный // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – Т. 28, №4. – С. 7–14.
84. Первичная чувствительность к антибактериальным препаратам среди штаммов *Helicobacter pylori*, выделенных от пациентов с хроническими гастритами и гастродуоденитами / А.О. Поздеева, Л.Г. Морозова, О.К. Поздеев [и др.]. - Текст : непосредственный // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – № 2. Т. 7. – С. 44–48.

85. Первые результаты многоцентрового исследования «РАДИУС» (Ранняя диагностика рака желудка при диспепсии) / Л.Б. Лазебник, Е.А. Лялюкова, И.В. Долгалев [и др.]. - Текст : непосредственный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – 174 (5). – С. 8–20.
86. Пиманов, С.И. Оптимизированные эрадикационные протоколы: рекомендации американской коллегии гастроэнтерологов, Маастрихт V (Флорентийского и Торонтского консенсусов) / С.И. Пиманов, Е.В. Макаренко. - Текст : непосредственный // Медицинский совет. – 2017. – № 15. – С. 10–17.
87. Пиманов, С.И. Рекомендации Маастрихт V / Флорентийского консенсуса по лечению хеликобактерной инфекции / С.И. Пиманов, Е.В. Макаренко. - Текст : непосредственный // Consilium Medicum. – 2017. – № 8. – С. 8–27.
88. Поддубный, Б.К. Современные эндоскопические методики диагностики и лечения предопухоловой патологии и раннего рака желудка / Б.К. Поддубный, Ю.П. Кувшинов, С.В. Кашин. - Текст : непосредственный // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – Т. XII, № 3. – С. 52–56.
89. Показатели иммунного статуса в крови у больных атрофическим гастритом / А.А. Синяков, О.В. Смирнова, В.В. Цуканов [и др.]. - Текст : непосредственный // Клиническая и экспериментальная медицина. – 2016. – №1(11). – С. 29–31.
90. Практические шаги по профилактике рака желудка в Российской Федерации: алгоритм ведения пациентов с хроническим геликобактерным гастритом (Материалы и резолюция совета экспертов 9 декабря 2013 г.) / В.Т. Ивашкин, Т.Л. Лапина, А.А. Шептулин [и др.]. - Текст : непосредственный // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2014. – № 2(24). – С. 102–104.
91. Применение стандартной тройной терапии в лечении *H. pylori* инфекции у взрослых / Н.Н. Дехнич, Ю.А. Хохлова, И.В. Трушин [и др.]. - Текст : непосредственный // Consilium medicum. – 2019. – Т.21, №8. – С. 35–41.
92. Приходько, М.Н. Качественная эрадикационная антихеликобактерная терапия повышает эффективность лечения больных стабильной стенокардией / М.Н.

Приходько, Ж.Г. Симонова, Е.П. Колеватых // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – № 186(2). – С. 41–46.

93. Приходько, М.Н. Оценка состояния общей сонной и внутренней сонной артерий у больных стабильной стенокардией при сочетании с гастродуоденальной патологией / М.Н. Приходько, К.В. Андреев, Ж.Г. Симонова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – № 17(1). – С. 32–36.

94. Процессы апоптоза и пролиферации при патологии желудочно-кишечного тракта и печени / В.Т. Ивашкин, Т.Л. Лапина, О.Ю. Бондаренко [и др.]. - Текст : непосредственный // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – Т. 12, № 6. – С. 38–42.

95. Распространенность атрофического гастрита тела желудка у населения г. Красноярск старше 45 лет / В.В. Цуканов, О.В. Третьякова, О.С. Амельчугова [и др.]. - Текст : непосредственный // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – №4. – С. 27–31.

96. Резистентность *Helicobacter pylori* к антимикробным препаратам по результатам бактериологического тестирования / В.И. Симаненков, Н.В. Захарова, А.Б. Жебрун [и др.]. - Текст : непосредственный // Лечащий врач. – 2015. – № 4. – С. 91–96.

97. Российское кардиологическое общество. Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых. – М., 2020. – 136 с. [Электронный ресурс]. URL:[https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic\\_rek\\_AG\\_2020\\_unlocked.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rek_AG_2020_unlocked.pdf) (Дата обращения 22.12.2023).

98. Российское кардиологическое общество. Клинические рекомендации. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. – М., 2009. – 37 с. [Электронный ресурс]. URL: [https://scardio.ru/content/images/recommendation/rekomendacii\\_po\\_diagnostike\\_i\\_lecheniyu\\_stabilnoy\\_stenokardii.pdf](https://scardio.ru/content/images/recommendation/rekomendacii_po_diagnostike_i_lecheniyu_stabilnoy_stenokardii.pdf) (Дата обращения 22.12.2023).

99. Российское кардиологическое общество. Клинические рекомендации. Стабильная ишемическая болезнь сердца. – М., 2020. – 114 с. [Электронный ресурс]. URL:[https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic\\_rekom\\_IBS-unlocked.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_IBS-unlocked.pdf) (Дата обращения 22.12.2023).

