

**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, чиї 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, $p_{\phi} < 0,05$). Нормоацидні 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 у 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, слині та біоптатах CO ($(0,98 \pm 0,05)$ 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% CI: 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% CI: 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±0,04) cm, (p<0,05)) and in children from II group of comparison ((RBFR - (14,5±0,7) cm/sec, ATD – (1,01±0,09) cm)), (p<0,05). Direct reliable correlations between RBFR, ATD and ulcerous disease were found (r=0,93 та 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±1,1) mcmol/L and (9,22±1,3)

mcmol/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 $\mu\text{mol/L}$ τ_a $<0,65$ 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 , RBFR <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) mcmol/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 donator and capillary-tropic medication were included into the standard treatment regimen, and it decreased 0,52 times [95% CI: 0,19-2,51], $\chi^2=7,61$, $p<0,05$ 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.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Сорокман ТВ, Черней НЯ. Рівні оксиду азоту й ендотеліну-1 у крові при *Helicobacter pylori*-асоційованій виразковій хворобі в дітей. Здоров'я дитини. 2019;14(5):295-300. doi: [10.22141/2224-0551.14.5.2019.177404](https://doi.org/10.22141/2224-0551.14.5.2019.177404) (Здобувач запропонувала ідею публікації, провела клінічні дослідження та приймала участь у підготовці статті до друку)

2. Сорокман ТВ, Черней НЯ. Показники регіонарного кровотоку в черевному стовбурі дітей, хворих на виразку дванадцятипалої кишки. Здоров'я дитини. 2020;15(7):9-13. doi: [10.22141/2224-0551.15.7.2020.219231](https://doi.org/10.22141/2224-0551.15.7.2020.219231) (Здобувач самостійно проводила обстеження пацієнтів, приймала участь у обробці результатів і в підготовці статті до друку)

3. Сорокман ТВ, Черней НЯ. Оцінка ефективності комплексного лікування виразки дванадцятипалої кишки в дітей. Клінічна та експериментальна патологія. 2020;19(4):68-74. doi: [10.24061/1727-4338.XIX.4.74.2020.10](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XIX.4.74.2020.10) (Здобувач запропонувала ідею публікації, проводила обстеження пацієнтів і приймала участь у обробці результатів дослідження)

4. Сорокман ТВ, Молдован ПМ, Черней НЯ, Попелюк НО. Стан мікробіоценозу кишечника в дітей, хворих на хелікобактерасоційовану виразку дванадцятипалої кишки. Здоров'я дитини. 2021;19(2):27-32. doi: [10.22141/2224-0551.16.2.2021.229875](https://doi.org/10.22141/2224-0551.16.2.2021.229875) (Здобувач виконала літературний пошук, приймала участь у обробці результатів і в підготовці статті до друку)

5. Sorokman T, Chernei N, Sokolnyk S, Sokolnyk I, Popelyuk N, Shvygar L. Efficacy of eradication therapy in children with *H. Pylori*-associated diseases depending on levels of nitric oxide and vitamin D. Medical Science. 2020;24(104):1895-1903.

(Здобувач проводила обстеження пацієнтів, приймала участь у обробці результатів і в підготовці статті до друку)

6. Sokolnyk SV, Sorokman TV, Bodnar GB, Moldovan PM, Loziuk IY, Vaskul NY. Marker profile of digestive system organs comorbid pathology in children. Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(11):272-8. doi:

[10.12775/JEHS.2020.10.10.026](https://doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.10.026) (Здобувач самостійно проводила обстеження пацієнтів, приймала участь у обробці результатів і в підготовці статті до друку)

7. Sorokman T, Chernei N, Sokolnyk S, Sokolnyk I, Popelyuk N. The influence of *Helicobacter pylori* on the level of endotelin-1 and nitrogen oxide in the blood of children with the duodenal ulcer. Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(11):261-72. doi:

[10.12775/JEHS.2020.10.11.026](https://doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.11.026) (Здобувач запропонувала ідею публікації, провела клінічні дослідження та приймала участь у підготовці статті до друку)

8. Сорокман ТВ, Васкул НЯ. Особливості імунної відповіді на інфекцію *Helicobacter pylori* у дітей із хронічною гастродуоденальною патологією та лямбліозом. В: Хухліна ОС, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Особливості коморбідного перебігу захворювань та їх фармакотерапія в клініці внутрішньої медицини; 2017 Жов 5-6; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2017, с. 113-4. (Здобувач виконала літературний пошук, приймала участь у обробці результатів і в підготовці матеріалів до друку)

9. Сорокман ТВ, Васкул НЯ, Лозюк ІЯ. Особливості перебігу виразкової хвороби у дітей, ускладненої виразковою кровотечею. В: Матеріали Всеукр. наук.-метод. конф., присвяч. 25-річчю медичного інституту Сумського державного університету Перспективи розвитку медичної науки і освіти; 2017 Лис 16-17; Суми. Суми: СумДУ; 2017, с. 109-10. (Здобувач запропонувала ідею публікації, проводила обстеження пацієнтів і приймала участь у обробці результатів дослідження)

10. Сорокман ТВ, Васкул НЯ. Коморбідність при захворюваннях травної системи у дітей. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків. Проблемні питання коморбідних станів у дітей та підлітків; 2017 Лис 16-17; Харків. Харків; 2017, с. 132. (Здобувач проводила обстеження пацієнтів, приймала участь у обробці результатів і в підготовці матеріалів до друку)

11. Сорокман ТВ, Черней НЯ Вплив інфекції *Helicobacter pylori* на рівень монооксиду нітрогену в дітей, що хворіють на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки. В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 99-ї підсумкової наук. конф. професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2018 Лют 12, 14, 19; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2018, с. 232. (Здобувач виконала літературний пошук, приймала участь у обробці результатів і в підготовці матеріалів до друку)

12. Черней НЯ. Рівень монооксиду нітрогену в дітей, які хворіють на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки, залежно від тривалості захворювання. В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 100-ї підсумкової наук. конф. професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (присвяченої 75-річчю БДМУ); 2019 Лют 11, 13, 18; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2019, с. 339.

