

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

**Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису**

Черней Надія Ярославівна

УДК 616.342-002.44-018.74-08-035

**ДИСЕРТАЦІЯ
ОБГРУНТУВАННЯ КОРЕКЦІЇ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ В
ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ВИРАЗКОВУ ХВОРОБУ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ
КИШКИ**

22. Охорона здоров'я

228. Педіатрія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,

Результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Н.Я. Черней

Науковий керівник: Сорокман Таміла Василівна, доктор медичних наук,
професор

Чернівці - 2021

АНОТАЦІЯ

Черней Н.Я. Обґрунтування корекції ендотеліальної дисфункції в дітей, хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 – Педіатрія. – Буковинський державний медичний університет МОЗ України, Чернівці, 2021.

Метою роботи було підвищити ефективність прогнозування перебігу та лікування виразкової хвороби дванадцятипалої кишки в дітей шляхом оптимізації діагностики та розробки патогенетичної комплексної терапії.

Для досягнення мети роботи і вирішення поставлених завдань комплексно обстежено 179 дітей. Створено три групи спостереження: основна група (83 особи) – діти, хворі на виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки (ВХ), I група порівняння (I ГП) (46 осіб) – діти з ерозивними захворюваннями гастродуоденальної ділянки (ЕЗ) та II група порівняння (II ГП) (50 осіб) – практично здорові діти.

Середній вік дітей, хворих на ВХ, становив $15,2 \pm 0,2$ роки, осіб із ЕЗ – $15,0 \pm 0,3$ роки та практично здорових дітей – $13,9 \pm 0,2$ роки ($p > 0,05$). Серед осіб всіх груп порівняння переважали діти 13-17 років, з більшою часткою хлопців у групах дітей із ВХ та ЕЗ.

У дітей основної групи переважала ВХ із тривалістю від 1-го до 3-х років (39,8%). У групі дітей, які страждають ЕЗ, частіше реєструвалася тривалість хвороби до 1-го року (47,8%). У 66,3% дітей із ВХ та у 71,7% дітей із ЕЗ встановлено наявність несприятливого сімейного клімату та/або психотравмуючої ситуації, яка передувала виникненню захворювання.

У пацієнтів із ВХ у 2,5 рази частіше матері під час вагітності навчалися у вищих або середніх начальних закладах ($38,6 \pm 3,3$ % проти $15,2 \pm 1,7$ % , $p \leq 0,01$). Крім того, жінки, чий діти в подальшому мали виразкові чи ерозивні ушкодження слизової оболонки (СО), у 3 рази частіше хворіли під час

вагітності на різноманітні респіраторні інфекції, мали гестози I або II половини вагітності, загрозу викидня, гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС.

Обтяжений сімейний анамнез по захворюваннях шлунково-кишкового тракту (ШКТ) встановлено у 53,0% дітей із ВХ, у 47,8% дітей із ЕЗ та у 26,0% дітей із групи практично здорових.

Більшість хворих на ВХ дітей (59%) на першому році життя знаходилися на штучному вигодовуванні. Частота деструктивних захворювань гастродуоденальної ділянки (ГДД) вірогідно корелювала з нерегулярним режимом харчування обстежених дітей ($r=0,31$, $p<0,05$).

Больовий синдром траплявся у 85,5% дітей основної групи, у решти - безбольовий варіант перебігу ВХ. Виражений больовий синдром в обстежених дітей вірогідно корелював із гіперацидними станами ($r=0,35$, $p<0,05$) та частіше проявлявся в гострій фазі захворювання ($7,31 \pm 0,08$ бали), поступово зменшував свою інтенсивність до $3,45 \pm 0,03$ бали, натомість наростали прояви диспепсичного та астено-вегетативного синдромів ($5,35 \pm 0,07$ та $6,41 \pm 0,09$ бали). У дітей із *H. pylori*-асоційованою ВХ частіше реєстрували інтоксикаційний синдром (75,9%).

У 88,0% дітей із ВХ дефект локалізувався на СО дванадцятипалої кишки (ДПК): найчастіше уражалась цибулина (61,4%) по передній стінці (47,0%); у 7,2% – СО шлунка та у 4,8% дітей спостерігалася поєднана локалізація ураження. У 69,9% дітей, хворих на ВХ, діагностовано виразкові дефекти малого розміру. Порушення моторної функції шлунка встановлено у 39,8% дітей із ВХ, частіше діагностувався дуоденогастральний рефлюкс (30,4%).

У половини (50,6%) обстежених дітей виявлена насичена гіперемія слизової оболонки, у 78,2% II-III ступінь активності запалення, ерозії з локалізацією в антрумі та цибулині ДПК – у 43,5%. У 72,3% хворих на ВХ виявлено гіперацидність, у 19,3% - нормаацидність та у 8,4% - гіпоацидність.

Helicobacter pylori (*H. pylori*) діагностовано у 75,9% дітей із ВХ, у 66,3% із них виявлено антиген *CagA H. pylori*. Гіперацидність вірогідно частіше реєстрували в дітей із *CagA* (+) штамом *H.pylori* (основна група - 81,8 % осіб та II ГП 58,3 % осіб, $p_{\phi}<0,05$). Нормаацидні стани частіше діагностували в дітей II

ГП із *CagA* (-) штамом *H.pylori*, ніж у дітей основної групи (28,2 % та 55,6 % осіб $p_{\phi}<0,05$) із найвищою частотою в дітей із нетоксичними штамми *H.pylori* ($p_{\phi}<0,05$).