100. Симонова, Ж.Г. Анализ клинической эффективности эрадикационной терапии у больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с патологией гастродуоденальной зоны / Ж.Г. Симонова, А.К. Мартусевич, Е.И. Тарловская. - Текст : непосредственный // Терапевтический архив. – 2017. – № 8. – С. 37–42.
101. Симонова, Ж.Г. Клинико-гемодинамическая характеристика эффективности эрадикационной терапии у больных с сочетанием ишемической болезни сердца и язвенной болезни / Ж.Г. Симонова, А.К. Мартусевич, Е.И. Тарловская. - Текст : непосредственный // Архив внутренней медицины. – 2014. – №5(19). – С. 71–75.
102. Симонова, Ж.Г. Хронический гастрит и пожилой возраст: есть ли проблема? / Ж.Г. Симонова, М.Н. Приходько, Е.М. Шульгина // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2020. – № 4. – С. 30–39.
103. Топчий, Т.Б. Изучение распространенности и особенностей течения основных типов хронического гастрита: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.Б. Топчий. – Москва, 2013. – 27 с.
104. Фадеевко, Г.Д. Инфекция *Helicobacter pylori*: итоги 20-летнего изучения ее патогенности / Г.Д. Фадеевко. - Текст : непосредственный // Вестник Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина. – 2004. – №7 (614). – С. 107–112.
105. Факторы риска развития деструктивных поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки и качество жизни у больных с острым коронарным синдромом / О.В. Мазурова, А.Н. Сапожников, В.А. Разин [и др.]. - Текст : непосредственный // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2015. – № 1. – С. 44–49.
106. Черняева, М.С. Целевые уровни артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца / М.С. Черняева, О.Д. Остроумова. - Текст : непосредственный // Артериальная Гипертензия. – 2020. – 26 (1). – С. 15–26.
107. Чумакова, Г.А. Эпикардальное жировое депо: морфология, диагностика, клиническое значение / Г.А. Чумакова, Н.Г. Веселовская, А.А. Козаренко. - Текст : непосредственный // Сердце. – 2011. – №10(3) – С. 143–147.

108. Циммерман, Я.С. Приверженность больных к соблюдению врачебных рекомендаций как действенный фактор повышения эффективности лечения / Я.С. Циммерман, Л.Г. Вологжанина. - Текст : непосредственный // Клиническая медицина. – 2015. – № 93(3). – С. 5–13.
109. Цитопротектор ребамипид в терапии воспалительных эрозивно-язвенных поражений желудочно–кишечного тракта / Э.П. Яковенко, Н.А. Агафонова, А.Н. Иванов [и др.]. - Текст : непосредственный // Терапевтический архив. – 2016. – (4). – С. 88 – 92.
110. Эволюция представлений о дефиниции, классификации, диагностике и лечении гастрита, ассоциированного с инфекцией *Helicobacter pylori* (по материалам Киотского консенсуса, 2015) / И.В. Маев, Д.Н. Андреев, А.А. Самсонов [и др.]. - Текст : непосредственный // Фарматека. – 2016. – № 6. – С. 24–33.
111. Эффективность коррекции основных модифицируемых факторов ИБС, приверженность к терапии больных, перенесших обострение ИБС / А.Ю. Ефанов, Д.Ф. Низамова, Е.Ф. Дороднева [и др.]. - Текст : непосредственный // Медицинская наука и образование Урала. – 2010. – № 3. – С. 15–17.
112. *Helicobacter pylori*: распространенность, диагностика, лечение / Л.Б. Лазебник, Ю.В. Васильев, П.Л. Щербаков [и др.]. - Текст : непосредственный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – №2. – С. 3–7.
113. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection / W.D. Chey, G.I. Leontiadis, C.W. Howden [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 112, № 2. – P. 212–239.
114. Altered gastric epithelial cell kinetics in *Helicobacter pylori*-associated intestinal metaplasia: Implications for gastric carcinogenesis / I.A. Scotiniotis, T. Rokkas, E.E. Furth [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2000. – Vol. 85. – P. 192–200.
115. Antimicrobial resistance incidence and risk factors among *Helicobacter pylori*-infected persons, United States / W.M. Duck, J. Sobel, J.M. Pruckler [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 10, № 6. – P. 1088–1094.