13. Черней НЯ. Зміни рівня монооксиду нітрогену в плазмі крові у дітей, хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки, залежно від розміру виразкового дефекту. В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 101-ї підсумкової наук. конф. професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2020 Лют 10, 12, 17; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2020, с. 308.

14. Черней НЯ. Особливості больового синдрому в дітей, хворих на виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки. В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 102-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2021 Лют 08, 10, 15; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021, с. 304-5.

15. Черней НЯ. Показники ендотеліну-1 та NO в слині дітей, хворих на деструктивні захворювання верхній відділів шлунково-кишкового тракту. В: Матеріали LXI Міжнар. наук.-практ. інтернет-конференції Сучасні виклики науки XXI століття; 2021 Лют 15; Харків. Харків; 2021, с. 248-50.

16. Черней НЯ. Постпрандіальна реакція судин черевної порожнини в дітей із виразкою дванадцятипалої кишки. В: Матеріали Української наук.-практ. конф. лікарів-педіатрів з міжнар. участю Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією; 2021 Бер 17-18; Харків. Харків; 2021, с. 199-200.

17. Сорокман ТВ, Макарова ОВ, Васкул НЯ, винахідники; Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», патентовласник. Спосіб лікування виразкової хвороби дванадцятипалої кишки в дітей у післярадикаційному періоді. Патент України № 128207. 2018 Вер 10. (Здобувач запропонувала ідею публікації, провела клінічні дослідження та приймала участь у підготовці матеріалів до друку)

18. Сорокман ТВ, Черней НЯ, винахідники; Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», патентовласник. Спосіб лікування дуоденальної виразки в дітей в поєднанні з дуоденогастральним рефлюксом. Патент України № 143834. 2020 Сер 10. (Здобувач проводила обстеження пацієнтів, приймала участь у обробці результатів і в підготовці матеріалів до друку)

19. Сорокман ТВ, Черней НЯ, винахідники; Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», патентовласник. Спосіб неінвазивної діагностики ендотеліальної дисфункції в дітей із дуоденальною виразкою. Патент України № 143833. 2020 Сер 10.

(Здобувач проводила обстеження пацієнтів, приймала участь у обробці результатів і в підготовці матеріалів до друку)

20. Сорокман ТВ, Сокольник СВ, Швигар ЛВ, Макарова ОВ, Васкул НЯ, Лозюк ІЯ. Генетичні основи виразкової хвороби. Чернівці: Медуніверситет; 2017. 214 с.

21. Сорокман ТВ, Сокольник СВ, Черней НЯ, Молдован ПМ. Поєднана патологія шлунково-кишкового тракту та щитоподібної залози у дітей. Чернівці: Медуніверситет; 2019. 215 с.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ЗМІСТ.....	23
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКРОЧЕНЬ.....	25
ВСТУП.....	26
РОЗДІЛ 1. ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ЛІКУВАННЯ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ В ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)..	33
1.1. Клінічна епідеміологія виразкової хвороби дванадцятипалої кишки в дітей..	34
1.2. Особливості етіопатогенезу та перебігу виразкової хвороби дванадцятипалої кишки в дітей.....	36
1.3. Роль ендотеліальної дисфункції у розвитку виразкової хвороби дванадцятипалої кишки в дітей.....	41
1.4. Характеристика схем лікування виразкової хвороби дванадцятипалої кишки в дітей.....	49
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	57
2.1. Методи дослідження.....	58
2.2. Методи статистичної обробки матеріалу.....	62
2.3. Загальна характеристика обстежених дітей.....	63
РОЗДІЛ 3. ФАКТОРИ РИЗИКУ ТА КЛІНІЧНО-МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ В ДІТЕЙ.....	69
3.1. Фактори ризику та клінічні особливості перебігу виразкової хвороби в дітей.....	69
3.2. Морфофункціональна характеристика перебігу виразкової хвороби в дітей..	77
РОЗДІЛ 4. ПОКАЗНИКИ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ВИРАЗКОВУ ХВОРОБУ.....	93
4.1. Зміни рівня монооксиду нітрогену у біологічних субстратах дітей.....	93
4.2. Зміни швидкості регіонарного кровотоку в черевному стовбурі та показники ендотеліну-1 у біологічних субстратах дітей.....	103
4.3. Динаміка показників ендотеліальної дисфункції при інфекції <i>Helicobacter pylori</i>	117

РОЗДІЛ 5. ПРОГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ РОЗВИТКУ ТА ПЕРЕБІГУ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ В ДІТЕЙ ТА АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ.....	126
5.1 Прогностичні критерії розвитку та перебігу виразкової хвороби в дітей.....	126
5.2 Оцінка ефективності комплексного лікування виразкової хвороби в дітей...	134
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	143
ВИСНОВКИ.....	157
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	160
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	161