Проведені дослідження встановили односпрямовані зміни сумарного вмісту монооксиду нітрогену (NO) в біологічних субстратах дітей, хворих на деструктивні захворювання ГДД. Зокрема, сумарний вміст NO у слині дітей із ВХ становив $(40,93\pm 1,93)$ мкмоль/л (нітриди – $(26,43\pm 1,93)$ мкмоль/л, нітрати – $(29,72\pm 1,74)$ мкмоль/л) та був у 1,36 рази нижчим щодо референтних показників $(55,97\pm 2,08)$ мкмоль/л, $p<0,05$. Сумарний рівень NO у плазмі крові дітей, хворих на ВХ, становив $(25,54\pm 1,94)$ мкмоль/л ((нітриди – $(8,62\pm 0,66)$ мкмоль/л, нітрати – $(16,97\pm 1,29)$ мкмоль/л)), що у 1,59 рази нижче ніж у групі практично здорових дітей та у 1,17 рази у групі дітей із ЕЗ (сумарний рівень NO у плазмі крові становив $(29,9\pm 2,5)$ мкмоль/л (нітриди – $(10,8\pm 1,3)$ мкмоль/л, нітрати – $(19,1\pm 1,3)$ мкмоль/л)) ($p<0,05$).

Сумарний рівень NO у біоптатах СО дітей, хворих на ВХ, становив $(22,52\pm 1,67)$ мкмоль/л (нітриди – $(7,61\pm 0,69)$ мкмоль/л, нітрати – $(15,88\pm 1,22)$ мкмоль/л), що у 1,62 рази нижче ніж у дітей II ГП. У дітей I ГП сумарний рівень NO у біоптатах СО становив $(29,95\pm 2,58)$ мкмоль/л (нітриди – $(10,81\pm 1,31)$ мкмоль/л, нітрати – $(19,16\pm 1,32)$ мкмоль/л), що у 1,22 рази нижче ніж у дітей II ГП. ВХ вірогідно корелювала з низьким рівнем сумарного NO ($r=0,90$, $p<0,05$), більше за рахунок нітритів ($r=0,91$, $p<0,05$). Достовірної гендерної та вікової залежності рівня NO у плазмі крові дітей груп спостереження, а також різниці між рівнем NO у плазмі крові та топографією виразкового дефекту не встановлено ($p>0,05$). Виявлено зворотній зв'язок між рівнем NO та розміром виразки ($r=-0,38$, $p<0,05$), тривалістю виразкового дефекту ($r=-0,45$, $p<0,05$), гіперацидністю ($r=-0,70$, $p<0,05$), наявністю *H. pylori* ($r=-0,70$, $p<0,05$), тяжкістю перебігу ($r=0,89$, $p<0,01$), а також із больовим синдромом ($r=0,71$, $p<0,05$), ступенем засівання *H. pylori* ($r=0,85$, $p=0,002$),

Рівень ендотеліну-1 (Et-1) у біологічних субстратах дітей основної групи вірогідно вищий за референтні показники та характеризується одновекторністю. У слині дітей основної групи рівень Et-1 становив $(0,93\pm 0,03)$

пмоль/л та був у 4,4 рази вищим щодо показників у здорових дітей, $p < 0,05$. У дітей із ЕЗ рівень Et-1 у слині становив $(0,74 \pm 0,03)$ пмоль/л, що у 3,5 рази вище показників у здорових дітей. Вміст Et-1 у плазмі крові дітей, хворих на ВХ, становив $(1,35 \pm 0,06)$ пмоль/л, що у 2,1 рази вище ніж у дітей II ГП. У дітей із ЕЗ рівень Et-1 у плазмі крові становив $(1,15 \pm 0,06)$ пмоль/л, що у 1,8 рази вище ніж у дітей II ГП. У біоптатах СО дітей, хворих на ВХ, показник Et-1 був найвищий і становив $(2,24 \pm 0,11)$ пмоль/л, що у 3,4 рази вище ніж у дітей II ГП. У дітей I ГП рівень Et-1 у біоптатах СО становив $(1,45 \pm 0,08)$ пмоль/л, що у 2,2 рази вище ніж у дітей II ГП.

Отримані результати свідчать про прямий еквівалентний вміст NO та Et-1 слині, плазмі крові та біоптатах СО і дають підставу використовувати визначення концентрації цих біологічно активних речовин у слині дітей, хворих на ВХ та ЕЗ ГДД, як скринінговий неінвазивний метод дослідження. Таке припущення підтверджується сильними прямими кореляційними зв'язками між рівнями NO та Et-1 у плазмі слині, крові та біоптаті СО обстежених дітей ($r=0,86$, $p > 0,01$; $r=0,91$, $p > 0,01$; $r=0,92$, $p > 0,01$ та $r=0,77$, $p > 0,05$; $r=0,83$, $p > 0,01$; $r=0,89$, $p > 0,01$ відповідно).