116. Association between *Helicobacter pylori* Seropositivity and the Coronary Artery Calcium Score in a Screening Population / M.J. Park, S.H. Choi, D. Kim [et al.] // *Gut Liver*. – 2011. – Vol. 5, № 3. – P. 321–327.
117. Association of *Helicobacter pylori* antibodies and severity of migraine attack / B. Ansari, K. Basiri, R. Meamar [et al.] // *Iran. J. Neurol*. – 2015. – Vol. 14, №3. – P. 125–129.
118. Association of Multiple Enrichment Criteria With Ischemic and Bleeding Risks Among COMPASS-Eligible Patients / A. Darmon, E. Sorbets, G. Ducrocq [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2019. – Vol. 73, № 25. – P. 3281–3291. doi: 10.1016/j.jacc.2019.04.046.
119. A 2016 panorama of *Helicobacter pylori* infection: key messages for clinicians / R. Pellicano, D.G. Ribaldone, S. Fagoonee [et al.] // *Panminerva Medica*. – 2016. – Vol. 58, № 4. – P. 304–317.
120. Bleeding risks with aspirin use for primary prevention in adults: a systematic review for the U.S. preventive services task force / E. P. Whitlock, B. U. Burda, S. B. Williams [et al.] // *Annals of internal medicine*. – 2016. – Vol. 164, № 12. – P. 826–835.
121. Bleeding Risk with Long-Term Low-Dose Aspirin: A Systematic Review of Observational Studies / L.A. Garcia Rodriguez, M. Martin-Perez, C.H. Hennekens [et al.] // *PLoS ONE*. – 2016. – Vol. 11, №8. – P. 1–20.
122. Boyanova, L. Prevalence of multidrug - resistant *Helicobacter pylori* in Bulgaria / L. Boyanova // *J. Med. Microbiol*. – 2009. – Vol. 58. – P. 930–935.
123. Braunwald, E. Biomarkers in heart failure / E. Braunwald // *New Engl. J. Med*. – 2008. – Vol. 358. – P. 2148–2159.
124. Buzás, G.M. Metabolic consequences of *Helicobacter pylori* infection and eradication / G.M. Buzás // *World J. Gastroenterol*. – 2014. – Vol. 20, №18. – P. 5226–5234. DOI:10.3748/wjg.v20.i18.5226
125. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real-world data demonstrate the importance of a long-term perspective / T. Jernberg, P. Hasvold, M. Henriksson [et al.] // *Eur. Heart J*. – 2015. – Vol. 36, № 19. – P. 1163–1170. doi: 10.1093/eurheartj/ehu505.

126. Chmiela, M. *Helicobacter pylori* vs coronary heart disease – searching for connections / M. Chmiela, A. Gajewski, K. Rudnicka // *World J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 7, № 4. – P. 187–203. doi: 10.4330/wjc.v7.i4.187
127. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994 / M.F. Dixon, R.M. Genta, J.H. Yardley [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.* – 1996. – Vol. 20, № 10. – P. 1161–1181.
128. Clinical and biochemical parameters related to cardiovascular disease after *Helicobacter pylori* eradication / R. Pellicano, E. Oliaro, S. Fagoonee [et al.] // *Int. Angiol.* – 2009. – Vol. 28, № 6. – P. 469–473.
129. Commentary: overcoming antibiotic resistance with *Helicobacter pylori* therapy – optimization is the way forward / F. Sierra, J.D. Forero, M. Rey [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2013. – Vol. 38, № 2. – P. 205–206.
130. Conventional videoendoscopy can identify *Helicobacter pylori* gastritis? / A. Gomes, T.L. Skare, M.A. Prestes [et al.] // *ABCD Arq. Bras. Cir. Dig.* – 2016. – Vol. 29, № 2. – P. 73–76.
131. Coradini, D. Epithelial cell polarity and tumorigenesis: new perspectives for cancer detection and treatment / D. Coradini, C. Casarsa, S. Oriana // *Acta Pharmacologica Sinica.* – 2011. – Vol. 32, № 5. – P. 552–564.
132. Coronary atherosclerotic burden in patients with infection by CagA-positive strains of *Helicobacter pylori* / G. Niccoli, F. Franceschi, N. Cosentino [et al.] // *Coron. Artery Dis.* – 2010. – Vol. 21, № 4. – P. 217–221.
133. Correa, P. Gastric cancer: overview / P. Correa // *Gastroenterol. Clin. North Am.* – 2013. – Vol. 42, № 2. – P. 211–217.
134. Correa, P. *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis / P. Correa // *Am. J. Surg. Pathol.* – 1995. – Vol. 19. – P. 37–43.
135. Coronary thrombosis and major bleeding after PCI with drug-eluting stents: risk scores from PARIS / U. Baber, R. Mehran, G. Giustino [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2016. – Vol. 67, №19. – P. 2224–2234. doi: 10.1016/j. jacc.2016.02.064.



136. Deanfield, J.E. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance / J.E. Deanfield, J.P. Halcox, T.J. Rabelink // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115, № 10. – P. 1285–1295.
137. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L) / M. Herdman, C. Gudex, A. Lloyd [et al.] // *Quality of Life Research*. – 2011. – Vol. 20, № 10. – P. 1727–1736.
138. Early life socioeconomic position and immune response to persistent infections among elderly Latinos / H.C. Meier, M.N. Haan, C.F. Mendes de Leon [et al.] // *Soc. Sci. Med.* – 2016. – Vol. 166. – P. 77–85.
139. Endothelial dysfunction and aging: an update / M.D. Herrera, C. Mingorance, R. Rodríguez-Rodríguez [et al.] // *Ageing Res. Rev.* – 2010. – Vol. 9, № 2. – P. 142–152.
140. Endothelial dysfunction: an early cardiovascular risk marker in asymptomatic obese individuals with prediabetes / A.K. Gupta, E. Ravussin, D.L. Johannsen [et al.] // *Br. J. med. med. res.* – 2012. – Vol. 2, № 3. – P. 413–423.
141. Eusebi, L.H. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection / L.H. Eusebi, R.M. Zagari, F. Bazzoli // *Helicobacter*. – 2014. – Vol. 19. – P. 1–5.
142. Evaluation of optimal gastric mucosal biopsy site and number for identification of *Helicobacter pylori*, gastric atrophy and intestinal metaplasia / M. Dursun, S. Yilmaz, V. Yukselen [et al.] // *Hepatogastroenterology*. – 2004. – Vol. 51, № 60. – P. 1732–1735.
143. Fenton, J.I. Adipokine regulation of colon cancer: adiponectin attenuates interleukin 6 – induced colon carcinoma cell proliferation via STAT – 3 / J.I. Fenton, J.M. Birmingham // *Mol. Carcinog.* – 2010. – Vol. 49, № 7. – P. 700–709.
144. First-line therapies for *Helicobacter pylori* eradication: a critical reappraisal of updated guidelines / V. De Francesco, A. Bellesia, L. Ridola [et al.] // *Ann. Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 30. – P. 373–379.
145. For the COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease / J.W. Eikelboom, S.J. Connolly, J. Bosh [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 377, №14. – P. 1319-1330. doi: 10.1056/NEJMoa1709118.

146. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis / J. Wang, L. Xu, R. Shi [et al.] // *Digestion*. – 2011. – Vol. 83. – P. 253–260.
147. Glasgow, E. Transforming growth factor- $\beta$  signaling and ubiquitinatinators in cancer / E. Glasgow, L. Mishra // *Endocrine-Related Cancer*. – 2007. – Vol. 1, № 15. – P. 59–72.
148. Graham, D.Y. Furazolidone in *Helicobacter pylori* therapy: misunderstood and often unfairly maligned drug told in a story of French bread / D.Y. Graham, H. Lu // *Saudi J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 18, № 1. – P. 7–11.
149. Graham, D.Y. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence / D.Y. Graham, Y.C. Lee, M.S. Wu // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2014. – Vol. 12. – P. 177–186.
150. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. / J. Knuuti, W. Wijns, A. Saraste [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2020. – Vol. 41, № 3. – P. 407-477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
151. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association / American Stroke Association // *Stroke*. – 2018. – Vol. 49, № 3. – P. 54.
152. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: web addenda. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio – Thoracic Surgery (EACTS) / S. Windecker, P. Kolh, F. Alfonso // *European Heart Journal*. – 2014. – Vol. 35. – P. 2541–2619.
153. Guidelines for percutaneous coronary interventions / S. Silber, P. Albertsson, F.F. Aviles [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 804–847.
154. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke and Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association / American Stroke Association // *Stroke*. 2014 – Vol. 45, №7. – P. 2160–2236.

155. *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae* and myocardial infarction / A.G. Fraser, R.K. Scragg, B. Cox [et al.] // *Intern. Med. J.* – 2003. – Vol. 33, № 7. – P. 267–272.
156. *Helicobacter pylori* and T Helper Cells: Mechanisms of Immune Escape and Tolerance / T. Larussa, I. Leone, E. Suraci [et al.] // *Journal of Immunology Research.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 1–10.
157. *Helicobacter pylori* eradication cannot reduce the risk of gastric cancer in patients with intestinal metaplasia and dysplasia: evidence from a meta-analysis / H.N. Chen, Z. Wang, X. Li [et al.] // *Gastric. Cancer.* – 2016. – Vol. 19, № 1. – P. 166–175.
158. *Helicobacter pylori* immune escape is mediated by dendritic cell-induced treg skewing and Th17 suppression in mice / J.Y. Kao, M. Zhang, M.J. Miller [et al.] // *Gastroenterology.* – 2010. – Vol. 138, № 3. – P. 1046–1054.
159. *Helicobacter pylori* infection accelerates human gastric mucosal cell proliferation / K. Murakami, T. Fujioka, R. Kodama [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 1997. – Vol. 32, № 2. – P. 184–188.
160. *Helicobacter pylori* infection and colorectal carcinoma: pathologic aspects / N. Kapetanakis, J. Kountouras, C. Zavos [et al.] // *J. Gastrointest. Oncol.* – 2012. – Vol. 3. – P. 377–379.
161. *Helicobacter pylori* infection might have a potential role in hepatocyte ballooning in nonalcoholic fatty liver disease / Y. Sumida, K. Kanemasa, S. Imai [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 50, №9. – P. 996–1004.
162. *Helicobacter pylori* infection is associated with worse severity of Parkinson's disease / A.H. Tan, S. Mahadeva, C. Marras [et al.] // *Parkinsonism Relat. Disord.* – 2015. – Vol. 21, №3. – P. 221–225.
163. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption / F. Mégraud, S. Coenen, A. Versporten [et al.] // *Gut.* – 2013. – Vol. 62, № 1. – P. 34–42.
164. *Helicobacter pylori* treatment results in Slovenia in the period 2013–2015 as a part of European Registry on *Helicobacter pylori* Management / B. Tepes, M. Kastelic, M.