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ДПК – дванадцятипала кишка

ВХ – виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки

СО – слизова оболонка

H. pylori – *Helicobacter pylori*

ЕД – ендотеліальна дисфункція

NO – монооксид нітрогену

Et-1 – ендотелін-1

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ГДД – гастродуоденальна ділянка

NOS – синтаза монооксиду нітрогену

nNOS – нейрональна синтаза монооксиду нітрогену

eNOS – ендотеліальна синтаза монооксиду нітрогену

iNOS – індукована синтаза монооксиду нітрогену

ЕЗ – ерозивні захворювання гастродуоденальної ділянки

ШПК – швидкість регіонарного кровотоку

ДЧС – діаметр черевного стовбура

ВШ – відношення шансів

ВР – відносний ризик

К – коефіцієнт ефективності терапії

S – ступінь покращення клінічної картини

ДІ – довірчий інтервал

ІПП – інтегральний показник патології

ВСТУП

Актуальність теми

Захворювання травного тракту займають одне з провідних місць у загальній структурі захворюваності, а проблема хронічної гастроентерологічної патології продовжує залишатися соціально вагомою у зв'язку зі значною поширеністю, довготривалим перебігом та високою ймовірністю розвитку серйозних ускладнень [155]. У структурі дитячої гастроентерологічної патології переважають захворювання шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК), серед яких важливе місце займає виразкова хвороба (ВХ) [28, 29], поширеність якої серед дитячого населення України становить 8-12% [31].

Багаторічні спостереження за дітьми, хворими на ВХ, свідчать про особливості виразкоутворення в дитячому віці [24, 60]. Незважаючи на безліч теорій та концепцій, що пояснюють механізм виникнення і розвитку ВХ та безпосереднього вогнища деструкції слизової оболонки (СО), жодна з них у повній мірі не пояснює цей складний процес.

Актуальним є визначення ВХ (в англійській літературі – пептична виразка), як захворювання, яке характеризується виникненням виразкового дефекту на СО шлунка та/або ДПК, в основі якого лежить запальний процес, зумовлений зниженням захисних властивостей СО, та/або підвищення агресивності шлункового вмісту у зв'язку з можливою персистенцією *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), а також впливом низки внутрішніх та зовнішніх чинників [48, 89, 94, 182].

Доведено, що в основі ульцерогенезу лежать патогенетичні механізми, які порушують рівновагу між механізмами кислотно-пептичної агресії та слизокарбонатного захисту СО та зумовлюють поліетіологічність і складність патогенезу ВХ [29, 50, 104, 145].

Дослідження проульцерогенних факторів продовжує вивчатись [71, 114, 158, 169, 235]. Зокрема активно вивчається роль і місце ендотеліальної дисфункції (ЕД) [56, 115], яка визначається як дисбаланс між продукцією судинозвужуючих і

судинорозширюючих речовин. У результаті ендотелій не забезпечує гемореологічний баланс крові, що, як наслідок, призводить до порушення функцій різних органів [80,81 223]. Не виключається значення порушень функції ендотелію у формуванні кислотозалежних захворювань, зокрема ВХ [13, 85, 223]. Найбільш високоспецифічними маркерами ЕД є монооксид нітрогену (NO) та ендотелін-1 (Et-1) [11], а також показники регіонарного кровотоку.

Участь NO та Et-1 у розвитку захворювань шлунка і ДПК підтверджена низкою експериментальних досліджень [59, 232, 257], проте у педіатричній практиці їх роль залишається недостатньо вивченою [240, 244], а результати клінічних досліджень є суперечливими. Це диктує необхідність подальшого дослідження та визначення ролі ендотеліальної дисфункції у патогенезі ВХ. Відповідно, поява нових факторів, які впливають на розвиток ВХ, потребує розробки інших, патогенетично зумовлених, тактик лікування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Наукова робота виконана у відповідності з планом науково-дослідної роботи кафедри педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету і є фрагментом наукової теми «Рання діагностика, лікування і профілактика поєднаної патології шлунково-кишкового тракту та щитоподібної залози у дітей» (номер державної реєстрації 0116U002937, термін виконання 02.2016-11.2020 рр.).

Тема дисертації затверджена Вченою радою Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» 28 вересня 2017 року (протокол № 2).

Мета дослідження

Підвищити ефективність прогнозування перебігу та лікування виразкової хвороби дванадцятипалої кишки в дітей шляхом оптимізації діагностики та розробки патогенетичної комплексної терапії.

Завдання дослідження

1. Визначити особливості клінічних ознак, ендоскопічних змін слизової оболонки та шлункового кислотоутворення при виразковій хворобі дванадцятипалої кишки у дітей.
2. Дослідити рівень монооксиду нітрогену в дітей, хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки, залежно від локалізації виразки, стадії та фази перебігу.
3. Оцінити гендерно-вікові особливості вмісту ендотеліну-1 та швидкість регіонарного кровотоку в черевному стовбурі у дітей, хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки.
4. Вивчити динаміку показників ендотеліальної дисфункції при хелікобактерній інфекції.
5. Охарактеризувати прогностичні критерії розвитку та перебігу виразкової хвороби в дітей.
6. Оцінити ефективність комплексної терапії виразкової хвороби дванадцятипалої кишки із застосуванням донаторів монооксиду нітрогену та капіляротропних препаратів за безпосередніми та віддаленими результатами.

Об'єкт дослідження

Виразкова хвороба дванадцятипалої кишки у дітей шкільного і підліткового віку.