Дослідження показників регіонарного кровотоку виявили достовірні відмінності у дітей основної групи: зниження швидкості регіонарного кровотоку (ШРК, $(7,3 \pm 0,5)$ см/с) та зменшення діаметра черевного стовбура (ДЧС, $(0,72 \pm 0,03)$ см) щодо показників у дітей I ГП ((ШРК – $(9,9 \pm 0,9)$ см/с, ДЧС – $(0,89 \pm 0,04)$ см, ($p < 0,05$)) та у дітей II ГП ((ШРК – $(14,5 \pm 0,7)$ см/с, ДЧС – $(1,01 \pm 0,09)$ см), ($p < 0,05$)). Встановлено прямі вірогідні кореляційні зв'язки між ШРК і ДЧС та ВХ ($r=0,93$ та $r=0,69$ відповідно ($p < 0,05$)).

При аналізі рівня Et-1 у біологічних рідинах і показників гемодинаміки залежно від віку та статі обстежених дітей вірогідної різниці не виявлено ($p > 0,05$).

Рівень Et-1 у біологічних рідинах вірогідно вищий у дітей, які хворіють на ВХ та ЕЗ більше 3-ох років ($r=0,43$, $r=0,49$ та $r=0,49$ відповідно, $p < 0,05$). Виявлено наявність зворотнього кореляційного зв'язку між тривалим виразковим анамнезом та ШРК і ДЧС ($r=-0,44$ та $r=-0,55$ відповідно, $p < 0,05$).

При аналізі отриманих результатів не встановлено вірогідних відмінностей між рівнем Et-1 у біологічних рідинах, ШРК і ДЧС та локалізацією виразки ($p > 0,05$).

Встановлено, залежність розміру виразкового дефекту та вмістом Et-1 в плазмі крові, слині та біоптатах СО ($r = 0,78$, $r = 0,82$ та $r = 0,81$, $p < 0,05$), а також зворотній зв'язок між ШРК, ДЧС та розміром виразкового дефекту ($r = -0,80$ та $r = -0,62$ відповідно, $p < 0,05$). Рівень Et-1 у біологічних рідинах вірогідно вищий у дітей основної групи з поєднанням гастроєзофагеального та дуоденогастрального рефлюксів, також в осіб цієї підгрупи виявлено вірогідно нижчі показники гемодинаміки ($p < 0,05$). Рівень Et-1 в біологічних рідинах вірогідно вищий при гіперацидних станах у дітей основної групи та в осіб І ГП ($p < 0,05$). Також, встановлено, що за гіперацидних станів реєструється зниження показників гемодинаміки ($p < 0,05$).

H. pylori індукує запальний процес і ушкодження вивільненням токсинів, які стимулюють запальні клітини та ушкодження ними епітелію СО. Виявлено зворотній зв'язок між рівнем NO в дітей основної групи та наявністю *H. pylori* ($r = -0,70$, $p < 0,05$). При низькому ступені засівання *H. pylori* рівень NO у плазмі крові дітей був у 1,6 рази вищим ніж при високому ступені засівання та у 1,2 рази за середній рівень NO при *H. pylori*-позитивній ВХ ((відповідно $15,06 \pm 1,1$) мкмоль/л та $(9,22 \pm 1,3)$ мкмоль/л, $p < 0,05$). Зафіксовано достовірно вищі значення рівня Et-1 у біологічних рідинах у хворих дітей на *H. pylori*-асоційовану ВХ (слині $r = 0,73$, плазмі крові $r = 0,85$ та біоптаті СО $r = 0,87$ ($p < 0,05$)) та вірогідно нижчі значення ШРК та ДЧС у цій підгрупі дітей ($r = -0,68$ та $r = -0,65$ ($p < 0,05$)).

Найбільш етіологічно визначальними факторами ризику розвитку ВХ у дітей за розрахунками епідеміологічних показників є наявність обтяженої спадковості по ВХ, відношення шансів (ВШ) = 5,16 [2,19 - 11,34] та інфекція *H. pylori*, ВШ = 4,88 [1,17-10,52]. За наявності у дитини визначальних модифікаційних факторів (перинатальні чинники ВШ 2,81 [1,03-5,95], режим харчування ВШ 3,21 [0,15-10,28], штучне вигодовування на 1-му році життя ВШ 2,71 [0,19-11,27], стрес ВШ 3,35 [1,12-13,23], наявність *H. pylori* ВШ 4,45

[0,18-11,52]), ризик розвитку ВХ зростає у 3,49 ([95 % ДІ 0,47 - 11,25], $\chi^2=12,96$, $p=0,0019$) рази, немодифікаційних факторів (стать ВШ 2,89 [1,19-5,97], обтяжена спадковість ВШ 4,87 [2,31-11,76] - у 3,65 ([95 % ДІ 0,92 - 12,99], $\chi^2=12,67$, $p=0,0031$) рази. При поєднаному впливі обох груп предикторів ризик розвитку ВХ зростає у 3,87 ([95 % ДІ 0,55 - 19,04], $\chi^2=13,39$, $p=0,0011$) рази.