- Vujasinovic [et al.] // *Radiol. Oncol.* – 2017. – Vol. 52, № 1. – P. 1–6. doi: 10.1515/raon-2017-0055
165. Hemodynamic, renal, and hormonal effects of adrenomedullin infusion in patients with congestive heart failure / N. Nagaya, T. Satoh, T. Nishikimi [et al.] // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101. – P. 498–503.
166. Herfs, M. Transforming growth factor upregulation reduces the density of Langerhans cells in Epithelial Metaplasia by affecting E-cadherin expression / M. Herfs, P. Hubert, N. Khold // *Am. J. Pathol.* – 2008. – Vol. 172. – P. 1391–1402.
167. Histologic intestinal metaplasia and endoscopic atrophy are predictors of gastric cancer development after *Helicobacter pylori* eradication / S. Shichijo, Y. Hirata, R. Niikura [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2016. – Vol. 84. – P. 618–624
168. Host factors influencing the eradication rate of *Helicobacter pylori* / I.V. Maev, D.N. Andreev, Yu.A. Kucheryavyi [et al.] // *World Applied Sci. J.* – 2014. – Vol. 30. – P. 134–140.
169. IL-6 in human cytomegalovirus secretome promotes angiogenesis and survival of endothelial cells through the stimulation of surviving / S. Botto, D.N. Streblov, V. De Filippis [et al.] // *Blood.* – 2011. – Vol. 117, № 1. – P. 352–361.
170. Infection by *Helicobacter pylori* and acute myocardial infarction. Do cytotoxic strains make a difference? / R. Pellicano, P.P. Parravicini, R. Bigi [et al.] // *New Microbiol.* – 2002. – Vol. 25, № 3. – P. 315–321.
171. Inhibition of T-cell proliferation by *Helicobacter pylori* gamma-glutamyl transpeptidase / C. Schmees, C. Prinz, T. Treptau [et al.] // *Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 132, № 5. – P. 1820–1833.
172. Interleukin-8 is associated with proliferation, migration, angiogenesis and chemosensitivity in vitro and in vivo in colon cancer cell line models / Y. Ning, P.C. Manegold, Y.K. Hong [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2011. – Vol. 128, № 9. – P. 2038–2049.
173. Intestinal Blood Flow in Patients with Chronic Heart Failure: A Link with Bacterial Growth, Gastrointestinal Symptoms, and Cachexia / A. Sandek, A. Swidsinski, W. Schroedl [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 64, № 11. – P. 1092–1102.

174. Identification of serum soluble ST2 receptor as a novel heart failure biomarker / E.O. Weinberg, M. Shimpo, S. Hurwitz [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 721–726.
175. Increased risk of atherosclerosis is confined to CagA-positive *Helicobacter pylori* strains: prospective results from the Bruneck study / M. Mayr, S. Kiechl, M.A. Mendall [et al.] // *Stroke*. – 2003. – Vol. 34, № 3. – P. 610–615.
176. Iodine prophylaxis – the protective factor against stomach cancer in iodine deficient areas / F. Gołkowski, Z. Szybiński, J. Rachtan [et al.] // *Eur. J. Nutr.* – 2007. – Vol. 46, № 5. – P. 251–256.
177. Japan Gast Study Group Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomized controlled trial / K. Fukase, M. Kato, S. Kikuchi [et al.] // *Lancet*. – 2008. – Vol. 372. – P. 392–397.
178. Kolluru, G.K. Endothelial dysfunction and diabetes: effects on angiogenesis, vascular remodeling, and wound healing / G.K. Kolluru, S.C. Bir, C.G. Kevil // *Int. J. Vasc. Med.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 918267.
179. Kowalski, M. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection in coronary artery disease: influence of *H. pylori* eradication on coronary artery lumen after percutaneous transluminal coronary angioplasty. The detection of *H. pylori* specific DNA in human coronary atherosclerotic plaque / M. Kowalski // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 52. – P. 3–31.
180. Kyburz, A. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases / A. Kyburz, A. Muller // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* – 2017. – Vol. 400. – P. 325 – 347.
181. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis / K. Sugano, J. Tack, E.J. Kuipers [et al.] // *Gut*. – 2015. – Vol. 64, № 9. – P. 1353–1367.
182. Long-term outcomes of patients with multivessel coronary artery disease presenting non-ST-segment elevation acute coronary syndromes / P. Desperak, M. Hawranek, P. Gasiór [et al.] // *Cardiol. J.* – 2019. – Vol. 26, № 2. – 157–168. doi: 10.5603/CJ.a2017.0110.

183. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture / Y.X. Yang, J.D. Lewis, S. Epstein [et al.] // *J.A.M.A.* – 2006. – Vol. 296. – P. 2947–2953.
184. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSO), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) / M. Dinis-Ribeiro, M. Areia, A.C. Vries [et al.] // *Endoscopy*. – 2012. – Vol. 44. – P. 74–94.
185. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/ Florence consensus report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O’Morain [et al.] // *Gut*. – 2017. – Vol. 66, № 1. – P. 6–30.
186. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI / Florence consensus report / P. Malfertheiner, F. Mégraud, T. Rokkas [et al.] // *Gut*. – 2022. – Vol. 71. – P. 1724–1762.
187. Miki, K. Gastric cancer screening by combined assay for serum anti*Helicobacter pylori* IgG antibody and serum pepsinogen levels — “ABC method” / K. Miki // *Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.* – 2011. – Vol. 87, № 7. – P. 405–414.
188. Miki, K. Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method / K. Miki // *Gastric. Cancer*. – 2006. – Vol. 9, № 4. – P. 245–253.
189. Monitoring of antibiotic resistance rates of *Helicobacter pylori* in Austrian children, 2002 – 2009 / J. Prechtel, A. Deutschmann, T. Savic [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2012. – Vol. 31, № 3. – P. 312–324.
190. Morgan, D.R. *Helicobacter pylori* infection. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management / D.R. Morgan, S.E. Crowe. – Philadelphia. – 2015. – P. 856–884.
191. Morphological and Cellular Features of Innate Immune Reaction in *Helicobacter pylori* Gastritis: A Brief Review / A. Ieni, V. Barresi, L. Rigoli [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2016. – Vol. 17, № 1. – P. 1–7.
192. Moyat, M. Immune responses to *Helicobacter pylori* infection / M. Moyat, D. Velin // *World J. Gastroenterol.* – 2014 – Vol.20, № 19. – P. 5583–5593.