Предмет дослідження

Клінічні, генеалогічні, ендоскопічні, ультразвукові, бактеріологічні показники, рівні монооксиду нітрогену та ендотеліну-1 у плазмі крові, слині та біоптатах слизової оболонки.

Методи дослідження

Клінічний (оцінка стану здоров'я), ендоскопічний (верифікація виразки, виявлення ендоскопічних ознак інфікування *H.pylori* та проведення щипкової біопсії слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки для подальшого визначення концентрації монооксиду нітрогену та ендотеліну-1), ультразвуковий (встановлення можливої супутньої патології та визначення швидкості

регіонарного кровотоку в черевному стовбурі і його діаметру), функціональний (рН-метрія), імуноферментний аналіз (визначення рівня ендотеліну-1 та антитіл до *H.pylori*), біохімічний (визначення рівня монооксиду нітрогену), статистичний (обробка результатів дослідження загальноприйнятими методиками).

Наукова новизна одержаних результатів

Вперше з позицій клінічної епідеміології на підставі статистично вірогідних результатів багатофакторного аналізу визначено чинники ризику розвитку, тяжкості перебігу та рецидивування виразкової хвороби в дітей, які включають комплекс модифікаційних (хронічний стрес, перинатальні, аліментарні чинники, гелікобактер, ендотеліальна дисфункція та порушення регіональної гемодинаміки) та не модифікаційних (спадкова схильність, стать) факторів.

Уперше проведено дослідження функціонального стану ендотелію за показниками ендотеліну-1, монооксиду нітрогену у слині, плазмі крові та біоптатах слизової оболонки в дітей, хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки, та встановлено їх еквівалентність, а також визначено роль показників гемодинаміки (швидкості регіонарного кровотоку та діаметра черевного стовбура) в прогнозуванні перебігу патології.

Вперше встановлено взаємозв'язок клінічної картини, тривалості перебігу хвороби, кислотоутворюючої функції шлунка, наявності та ступеня засівання *Helicobacter pylori*, активності запалення, ендоскопічної стадії виразкової хвороби зі змінами показників монооксиду нітрогену, ендотеліну-1 та регіональної гемодинаміки.

На підставі аналітичного співставлення клінічно-параклінічних особливостей перебігу виразкової хвороби в дітей з'ясовано, що в патогенезі захворювання одну із провідних ролей відіграють розлади ендотеліальної дисфункції.

Доведено, що ендотеліальна дисфункція розглядається як предиктор тяжкого та рецидивувального перебігу виразкової хвороби. Отримані дані дозволяють покращити існуючий діагностично-прогностичний алгоритм виразкової хвороби залежно від показників ендотеліальної дисфункції.

Науково обґрунтована доцільність нового підходу до лікування виразкової хвороби в дітей із застосуванням донаторів монооксиду нітрогену та капіляротропних препаратів, що сприяє кращій регресії клінічно-ендоскопічних проявів захворювання.

Практичне значення одержаних результатів

Вперше запропоновано неінвазивний скринінговий метод оцінки функціонального стану ендотелію при виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки шляхом визначення вмісту монооксиду нітрогену та ендотеліну-1 у слині.

Отримані нові дані, що вказують на патогенетичне обґрунтування доцільності включення донатора монооксиду нітрогену бетаргіну та капіляротропного препарату альтан у комплексне лікування виразкової хвороби.

Розроблена та апробована нова комплексна схема лікування виразкової хвороби дванадцятипалої кишки в дітей з урахуванням змін показників ендотеліальної дисфункції.

Для підвищення якості діагностики та лікування виразкової хвороби доцільно визначати рівень монооксиду нітрогену, ентотеліну-1 у плазмі крові та показники регіонарної гемодинаміки в якості прогностичних критеріїв тяжкості перебігу і рецидивування виразки та додаткових критеріїв для оцінки ефективності проведеного лікування.

Результати роботи впроваджено в клінічну практику дитячих лікувально-профілактичних установ 6-ти областей України: КНП «Міська дитяча клінічна лікарня» (м. Чернівці); ОКНТ «Чернівецька обласна клінічна лікарня»; Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня; КНП «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня»; КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня»; КНП «Дитяча клінічна лікарня Святої Зінаїди» (м. Суми); КНП «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня».

Особистий внесок здобувача

Автором самостійно опрацьовані дані вітчизняної чи закордонної літератури за обраною темою, патентний пошук, визначено актуальність роботи.

Спільно з науковим керівником обрано тему роботи, визначено мету і завдання дослідження, розроблено його дизайн та методологію. Самостійно проведено анкетування та клінічне дослідження, проаналізовано дані історії хвороб дітей, хворих на виразкову хворобу, створено клінічні групи порівняння.

За безпосередньої участі дисертанта проведені лабораторні, ендоскопічні та ультразвукографічні дослідження. Дисертант приймав участь у заборі матеріалу для дослідження, запропонував та апробував новий метод лікування виразкової хвороби.

Самостійно створено комп'ютерну базу даних, проведено їх статистичний аналіз, підготовлені до друку наукові праці (особисто та у співавторстві), написаний та оформлений рукопис дисертації. Спільно з науковим керівником сформульовані висновки і розроблені практичні рекомендації, забезпечене їх упровадження в практику охорони здоров'я.

У спільних статтях не були використані ідеї та результати роботи співавторів.