До прогностичних критеріїв тяжкості перебігу варто віднести обтяжений спадковий анамнез (BP=2,81), рівень ендотеліну-1 (BP=3,89) та монооксиду нітрогену (BP=3,47), CagA штам *H. pylori* (BP=3,45), розмір виразки > 5 мм (BP=3,16), ступінь запалення (BP=4,11), гіперацидність (BP=3,33), вираженість клініки (BP=3,44), дуоденогастральний рефлюкс (BP=2,97)), а розвитку рецидивів - рівень ендотеліну-1 (BP=2,33) та монооксиду нітрогену (BP=1,88) після лікування, CagA штам *H. pylori* (BP=4,67), режим харчування (BP=2,55), постерадикаційний синдром (BP=2,44), гіперацидність (BP=2,59), стрес (BP=2,43).

Враховуючи отримані результати багатофакторного та епідеміологічного аналізу предикторів ВХ у дитячому віці нами було розроблено диференційний діагностично-прогностичний алгоритм, спрямований на попередження виникнення захворювання та зменшення частоти розвитку рецидивів, який включає анамнестично-клінічні дані, скринінг слини, за результатами якого при рівні NO <28 мкмоль/л за нітритами та Et-1 >0,25 пмоль/л проводити визначення рівня NO (норма >18 мкмоль/л за нітритами) і Et-1 (норма <0,70 пмоль/л) у плазмі крові та біоптатах слизової оболонки (норма >14 мкмоль/л та <0,65 пмоль/л) та проводити дослідження швидкості регіонарного кровотоку (норма >14 см/с) та діаметра черевного стовбура (норма >1,0 см). При рівні в плазмі крові NO <8 мкмоль/л та Et-1 >1,7 пмоль/л, ШРК <7 см/с і ДЧС <0,60 см прогнозується тяжкий та рецидивуючий перебіг виразкової хвороби.

Показники ендотеліальної дисфункції вірогідно змінювалися після ерадикації *H. pylori*, однак не досягали рівня відповідних значень у здорових дітей, що вказує на необхідність застосування патогенетичного лікування з включенням у схему лікування донаторів NO та капіляротропних препаратів для відновлення функціонального стану ендотелію.

Залежно від схеми лікування діти основної групи були розподілені на 3 підгрупи: I підгрупа (27 дітей) – діти, які отримували протокольне лікування; II підгрупа (28 дітей) – діти, які окрім традиційної терапії отримували бетаргін по 10 мл двічі на добу після попереднього розведення у 50 мл дистильованої води впродовж двох тижнів; III підгрупа (28 дітей) – діти, які отримували комплексне лікування та окрім протокольної терапії отримували бетаргін по 10 мл двічі на добу після попереднього розведення у 50 мл дистильованої води впродовж двох тижнів та альтан по 1 таблетці (0,01) двічі на добу впродовж трьох тижнів. Всі діти груп спостереження перед початком лікування не відрізнялися за клінічними проявами захворювання та показниками ендотеліальної дисфункції ($p > 0,05$).

Після проведеного курсу комплексного лікування відзначено вірогідно швидший регрес симптомів захворювання в дітей III ПГ ($p < 0,05$): больовий синдром зникав на $6,4 \pm 0,4$ днів швидше, диспепсичний – на $3,6 \pm 0,5$ днів і астено-вегетативний – на $2,9 \pm 0,7$ днів ($p < 0,05$). Вірогідно частіше в дітей III ПГ спостерігали повну ендоскопічну ремісію через 1 місяць після лікування (67,9%, $p < 0,05$) та досягнення повної ерадикації *H.pylori* у 89,3% ($p < 0,05$).

Через 3 місяці після проведеного лікування в пацієнтів III ПГ спостерігали статистично вірогідне підвищення рівня NO у плазмі крові ($(12,3 \pm 0,7)$ мкмоль/л, $p < 0,05$), ШРК ($(12,8 \pm 0,6)$ см/с, $p < 0,05$), збільшення ДЧС ($(0,91 \pm 0,03)$ см, $p < 0,05$) та одночасне зниження вмісту Et-1 у плазмі крові, сліні та біоптатах СО ($(0,98 \pm 0,05)$ пмоль/л, $(0,51 \pm 0,05)$ пмоль/л та $(1,02 \pm 0,08)$ пмоль/л відповідно, $p < 0,05$). Через 6 місяців виявляли більш виражені зміни показників гемодинаміки. Термін перебування в стаціонарі дітей III ПГ скоротився на 4 доби, осіб II ПГ – на 2,2 доби в порівнянні з дітьми I ПГ.

Спостереження за хворими підтвердило стійкість отриманих результатів комплексної терапії ВХ у дітей II та III підгруп. Ранні рецидиви через 3 місяці після стаціонарного лікування реєструвалися у 1 дитини II ПГ та у 4 дітей I ПГ. Через 6 місяців ознаки загострення з'явилися у 29,6% дітей, які отримували тільки стандартну терапію, у 10,7% осіб, які окрім традиційного лікування приймали бетаргін і тільки у 7,1% хворих, які отримували додатково ще альтан.

Через рік частота рецидивування у I ПГ дітей становила 44,4%, у II ПГ – 35,7% та у III ПГ – 10,7%.

Проведена інтегральна оцінка ефективності запропонованих схем лікування за інтегральним показником патології (ІПП) та ступенем покращання клінічної картини захворювання (S), показала наступні результати: I ПГ: ІПП= $3,35 \pm 1,1$; S = 4,37; II ПГ: ІПП = $1,34 \pm 0,12$; S = 6,30; III ПГ: ІПП = $7,93 \pm 0,3$; S = 6,95. Дані інтегрального коефіцієнту порівняльної ефективності терапії (K) на кінець лікування свідчили, що лікування з використанням бетаргіну та альтану в 1,6 рази було ефективнішим за терапію без них.