193. Occurrence and risk factors for autoimmune thyroid disease in patients with atrophic body gastritis / E. Lahner, M. Centanni, G. Agnello [et al.] // *Am. J. Med.* – 2008. – Vol. 121. – P. 136–141.
194. OLGA staging for gastritis: a tutorial / M. Rugge, P. Correa, F. Di Mario [et al.] // *Dig. Liv. Dis.* – 2008. – Vol. 40, № 8. – P. 650–658.
195. OLGA gastritis staging in young adults and country-specific gastric cancer risk / M. Rugge, J.G. Kim, V. Mahachai, [et al.] // *Int. J. Surg. Pathol.* – 2008. – Vol. 16, № 2. – P. 150–154.
196. On behalf of the COMPASS investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial / S.J. Connolly, J.W. Eikelboom, J. Bosch [et al.] // *Lancet.* – 2018. – Vol. 391. – P. 205–218. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32458-3.
197. On behalf of the COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, doubleblind, placebo-controlled trial / S.S. Anand, J. Bosch, J.W. Eikelboom [et al.] // *Lancet.* – 2018. – Vol. 391. – P. 219–229. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32409-1.
198. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherotrombosis / P. Steg, D. Bhatt, P. Wilson [et al.] // *JAMA.* – 2007. – Vol. 297, № 11. – P. 1197–2206. doi: 10.1001/jama.297.11.1197.
199. Operative link for gastritis assessment vs operative link on intestinal metaplasia assessment / M. Rugge, M. Fassan, M. Pizzi [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 17, № 41. – P. 4596–4601.
200. Osaka Acute Coronary Insufficiency Study (OACIS) Group. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and its link to coronary risk factors in Japanese patients with acute myocardial infarction / K. Kinjo, H. Sato, I. Shiotani [et al.] // *Circ. J.* – 2002. – Vol. 66, № 9. – P. 805–810.
201. Otto, C.M. Heartbeat: The gut microbiota and heart failure / C.M. Otto, K. Rahimi // *Heart.* – 2016. – Vol. 102, № 11. – P. 81–812.

202. Pasceri, V. Association of virulent *Helicobacter pylori* strains with ischemic heart disease / V. Pasceri, G. Cammarota, G. Patti // *Circulation*. – 1998. – Vol. 97, № 17. – P. 1675–1679.
203. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension / A. Ganau, R.B. Devereux, M.J. Roman [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1992. – Vol. 19, №1. – P. 1550–1558.
204. Portulano, C. The Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter (NIS): mechanism and medical impact / C. Portulano, M. Paroder-Belenitsky, N. Carrasco // *Endocr. Rev.* – 2014. – Vol. 35. – P. 106–149.
205. Pre-operative anxiety in patients undergoing coronary artery bypassgraft surgery – A cross-sectional study / C. Ramesh, B.S. Nayaka, V.B. Paib [et al.] // *International Journal of Africa Nursing Sciences*. – 2017. – Vol. 7. – P. 31–36.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijans.2017.06.003>
206. Pre-surgical depression and anxiety and recovery following coronary artery bypass graft surgery / L. Poole, A. Ronaldson, T. Kidd [et al.] // *Journal of Behavioral Medicine*. – 2017. – Vol. 40, № 2. – P. 249–258. <https://doi.org/10.1007/s10865-016-9775-1>
207. Primary clarithromycin resistance to *Helicobacter pylori* and therapy failure in children: the experience in West Virginia / Y. Elitsur, Z. Lawrence, H. Russmann [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 2006. – Vol. 42. – P. 327–328.
208. Progression from Chronic Atrophic Gastritis to Gastric Cancer; Tangle, Toggle, Tackle with Korea Red Ginseng / Y.J. Kim, J.W. Chung, S.J. Lee [et al.] // *J. Clin. Biochem. Nutr.* – 2010. – Vol. 46, №3. – P. 195–204.
209. Prospective multicentre study on antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains obtained from children living in Europe / S. Koletzko, F. Richy, P. Bontems [et al.] // *Gut*. – 2006. – Vol. 55. – P. 1711–1716.
210. Rationale, Design and Baseline Characteristics of Participants in the Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) Trial / J. Bosch, J.W. Eikelboom, S.J. Connolly [et al.] // *Can. J. Cardiol.* – 2017. – Vol. 33, №8. – P. 1027–1035. doi: 10.1016/j.cjca.2017.06.001.