Апробація результатів дослідження

Матеріали роботи доповідались на:

- науково-практичній конференції з міжнародною участю «Особливості коморбідного перебігу захворювань та їх фармакотерапія в клініці внутрішньої медицини» (Чернівці, 2017);
- науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків. Проблемні питання коморбідних станів у дітей та підлітків» (Харків, 2017);
- науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій пам'яті акад. Б.Я. Резника «Новітні технології в педіатричній науці, практиці та освіті» (Одеса, 2018);
- 100-ій підсумковій науковій конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (Чернівці, 2019);

- 101-й підсумковій науковій конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (Чернівці, 2020);
- 102-й підсумковій науковій конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (Чернівці, 2021);
- LXI міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Сучасні виклики науки XXI століття» (Харків, 2021);
- Українській науково-практичній конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією» (Харків, 2021).

Публікації

За темою наукової роботи опубліковано 21 наукова праця: 7 статей (із них 4 у фахових виданнях, 3 за кордоном), 9 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій, 2 монографії та 3 патента на корисну модель.

Структура та обсяг роботи

Наукова робота складається зі вступу, огляду літератури, матеріалу і методів дослідження, 3 розділів, присвячених висвітленню результатів власних досліджень, аналізу та узагальнень, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, додатків. Робота викладена на 208 сторінках, основний текст займає 135 аркушів. Матеріал ілюстрований у 41 таблиці та 39 рисунках. Показчик літератури містить 264 джерел.

РОЗДІЛ 1

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ЛІКУВАННЯ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ В ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Гастроентерологічна патологія, в тому числі хронічні кислотозалежні захворювання верхніх відділів травного тракту у дітей, характеризується значною поширеністю, особливістю перебігу, погіршенням якості життя та частим розвитком серйозних ускладнень [24, 60, 62].

Тенденція до зниження поширеності патології верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) за останні декілька десятиліть відсутня, навпаки, відзначається її ріст серед дитячого та дорослого населення [161, 188].

За даними різних джерел, частота її виросла у 2,5 рази, що пов'язано як із істинним збільшенням реєстрації хворих із захворюваннями верхніх відділів ШКТ, так і з використанням нових діагностичних методів [70, 146]. Серед хронічної патології органів травлення у дітей ведуче місце займають захворювання шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК), а виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки (ВХ), як і раніше, залишається найбільш тяжким захворюванням ШКТ [37, 239].

Останнім часом, ВХ розглядається не як сукупність місцевих порушень, як наслідок ацидопептичної агресії і впливу *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), а як системне захворювання, у формуванні якого беруть участь психосоматичні, нейровегетативні, спадкові та інші чинники [34, 47, 51, 93, 181].

Спостерігається несприятливий перебіг ВХ у дітей : у $\frac{1}{3}$ хворих виявляються множинні дефекти слизової оболонки (СО) ДПК, зростає число рецидивувань і ускладнень захворювання, що зумовлює актуальність подальшого вивчення механізмів розвитку запально-деструктивних процесів та факторів, що мають вплив на перебіг ВХ [31, 162].

Все це робить актуальним наукові розробки в плані пошуку найбільш ефективних заходів діагностики та патогенетично обґрунтованої терапії цієї поширеної патології [15, 97, 189, 245].

1.1. Клінічна епідеміологія виразкової хвороби дванадцятипалої кишки в дітей

Хронічні захворювання органів травлення займають друге місце в структурі соматичної патології як серед дорослих, так і серед дітей [2, 156]. В усьому світі, у тому числі у високо розвинутих країнах, кількість їх випадків постійно зростає, особливо серед дитячого населення – так, у 70-80-х роках поширеність захворювань травної системи становила 80-90‰, 90-х – 100-130‰, а на початку теперішнього століття – 180-220‰ [77].

В Україні близько 2 млн дітей страждають на гастроентерологічні захворювання, а з віком спостерігається зростання поширеності захворювань травної системи. Доведено, що захворювання ШКТ займають п'яте місце серед причин інвалідності дорослого населення [48, 51].

У загальній структурі захворювань органів травлення провідне місце займають захворювання шлунка та ДПК, серед яких важливе місце належить ВХ [135].

ВХ в більшості країн світу, в тому числі й Україні, вважається поширеним захворюванням [30]. Згідно статистичних даних, дана патологія виявляється у 10-20% населення світу, в тому числі у США та у Європі, а смертність коливається від 6 до 9,7 на 100 тис. населення.

Якщо порівнювати з європейськими країнами, то для України є характерною висока захворюваність та частота рецидивування ВХ, що становить 20-25% [40].

Щорічно вперше вона діагностується у 70 тис. осіб, із них 1 тис. – діти [40, 98]. За даними Міністерства охорони здоров'я України, поширеність ВХ шлунка та ДПК у 2015 році становила 2303,2 на 100 тис. населення, а захворюваність –

129,8 особи на 100 тис. населення [89]. У структурі захворювань органів травлення в Україні на ВХ шлунка та ДПК припадає 13,29%, а серед дитячого населення 0,4-4,3% [51, 99].

ВХ може давати ускладнення, які можуть стати причиною інвалідності, а у деяких випадках призводити до летальних наслідків [89, 166]. За даними літератури у 15-20% хворих спостерігаються кровотечі із виразкових дефектів, у 5-10% – перфорації [23, 68, 167, 224].

В загальній структурі захворювань органів травлення спостерігається тенденція до зростання поширеності ВХ серед дитячого населення у 2-2,5 рази. Майже у половини дорослих, хворих на ВХ, причини виникнення знаходяться саме в дитячому віці [77, 191, 238].