Аналіз результатів проведеного комплексного лікування ВХ показав, що відносний ризик рецидивування захворювання знизився у 0,65 рази [95% СІ: 0,14-3,23], $\chi^2=3,92$, $p<0,05$ при включенні в стандартну схему терапії донатора NO та капіляротропного препарату та у 0,52 рази [95% СІ: 0,19-2,51], $\chi^2=7,61$, $<0,05$ при включенні в схему лікування тільки донатора NO.

Отже, комплексне лікування з включенням бетаргіну та альтану забезпечує більш стійкі результати лікування захворювання як в ранні, так і в пізні строки спостереження дітей, сприяє більш швидкій позитивній динаміці основних клінічних синдромів, позитивній динаміці біологічно активних речовин (NO та Et-1), підвищенню регіонарного кровотоку та нормалізації функціонального стану шлунка, що створює умови для одужання та переходу патологічного процесу в неактивний стан.

Ключові слова: виразкова хвороба, ендотеліальна дисфункція, монооксид нітрогену, ендотелін-1, регіонарний кровотік.

ANNOTATION

Chernei N.Ya. Substantiation of the Endothelial Dysfunction Correction in Children Suffering from Duodenal Ulcer – Qualification Scientific Work as a Manuscript.

The thesis to obtain the academic degree of Doctor of Philosophy (PhD) on specialty 228 – Pediatrics. – Bukovinian State Medical University, the Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2021.

Objective of the work was to enhance the efficacy of prognostication of the course and treatment of duodenal ulcer in children by means of improvement of diagnostics and elaboration of pathogenic comprehensive therapy.

To achieve the aim of the work and solve the assigned tasks 179 children were examined comprehensively. Three groups of observation were formed: the main group (83 individuals) included children suffering from gastric and duodenal ulcers, I group of comparison included 46 individuals – children suffering from erosive disease of the gastroduodenal portion and II group of comparison (50 individuals) included practically healthy children.

An average age of children with ulcerous disease was $15,2 \pm 0,2$ years, individuals with erosive disease – $15,0 \pm 0,3$ years and practically healthy children – $13,9 \pm 0,2$ years ($p > 0,05$). Children of 13-17 years of age prevailed in all the groups of comparison with a greater part of boys in the group of children suffering from ulcerous and erosive diseases.

Ulcerous disease lasting from 1 to 3 years prevailed among children of the main group (39,8%). Erosive disease lasting under 1 year (47,8%) was more often registered in the appropriate group. Unfavorable family atmosphere and/or psychological traumatic situations preceding occurrence of the disease were found among 66,3% of children with ulcerous disease and 71,7% of children with erosive disease.

Mothers of patients with ulcerous disease more often than 2,5 times studied at higher or secondary educational institutions during pregnancy ($38,6 \pm 3,3$ % against $15,2 \pm 1,7$ % , $p \leq 0,01$). Moreover, women whose children were afflicted with

ulcerous or erosive lesions during pregnancy 3 times as much suffered from different respiratory infections, gestosis of I or II half of pregnancy, threat of miscarriage, hypoxic-ischemic lesions of the CNS.

Compromised family anamnesis on diseases of the gastrointestinal tract was found in 53,0% of children with ulcerous disease, 47,8% of children with erosive disease and 26,0% of practically healthy children.

The majority of children with ulcerous diseases (59%) during their first year of life were fed on artificial formulae. Occurrence of destructive diseases of the gastroduodenal portion correlated reliably with irregular dietary habits of the examined children ($r=0,31$, $p<0,05$).

Pain syndrome was registered in 85,5% of children from the main group, and painless variant of ulcerous disease – in the rest of children. Pronounced pain syndrome in the examined children correlated reliably with hyperacidic conditions ($r=0,35$, $p<0,05$), and it was more often found during an acute phase of the disease ($7,31 \pm 0,08$ points), gradually decreasing its intensity to $3,45 \pm 0,03$ points. On the contrary, the signs of dyspeptic and asthenic-vegetative syndromes increased ($5,35 \pm 0,07$ and $6,41 \pm 0,09$ points). Intoxication syndrome was more often registered among children with *H. pylori*-associated ulcerous disease (75,9%).

In 88,0% of children with ulcerous disease defect was localized on the duodenal mucous membrane: duodenal cap was afflicted most often (61,4%) along the anterior wall (47,0%)); in 7,2% – the mucous membrane of the stomach and in 4,8% of children a combined localization was found. In 69,9% of children afflicted with ulcerous disease ulcerous defects of a small size were diagnosed. Motor function disorders of the stomach were diagnosed in 39,8% of children with ulcerous disease, duodenogastric reflux was diagnosed most often (30,4%).

A half (50,6%) of the examined children presented intensive hyperemia of the mucous membrane, in 78,2% II-III degree of inflammation activity was detected, erosions with localization in the duodenal antrum and cap were found in 43,5%. High acidity was found in 72,3% of patients, in 19,3% - normal acidity and in 8,4% - low acidity.