211. Recio-Mayoral, A. Endothelial dysfunction, inflammation and atherosclerosis in chronic kidney disease – a cross-sectional study of predialysis, dialysis and kidney-transplantation patients / A. Recio-Mayoral, D. Banerjee, C. Streater // *Atherosclerosis*. – 2011. – Vol. 2. – P. 446–451.
212. Relationship of halitosis with gastric *Helicobacter pylori* infection / F. Hajifattahi, M. Hesari, H. Zojaji [et al.] // *J. Dentistry*, Tehran University of Medical Sciences. – 2018. – Vol. – 12, №3. – P. 200–205.
213. Review article: the prevalence of *Helicobacter pylori* and the incidence of gastric cancer across Europe / S.E. Roberts, S. Morrison-Rees, D.G. Samuel [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2016. – Vol. 43, № 3. – P. 334–345.
214. Risk factors for upper gastrointestinal bleeding in coronary artery disease patients receiving both aspirin and clopidogrel / K.W. Huang, J.C. Luo, H.B. Leu [et al.] // *J. Chin. Med. Assoc.* – 2013. – Vol. 76, №1. – P. 9–14.
215. Safavi, M. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: Current and future insights / M. Safavi, R. Sabourian, A. Foroumadi // *World J. Clin. Cases*. – 2016. – Vol. 4, № 1. – P. 5–19.
216. Serologic evidence for fecal-oral transmission of *Helicobacter pylori* / D. Bui, H.E. Brown, R.B. Harris [et al.] // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2016. – Vol. 94, № 1. – P. 82–88.
217. Serum concentrations of *Helicobacter pylori* IgG and the virulence factor CagA in patients with ischemic heart disease / A. Jafarzadeh, A. Esmaeeli-Nadimi, M. Nemati [et al.] // *East Mediterr. Health. J.* – 2010. – Vol. 16, № 10. – P. 1039–1044.
218. Seven-day genotypic resistance-guided triple *Helicobacter pylori* eradication therapy can be highly effective / V. Papastergiou, N. Mathou, S. Licousi [et al.]. // *Ann. Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 31, № 1. – P. 1–7.  
<https://dx.DOI.org/10.20524/aog.2017.0219>
219. SF – 36 Health Survey. Manual and Interpretation Guide / J.E. Ware, K.K. Snow, M. Kosinski [et al.]. – Lincoln, RI : Quality Metric Incorporated, 2000 – 150 p.
220. Shiotami Akiko Gastric Cancer. With Special Focus on Studies from Japan. Editor – Akiko Shiotami. Springer. 2017. – P. 31–63.

221. Sipponen, P. Gastric cancer risk in chronic atrophic gastritis: statistical calculations of cross-sectional data / P. Sipponen, M. Kekki, J. Haapakoski // *Int. J. Cancer.* – 1985. – Vol. 35. – P. 173–177.
222. Smith, H.J. A comparison of four quality of life instruments in cardiac patients: SF-36, QLI, QLMI, and SEIQoL / H.J. Smith, R. Taylor // *Heart.* – 2000. – Vol. 84. – P. 390–394.
223. Sperm parameters and semen levels of inflammatory cytokines in *Helicobacter pylori*-infected men / E. Moretti, N. Figura, M.S. Campagna [et al.] // *Urology.* – 2015. – Vol. 86, № 1. – P. 41–46.
224. Suzuki, H. *Helicobacter pylori* infection in functional dyspepsia / H. Suzuki, P. Moayyedi // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2013. – Vol. 10, № 3. – P. 168–174.
225. Tang, W.H. Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease / W.H. Tang, T. Kitai, S.L. Hazen // *Circ. Res.* – 2017. – Vol. 120, №7. – P. 1183–1196.
226. Tedgui, A. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways / A. Tedgui, Z. Mallat // *Physiol. Rev.* – 2006. – Vol. 86, № 2. – P. 515–581.
227. Ten-year prospective follow-up study on the relationship between *Helicobacter pylori* infection and progression of atrophic gastritis, particularly assessed by endoscopic findings / N. Sakaki, H. Kozawa, N. Egawa [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2002. – Vol. 16, № 2. – P. 198–203.
228. The Human Gut Microbiome as a Transporter of Antibiotic Resistance Genes between Continents / J. Bengtsson-Palme, M. Angelin, M. Huss [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2015. – Vol. 59, №10. – P. 6551–6560.
229. The all-age prevalence of *Helicobacter pylori* infection and potential transmission routes. a population-based study / R.K. Breckan, E.J. Paulssen, A.M. Asfeldt [et al.] // *Helicobacter.* – 2016. – Vol. 21, № 6. – P. 586–595.
230. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis / L.G. Capelle, A.C. De Vries, J. Haringsma [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2010. – Vol. 71, № 7. – P. 1150–1158.

231. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (First of two parts) / V. Fuster, L. Badimon, J.J. Badimon [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1992. – Vol. 326. – P. 242–250.
232. The benefit of mass eradication of *Helicobacter pylori* infection: a community-based study of gastric cancer prevention / Y.C. Lee, T.H. Chen, H.M. Chiu [et al.] // *Gut.* – 2013. – Vol. 62, № 5. – P. 676–682.
233. Topol, E.J. *Textbook of interventional cardiology* / E.J. Topol. – Philadelphia: Elsevier, 2015. – 1104 p.
234. *Treatment of Helicobacter pylori infection 2013* / A. O'Connor, J. Molina-Infante, J.P. Gisbert [et al.] // *Helicobacter.* – 2013. – Vol. 18, № 1. – P. 58–65.
235. Updated review (2006) on *Helicobacter pylori* as a potential target for the therapy of ischemic heart disease / R. Pellicano, S. Peyre, M. Astegiano [et al.] // *Panminerva Med.* – 2006. – Vol. 48, № 4. – P. 241–246.
236. Vijayvergiya, R. Role of *Helicobacter pylori* infection in pathogenesis of atherosclerosis / R. Vijayvergiya, R. Vadivelu // *World J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 7, №3. – P. 134–143.
237. Why does Japan have a high incidence of gastric cancer? Comparison of gastritis between UK and Japanese patients / G.M. Naylor, T. Gotoda, M. Dixon [et al.] // *Gut.* – 2006. – Vol. 55, № 11. – P. 1545–1552.
238. Wu, J.Y. Evidence-based recommendations for successful *Helicobacter pylori* treatment / J.Y. Wu, J.M. Liou, D.Y. Graham // *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2014. – Vol. 8, № 1. – P. 21–28.
239. Xia, H.H. Apoptosis in gastric epithelium induced by *Helicobacter pylori* infection: Implications in gastric carcinogenesis / H.H. Xia, N.J. Talley // *Am. J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 96. – P. 16–26.
240. Yoshida, T. Cancer development based on chronic active gastritis and resulting gastric atrophy as assessed by serum levels of pepsinogen and *Helicobacter pylori* antibody titer / T. Yoshida // *Int. J. Cancer.* – 2014. – Vol. 134, № 6. – P. 1445–1457.

241. Yusuf, S.W. Effect of *Helicobacter pylori* infection on fibrinogen level in elderly patients with ischemic heart disease / S.W. Yusuf, R.M. Mishra // *Acta Cardiol.* – 2002. – Vol. 57, № 5. – P. 317–322.

**Приложения**  
**Приложение 1**

**Опросник для пациентов с хронической ишемической болезнью сердца в сочетании с заволеваниями верхних отделов ЖКТ**

Вопрос	Да	Нет	Детализация
Возраст			x
Пол			x
Вес ( кг)			x
Рост (см)			x
Курение, в том числе в анамнезе (да, нет, если да, то указать конкретно стаж курения и количество выкуренных сигарет в сутки )	x	x	x
Употребление алкоголя (да, нет, если да, то конкретно указать как часто – 1 раз в неделю или чаще, 1 раз в месяц или реже, чем 1 раз в месяц)	x	x	x
Нарушение режима питания (да, нет)	x	x	
Прием ацетилсалициловой кислоты в качестве антиагреганта (профилактика инфаркта и инсульта) (да, нет, если да, то конкретно каждый день или бывают пропуски приема препарата)	x	x	x
Прием «обезболивающих» препаратов (например, при болях в суставах или головных болях) (да, нет, если да, то конкретно указать как часто – 1 раз в неделю или чаще, 1 раз в месяц или реже, чем 1 раз в месяц)	x	x	x
Прием ингибиторов протонной помпы (например, препарат для «защиты» желудка) (да, нет, если да, то конкретно указать как часто – каждый день, 1 раз в неделю или чаще, 1 раз в месяц или реже, чем 1 раз в месяц)	x	x	x
Инфицированность <i>H. pylori</i> (да, нет, не знаю)	x	x	x
Повышение уровня липопротеидов низкой плотности («плохой» холестерин) крови выше 1,4 ммоль/л (да, нет)	x	x	

Повышение уровня артериального давления (АД) выше 140/90 мм рт. ст. (да, нет)	х	х	
Наличие гипертонической болезни сердца (да, нет, если да, то указать конкретно с какого года установлена)	х	х	х
Повышение уровня глюкозы крови более 6,1 ммоль/л (да, нет)	х	х	
Наличие сахарного диабета (СД) I или II типа, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) (да, нет, если да, то указать конкретно какого типа СД, НТГ и с какого года установлен)	х	х	х
Наличие ишемической болезни сердца (ИБС) (да, нет, если да, то указать конкретно с какого года установлена)	х	х	х
Перенесенный инфаркт миокарда (да, нет, если да, то указать конкретно в каком году установлен)	х	х	х
Перенесенный инсульт (да, нет, если да, то указать конкретно в каком году установлен)	х	х	х
Наличие в анамнезе заболеваний желудочно-кишечного тракта (да, нет, если да, то указать конкретно и с какого года установлено)	х	х	х
Наследственность по раку желудка, язвенной болезни, хроническому гастриту (да, нет, если да, то указать конкретно – кто из родственников и какой диагноз)	х	х	х
Наличие наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) (да, нет, если да, то указать конкретно кто из родственников и какой диагноз)	х	х	х
Физическая активность, уровень (низкий, умеренный, высокий (занятия профессиональным спортом)) (указать конкретно)			
Ожирение (да, нет)	х	х	
Психосоциальные факторы (стресс, тревога, депрессия, плаксивость) (да, нет)	х	х	