Встановлено, у дітей у 4 рази частіше трапляється виразка ДПК, ніж шлунка [9, 61]. Так, серед дітей виразка ДПК трапляється у 82-87%, виразка шлунка у 11-13%, поєднання виразки шлунка і ДПК – у 4-6% [31, 55].

Відомо, що ВХ може траплятися у всіх вікових групах, починаючи з 8-місячного віку [77]. При цьому пік захворюваності припадає на 9-11 років у дівчат і 12-14 років у хлопців.

Не спостерігаються статеві відмінності у частоті ВХ в дітей до 4-8 річного віку, в подальшому відзначається тенденція до збільшення кількості хворих хлопців та переважання у дорослому віці [51, 192].

Є дані, які пов'язують це з захисною дією естрогенів, котрі регулюють активність регулятора трансмембранної провідності при муковісцидозі (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator, CFTR) і мембранного аніонного транспортера сімейства 26 (Solute carrier family 26 member 6, SLC26A6), що беруть участь в транспорті бікарбонатів, хлоридів і нейтралізації соляної кислоти [193].

Анамнестичні дані показують, що спадкова схильність при ВХ відмічається у 45-75% [55]. Також встановлено той факт, що поширеність серед міського населення у 2 рази вища, ніж серед сільського [41, 79, 262].

За епідеміологічними даними більше половини населення планети інфіковані *H. pylori* [64, 216]. За даними досліджень найбільш поширена інфекція *H. pylori* у жителів країн Азії та Африки, становить 80-90% популяції, а також Східної Європи і Південної Америки – 40-70%.

Дещо менші показники в економічно розвинених країнах Європи і Північної Америки, тут дана інфекція діагностується у 25-30% всього населення. Поширеність *H. pylori* досягає 80% в українській популяції [78].

За результатами міжнародних епідеміологічних досліджень ВХ ДПК, асоційована з *H. pylori*, виникає у майже 95% осіб [51, 74, 178].

Попри це, одні з останніх досліджень вказують на постійне зниження рівня поширеності *H. pylori* в різних країнах світу. У Кореї поширеність *H. pylori* у 2019 році була значно нижчою ніж в попередніх дослідженнях і становила 41,5%, тоді як у 2016 році – 51,3%, у 2011 – 54,4%, 59,6% у 2005 році та 66,9% у 1998 році. У Китаї при аналізі поширеності *H. pylori* серед дітей між 2005 і 2017 роками виявлено, що за цей період рівень зараження суттєво зменшився – з 25,6% до 12,8%. В Австрії протягом останніх 25 років зменшилась частота ВХ асоційованої з *H. pylori* з 20,7% до 2,3% [190].

Прогнозують, що в наступні десятиліття кількість випадків *H. pylori*-негативної ВХ прогресивно зростатиме, при цьому частка *H. pylori*-позитивних виразок зменшуватиметься [12, 173, 179]. Це, відповідно, зумовлює необхідність пошуку та вивчення інших факторів, які сприяють розвитку ВХ, особливо, у дитячому віці.

1.2. Особливості етіопатогенезу та перебігу виразкової хвороби

дванадцятипалої кишки в дітей

В сучасних умовах відстежується тенденція до збільшення частки дітей, у яких ВХ розвивається латентно або атипово з переважанням диспептичного синдрому та, водночас, зменшення частки, типового для ВХ, больового синдрому [102, 165]. Це доводить, що морфогенез та характер перебігу даного

захворювання змінюються та потребують вивчення на новому рівні. Зокрема, важливим є той факт, що частота шлунково-кишкових кровотеч, які посідають перше місце серед всіх ускладнень ВХ, збільшилась майже вдвічі, за рахунок саме «німих» виразок [5, 32, 66, 73, 87, 138].

Виділяють наступні особливості перебігу ВХ у дітей: значне «омолодження» патології (часто маніфестує у 7-9 років), нівелювання сезонності загострень, нетипові клінічні прояви (олігосимптомний перебіг або безбольовий варіант), тривале збереження запально-деструктивних змін, збільшення рецидивувань, збільшення кількості ускладнень [10, 51, 68, 113, 164].

Серед патогенетичних факторів, які впливають на розвиток ВХ умовно виділяють загальні та місцеві. До загальних факторів належать порушення гормональної та нервової регуляції діяльності органів гастродуоденальної ділянки (ГДД), до місцевих – порушення рівноваги між механізмами слизокарбонатного захисту та кислотно-пептичної агресії СО [183, 194, 205].

Визначено, що вплив на розвиток ВХ мають вплив різні фактори ризику, такі як психотравмуючі ситуації в сім'ї та в шкільному колективі, порушення в режимі харчування, обтяжена спадковість за захворюваннями органів травлення, наявність супутніх патологій, а також патогенетичні фактори, які порушують гормональну та нервову регуляцію ГДД, рівновагу між механізмами слизокарбонатного захисту та кислотно-пептичної агресії СО, наявність бактерії *H. pylori* [29, 50, 104, 145].

Як відомо, збій механізмів саморегуляції з порушенням секреторної і моторної діяльності верхнього відділу травного тракту може відбуватися у результаті дії на організм різних поєднань несприятливих чинників зовнішнього середовища, що, в свою чергу, створює передумови для виникнення ВХ [51, 54, 195, 243, 260].