Helicobacter pylori (*H. pylori*) was diagnosed in 75,9% of children with ulcerous disease, in 66,3% of them the antigen CagA *H. pylori* was found. High acidity was more often registered in children with CagA (+) strain *H.pylori* (the main group - 81,8 % of individuals and in II group of comparison 58,3 % of individuals, $p_{\varphi}<0,05$). Normal acidity was more often diagnosed in children from II group of comparison with CagA (-) strain *H.pylori*, than in children from the main group (28,2% and 55,6% of individuals $p_{\varphi}<0,05$) with the highest occurrence in children with nontoxic strains of *H.pylori* ($p_{\varphi}<0,05$).

The research found unidirectional changes of the nitrogen oxide (NO) total content in biological substrates of children suffering from destructive diseases of the gastroduodenal portion. Thus, the total content of NO in the saliva of children with ulcerous disease was $(40,93\pm 1,93)$ mcmol/L (nitrites – $(26,43\pm 1,93)$ mcmol/L, nitrates – $(29,72\pm 1,74)$ mcmol/L), and it appeared to be 1,36 times lower than the reference parameters $(55,97\pm 2,08)$ mcmol/L, $p<0,05$. The total content of NO in the blood plasma of children afflicted with ulcerous disease was $(25,54\pm 1,94)$ mcmol/L ((nitrites – $(8,62\pm 0,66)$ mcmol/L, nitrates – $(16,97\pm 1,29)$ mcmol/L)), which is 1,59 times lower than in the group of practically healthy children, and 1,17 times lower than in children with erosive disease (the total content of NO in the blood plasma was $(29,9\pm 2,5)$ mcmol/L (nitrites – $(10,8\pm 1,3)$ mcmol/L, nitrates – $(19,1\pm 1,3)$ mcmol/L) ($p<0,05$)).

The total content of NO in the tissue samples of the mucous membrane taken from children with ulcerous disease was $(22,52\pm 1,67)$ mcmol/L (nitrites – $(7,61\pm 0,69)$ mcmol/L, nitrates – $(15,88\pm 1,22)$ mcmol/L), which was 1,62 times lower than in children from II group of comparison. In children from I group of comparison the total content of NO in the tissue samples of the mucous membrane was $(29,95\pm 2,58)$ mcmol/L (nitrites – $(10,81\pm 1,31)$ mcmol/L, nitrates – $(19,16\pm 1,32)$ mcmol/L), which is 1,22 times lower than in children from II group of comparison. Ulcerous diseases correlated reliably with a low level of the total NO ($r=0,90$, $p<0,05$), more often at the expense of nitrites ($r=0,91$, $p<0,05$). Reliable gender and age dependence of NO level in the blood plasma of children in the groups of observation, as well as difference between NO level in the blood plasma and

topography of ulcerous defect were not found ($p > 0,05$). Inverse relations were found between NO level and the size of ulcer ($r = -0,38$, $p < 0,05$), time of ulcerous defect ($r = -0,45$, $p < 0,05$), high acidity ($r = -0,70$, $p < 0,05$), *H. pylori* available ($r = -0,70$, $p < 0,05$), severity of the course ($r = 0,89$, $p < 0,01$), pain syndrome ($r = 0,71$, $p < 0,05$), and the degree of *H. pylori* inoculation ($r = 0,85$, $p = 0,002$),

Et-1 level in biological substrates of children from the main group was reliably higher than the reference parameters, and it was characterized by one-vector nature. In the saliva of children from the main group Et-1 level was $(0,93 \pm 0,03)$ pmol/L and was 4,4 times higher than the parameters of healthy children, $p < 0,05$. In children with erosive disease Et-1 level in the saliva was $(0,74 \pm 0,03)$ pmol/L, which is 3,5 times higher than the parameters of healthy children. Et-1 content in the blood plasma of children afflicted with ulcerous disease was $(1,35 \pm 0,06)$ pmol/L, which is 2,1 times higher than in children from II group of comparison. In children with erosive disease Et-1 level in the blood plasma was $1,15 \pm 0,06$ pmol/L, which is 1,8 times higher than in children from II group of comparison. The highest level of Et-1 was found in biological samples of the mucous membrane of children suffering from ulcerous disease, it was $(2,24 \pm 0,11)$ pmol/L, which is 3,4 times higher than in children from II group of comparison. Et-1 level in the biological samples of the mucous membrane of children from I group of comparison was $(1,45 \pm 0,08)$ pmol/L, which is 2,2 times higher than in children from II group of comparison.

The results obtained are indicative of a direct equivalent content of NO and Et-1 in the saliva, plasma, and biological samples of the mucous membrane. It gives the ground to detect the concentration of these biologically active substances in the saliva of children suffering from ulcerous and erosive diseases of the stomach and duodenum as a screening noninvasive method of examination. This suggestion is confirmed by strong direct correlations between the levels of NO and Et-1 in the blood plasma, saliva and biological samples of the mucous membrane of the children examined ($r = 0,86$, $p > 0,01$; $r = 0,91$, $p > 0,01$; $r = 0,92$, $p > 0,01$ and $r = 0,77$, $p > 0,05$; $r = 0,83$, $p > 0,01$; $r = 0,89$, $p > 0,01$ respectively).

Examination of the regional circulation parameters found reliable differences in children of the main group: decrease of the regional blood flow rate (RBFR,

($7,3 \pm 0,5$) cm/sec) and decrease of the abdominal trunk diameter (ATD, ($0,72 \pm 0,03$) cm concerning the parameter of children from I group of comparison ((RBFR – ($9,9 \pm 0,9$) cm/sec, ATD – ($0,89 \pm 0,04$) cm, ($p < 0,05$)) and in children from II group of comparison ((RBFR - ($14,5 \pm 0,7$) cm/sec, ATD – ($1,01 \pm 0,09$) cm)), ($p < 0,05$). Direct reliable correlations between RBFR, ATD and ulcerous disease were found ($r = 0,93$ ta $r = 0,69$ respectively ($p < 0,05$)).

Analysis of Et-1 level in biological fluids and analysis of hemodynamics parameters depending on the age and sex of the children examined did not find any reliable difference ($p > 0,05$).

Et-1 level in biological fluids was found to be reliably higher in children afflicted with ulcerous disease and erosive disease longer than three years ($r = 0,43$, $r = 0,49$ and $r = 0,49$ respectively, $p < 0,05$). Reverse correlations between long ulcerous anamnesis, RBFR and ATD were found ($r = -0,44$ and $r = -0,55$ respectively, $p < 0,05$).

Analysis of the results obtained did not find reliable differences between Et-1 level in biological fluids, RBFR and ATD, and ulcer localization ($p > 0,05$).

Dependence of the size of ulcerous defect and Et-1 content in the blood plasma, saliva and biological samples of the mucous membrane was found ($r = 0,78$, $r = 0,82$ and $r = 0,81$, $p < 0,05$), and a reverse correlation between RBFR, ATD and the size of ulcerous defect ($r = -0,80$ and $r = -0,62$ reliably, $p < 0,05$). Et-1 level in biological fluids was found to be reliably higher in children from the main group in association with gastroesophageal and duodenogastric refluxes. At the same time, reliably lower parameters of hemodynamics were found among the patients from this group ($p < 0,05$). Et-1 level in biological fluids was reliably higher with high acidity in children from the main group and those from I group of comparison ($p < 0,05$). The parameters of hemodynamics were registered to decrease with high acidity ($p < 0,05$).

H. pylori induces inflammatory process and damage by means of toxin release, which stimulate inflammatory cells and their damage of the mucous membrane epithelium. Reverse relations are found between NO level in the children from the main group and *H. pylori* available ($r = -0,70$, $p < 0,05$). With a low degree of *H. pylori* inoculation NO level in the blood plasma of children was 1,6 times higher than with a high degree of inoculation, and it was 1,2 times higher than an average level of NO

with *H. pylori*-positive ulcerous disease ((respectively $15,06 \pm 1,1$) $\mu\text{mol/L}$ and $(9,22 \pm 1,3)$ $\mu\text{mol/L}$, $p < 0,05$). Reliably higher values of Et-1 level in the biological fluids of sick children were found in case of *H. pylori*-associated ulcerous disease (saliva $r = 0,73$, blood plasma $r = 0,85$ and biological samples of the mucous membrane $r = 0,87$ ($p < 0,05$)) and reliably lower parameters of RBFR and ATD in this subgroup of children ($r = -0,68$ and $r = -0,65$ ($p < 0,05$)).

According to the calculations of epidemiological indices the most crucial risk factors in the development of ulcerous disease in children are compromised heredity concerning ulcerous disease, odds ratio (OR) = 5,16 [2,19 - 11,34] and *H. pylori* infection, OR = 4,88 [1,17-10,52]. In case determinative modification factors are available including perinatal factors OR 2,81 [1,03-5,95], dietary habits OR 3,21 [0,15-10,28], artificial feeding during the first year of life OR 2,71 [0,19-11,27], stress OR 3,35 [1,12-13,23], *H. pylori* OR 4,45 [0,18-11,52]), the risk of ulcerous disease development 3,49 times increases ([95 % CI 0,47 - 11,25], $\chi^2 = 12,96$, $p = 0,0019$). In case of non-modification factors (sex OR 2,89 [1,19-5,97], compromised heredity OR 4,87 [2,31-11,76] the risk 3,65 times increases ([95 % CI 0,92 - 12,99], $\chi^2 = 12,67$, $p = 0,0031$). When both groups of predictors are combined, the risk of ulcerous disease development 3,87 times increases ([95 % CI 0,55 - 19,04], $\chi^2 = 13,39$, $p = 0,0011$).

Prognostic criteria concerning severity of the course include compromised family anamnesis (OR = 2,81), Et-1 level (OR = 3,89) and nitrogen oxide level (OR = 3,47), CagA strain of *H. pylori* (OR = 3,45), sizes of ulcer > 5 mm (OR = 3,16), degree of inflammation (OR = 4,11), high acidity (OR = 3,33), pronounced clinical signs (OR = 3,44), duodenogastric reflux (OR = 2,97)). Development of relapses is stipulated by the level of Et-1 (OR = 2,33) and NO level (OR = 1,88) after treatment, CagA strain of *H. pylori* (OR = 4,67), dietary habits (OR = 2,55), post-eradication syndrome (OR = 2,44), high acidity (OR = 2,59), stress (OR = 2,43).