До факторів, які сприяють маніфестації захворювання відносять: порушення режиму та характеру харчування, зокрема нерегулярне харчування, зловживання гострою, грубою, подразнювальною їжею, кавою, споживання їжі перед сном, тютюнопаління, споживання міцних спиртних напоїв та їхніх сурогатів, тяжка

фізична праця, конституційні фактори, нервово-психічні перенапруження та генетичні фактори [22, 51, 55, 89, 233, 263].

Одне із важливих місць у розвитку ВХ, особливо дуоденальної локалізації, посідає спадковість, проте успадковується не саме захворювання, а ризик його розвитку.

Варто відзначити, що за наявності ВХ у родичів першого ступеня спорідненості захворювання маніфестує приблизно у 3 рази частіше, а схильність передається по чоловічій лінії. Це може слугувати однією з основ виділення груп ризику даного захворювання у таких дітей [51, 89, 242].

Нерідко у дітей із ВХ відзначаються психоемоційні порушення з переважанням тривожно-депресивних і астено-невротичних розладів. Це пов'язується із раніше перенесеним стресом, наявністю стресової ситуації в сім'ї чи поза нею, жорстокою поведінкою з такими дітьми, алкоголізмом одного або двох батьків, незадовільними матеріально-побутовими умовами проживання та надлишковим інтелектуальним навантаженням [15, 42, 258, 259].

У загальному розумінні, патогенез ВХ зводиться до порушення рівноваги між факторами кислотно-пептичної агресії шлункового вмісту і елементами захисту СО шлунка та ДПК.

Таким чином, при посиленні факторів агресії чи зниженні факторів захисту і виникає, власне, ВХ. Н. Shay і D. C. H. Sun зобразили патогенез ВХ у вигляді, так званих, «ваг», де на одній чаші фактори агресії, а на іншій – фактори захисту. Якщо ваги в рівновазі, то ВХ, відповідно, не розвивається [38, 247].

Агресивна ланка виразкоутворення включає в себе підвищення секреції соляної кислоти, що зумовлено гіпертрофією залоз та гіперплазією парієтальних клітин, пепсиногену та пепсину, жовчних кислот, порушення гастродуоденальної моторики (затримка чи, навпаки, прискорення евакуації із шлунка), засівання слизової оболонки мікроорганізмами *H. pylori* [106, 141, 228, 261].

Послаблення захисних механізмів СО шлунка і ДПК може виникнути в результаті зниження вироблення та зміни складу шлункової слизі, зменшення секреції бікарбонатів, зниження регенераторної активності епітеліальних клітин,

погіршення мікроциркуляції слизової оболонки шлунка, зменшення вмісту простагландинів в шлунковій стінці, імунного захисту [89, 168, 220].

Певне місце в патогенезі ВХ займають, також, гормональні фактори, зокрема статеві гормони, гастроінтестинальні пептиди, гормони кори наднирників; біогенні аміни, такі як серотонін, гістамін; порушення процесів перекисного окиснення ліпідів [33, 38, 161, 204, 252].

Безумовно, одну з провідних ролей у виникненні ВХ відіграє *H. pylori* [215, 256]. Бактерія *H. pylori* колонізує тільки шлунковий епітелій і в ДПК живе в ділянках метаплазії [108, 109, 227].

H. pylori виробляє ферменти (уреази, фосфоліпаз, протеаз) і цитотоксини, що руйнують захисний слизовий шар і агресивно діють на СО. Уреаза розкладаючи сечовину до NH_4^+ і HCO_3^- , забезпечує оптимальний для виживання *H. pylori* рівень рН [144].

Локальне підвищення рН стимулює G-клітини слизової оболонки шлунка, таким чином підвищується секреція соляної кислоти. Штами *H. pylori*, які експресують білки CagA і VacA, істотно частіше асоціюються із розвитком ВХ. CagA порушує роботу сигнальних каскадів реплікації і апоптозу епітеліоцитів. VacA викликає утворення крупних пор в стінці клітини і гибель епітелію [124, 160, 213].

Як результат порушується баланс агресивних і захисних факторів в заселених *H. pylori* островцях шлункової метаплазії в ДПК і, таким чином, може формуватися виразковий дефект [8, 63, 71, 75].

Тривала персистенція *H. pylori* у СО супроводжується запальною інфільтрацією епітеліального шару, це призводить до порушення процесів клітинного оновлення що прогресує з розвитком атрофічних змін уже в дитячому віці.

H. pylori індукує запальний процес і ушкодження вивільненням токсинів, які стимулюють запальні клітини та ушкодження ними епітелію СО, а також безпосередньо діє на епітеліоцити, експресію факторів хемотаксису та імунну відповідь організму [28, 31, 122, 123, 214].

Останнім часом вивчається роль тол-подібних рецепторів на прояви реакції вродженого імунітету при ВХ, функцією яких є швидке розпізнавання та елімінація бактерій, вірусів тощо.

Тол-подібний рецептор 4, який володіє реактивністю до ліпополісахаридів грамнегативних бактерій відіграє особливу роль у розвитку інфекційно-запального процесу, викликаного *H. pylori*.

Існують твердження, що активація тол-подібних рецепторів 4 стимулює синтез прозапальних цитокінів або індукує апоптоз, а також сприяє ушкодженню тканин і прогресу захворювання [29, 117, 118].

Однією з головних ролей в імунопатогенезі *H. pylori*-асоційованої патології у дітей відіграє детермінація імунної відповіді, що відбувається за Th1-клітинним типом, та продукція відповідного спектру цитокінів [141].

Це група поліпептидних медіаторів, які беруть участь у формуванні та регуляції захисту в організмі. Тоді як, інтерлейкіни (IL) є основними імуномедіаторами, які визначають пригнічення чи активацію імунної відповіді на *H. pylori*.