Considering the results obtained from multifactor and epidemiological analysis of ulcerous disease predictors in childhood we have developed differential diagnostic-prognostic algorithm directed to prevention of the diseases occurrence and frequency decrease in the development of relapses, which includes the data of the

past medical history (anamnesis), clinical examination, and saliva screening. By the results of the examination with NO level <28 $\mu\text{mol/L}$ by nitrites and Et-1 $>0,25$ pmol/L the level of NO was determined (norm >18 $\mu\text{mol/L}$ by nitrites) and Et-1 (norm $<0,70$ pmol/L) in the blood plasma and biological samples of the mucous membrane (norm >14 $\mu\text{mol/L}$ and $<0,65$ pmol/L); the regional blood flow rate (norm >14 cm/sec) and the abdominal trunk diameter (norm $>1,0$ cm) were measured. Severe and relapsing course of ulcerous disease is predicted when NO level in the blood plasma is <8 $\mu\text{mol/L}$ and Et-1 $>1,7$ pmol/L , RBFRR <7 cm/sec and ATD $<0,60$ cm .

The signs of endothelial dysfunction changed reliably after *H. pylori* eradication, though they did not reach the levels of appropriate values of healthy children, which is indicative of the necessity to use pathogenic treatment including NO donors and capillary-tropic medications into the plan of treatment in order to renew the endothelial functional state.

Depending on the plan of treatment the children from the main group were divided into 3 subgroups: I subgroup (27 children) – those who were treated according to the protocol; II subgroup (28 children) – those who in addition to traditional therapy received 10 ml of betargin twice a day after its preliminary dilution in 50 ml of purified water during two weeks; III subgroup (28 children) – those who received a comprehensive treatment and in addition to the protocol therapy were given 10 ml of betargin twice a day after its preliminary dilution in 50 ml of purified water during two weeks and altan in the dose of 1 tablet (0,01) twice a day during three weeks. Before the beginning of treatment all the children in the groups of observation did not differ by clinical signs of the disease and parameters of endothelial dysfunction ($p>0,05$).

After the course of a comprehensive treatment was over, much quicker regress of the disease symptoms was registered in children from III group of comparison ($p<0,05$): pain syndrome disappeared $6,4\pm0,4$ days quicker, dyspeptic syndrome – $3,6\pm0,5$ days quicker and asthenic-vegetative – $2,9\pm0,7$ days quicker ($p<0,05$). Complete endoscopic remission in 1 month after the treatment was observed reliably

more often in children from III group of comparison (67,9%, $p < 0,05$) and complete *H.pylori* eradication was achieved in 89,3% ($p < 0,05$).

In 3 months after the treatment was completed the patients from III group of comparison presented statistically reliable increase of NO level in the blood plasma ((12,3±0,7) $\mu\text{mol/L}$, $p < 0,05$), RBF (12,8±0,6) cm/sec , $p < 0,05$), increased ATD ((0,91±0,03) cm , $p < 0,05$) and simultaneous decrease of Et-1 in the blood plasma, saliva and biological samples of the mucous membrane ((0,98±0,05) pmol/L , (0,51±0,05) pmol/L and (1,02±0,08) pmol/L respectively, $p < 0,05$). In 6 months more pronounced changes in hemodynamic parameters were found. The term of hospitalization of children from III group of comparison became 4 days shorter, and of those from II group of comparison –2,2 days shorter in comparison with children from I group of comparison.

Observation over the patients confirmed stability of the results obtained concerning a comprehensive therapy of ulcerous disease in children from II and III groups of comparison. Early relapses 3 months after hospital treatment were registered in 1 child from II group of comparison and 4 children from I group. 6 months later the signs of exacerbation were found in 29,6% of children, who received the standard therapy only, in 10,7% of individuals who in addition to the traditional treatment received betargin, and only 7,1% of patients who received altan additionally. In a year the frequency of relapses in I group of children was 44,4%, in II group of comparison – 35,7% and in III group – 10,7%.

An integral assessment of the efficacy of the suggested treatment regimens by the integral pathology index (IPI) and the degree of improvement of the disease clinical signs (S) showed the following results: I group: IPI= 3,35±1,1; S = 4,37; II group: IPI = 1,34 ± 0,12; S = 6,30; III group: IPI = 7,93 ± 0,3; S = 6,95. The integral coefficient data of the therapy comparative effect at the end of treatment indicated that treatment with betargin and altan was 1,6 times more effective than without them.

Analysis of the results of the comprehensive treatment of ulcerous disease conducted demonstrated that a relative risk of the disease relapsing 0,65 times decreased [95% CI: 0,14-3,23], $\chi^2=3,92$, $p < 0,05$ when NO donor and capillary-

tropic medication were included into the standard treatment regimen, and it decreased 0,52 times [95% CI: 0,19-2,51], $\chi^2=7,61$, $<0,05$ when only NO donator was added to the treatment regimen.

Therefore, a comprehensive treatment including betargin and altan provides more stable results of treatment both at the early and later terms of observation over children, promotes quicker positive dynamics of the major clinical syndromes, positive dynamics of biologically active substances (NO and Et-1), increases regional blood flow and normalizes functional state of the stomach, which creates conditions for recovery and inactivates pathological process.

Key words: ulcerous disease, endothelial dysfunction, nitrogen oxide, endothelin-1, regional blood flow.