За представленими в літературі даними, відомо, що IL-1 β , IL-6 та IL-8, які є прозапальними інтерлейкінами, можуть слугувати додатковими критеріями загострення *H. pylori*-асоційованої ВХ, тоді як протизапальні (IL-4 та IL-10) – тривалості запального процесу [7, 116, 119, 218].

H. pylori-індукована ВХ характеризується вираженим запаленням і активними агресивними чинниками, при *H. pylori*-негативній ВХ виявляється незначне запалення СО ГДД, малоактивними агресивними і значним дефіцитом захисних чинників. У таких хворих патогенез пояснюється погіршенням кровотоку, атрофією та метаплазією СО шлунка [12, 131, 140, 219].

Отже, ВХ шлунка та ДПК характеризується поліетіологічністю, складним багатокомпонентним патогенезом, великою кількістю атипових і безсимптомних форм, відсутністю клініко-ендоскопічних паралелей, варіабельністю функціональних показників, що визначає необхідність вивчення їхніх патогенетичних механізмів із нових позицій.

1.3. Роль ендотеліальної дисфункції у розвитку виразкової хвороби дванадцятипалої кишки в дітей.

Аналіз літератури підтверджує зростання поширеності захворювань травного тракту серед дітей. Значні статистичні розбіжності у поширеності захворюваності травного тракту у різних країнах, поодинокі статистичні дані показників у дитячому віці є наслідком відсутності єдиної універсальної тактики в їхній діагностиці, спрямованості в лікуванні та прогнозуванні на ранніх стадіях розвитку захворювання, що зі свого боку потребує проведення поглибленого наукового аналізу факторів ризику виникнення ВХ у дітей та пошуку нових ефективних методів її прогнозування і лікування [51, 175].

Окрім відомих теорій розвитку ВХ, останнім часом питання етіопатогенезу розглядаються з позицій порушень у судинному руслі.

Все більша кількість науковців приходять до висновку, що провідне значення в забезпеченні трофіки СО шлунка та ДПК належить васкуляризації останньої та функціональному стану її мікроциркуляторного русла [77, 88, 217].

Відкриття в 60-х роках активної ролі ендотелію призвело до істотного прогресу в області судинних захворювань. Судинний ендотелій являє собою активну динамічну структуру, яка вистилає абсолютно всі органи судинної системи організму та контролює безліч важливих функцій.

Терміном «функція ендотелію» або «ендотеліальна функція» визначають здатність ендотеліоцитів брати участь у виробленні широкого спектру вазоактивних речовин. Збалансоване виділення біологічно активних речовин сприяє підтримці гомеостазу [92, 255].

На сьогоднішній день є дані про багатогранність механізмів участі ендотелію у виникненні та розвитку різних патологічних станів. Це зумовлено не тільки його участю в регуляції судинного тонуусу, але й впливом на процеси атерогенезу, тромбоутворення та захисту цілісності судинної стінки.

Ендотелій вважають складним і багатофункціональним органом, що виконує імунну, вазоконстрикторну та вазодилатуючу функції [56, 115].

У патологічних умовах формується ендотеліальна дисфункція (ЕД) – дисбаланс між продукцією судинорозширюючих і судинозвужуючих речовин. У результаті ендотелій не забезпечує гемореологічний баланс крові, а це призводить до порушення функцій органів і систем [80, 81, 223].

ЕД є результатом різних захворювань, наприклад, атеросклерозу, артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, хронічної хвороби нирок, запальних захворювань кишечника та інших. При цьому, як правило, носить системний характер і виявляється не тільки в крупних судинах, але й у мікроциркуляторному руслі [56].

Враховуючи, що ЕД передусь розвитку клінічних проявів багатьох захворювань, перспективним є дослідження стану ендотелію на ранніх стадіях розвитку різних патологій, що має значне діагностичне та прогностичне значення [3, 16, 111].

Саме тому, перелік захворювань у патогенезі яких ЕД відіграє ключову роль постійно поновлюється [76]. Звичайно, не виключається участь порушення функції ендотелію у формуванні кислотозалежних захворювань, зокрема ВХ [13, 85, 223].

У науковій літературі описують не менше двадцяти біологічно активних речовин та факторів, які забезпечують функціонування ендотелію [80]. Проте, основними маркерами ЕД вважають ендотелін-1 (Et-1) та монооксид нітрогену (NO) [11, 240].

Після, відносно недавнього, відкриття (у 1980 році) молекули монооксиду, вчені всього світу вивчали її в різних напрямках і доказали її участь у багатьох біохімічних та фізіологічних процесах [80].

А у 1998 році F. Murad, R. Furchgott і L. Ignarro отримали Нобелівську премію в області медицини за відкриття NO як сигнальної молекули в регуляції роботи серцево-судинної системи [35, 59, 226].

NO синтезується із L-аргініну в присутності ряду кофакторів і кисню за допомогою різних ізоформ NO-синтази (NOS): нейрональної (nNOS), ендотеліальної (eNOS) і індукованої, або макрофагальної (iNOS, або mNOS) [56,

152, 215]. Дві з них (nNOS та eNOS) належать до конститутивних – експресуються в клітині постійно, тоді як остання (iNOS) є індукцибельною і для її активації потрібні декілька годин та дія таких факторів, як цитокіни, ендоксини та інші.

Активація nNOS та eNOS залежить від концентрації іонів кальцію, при цьому вони продукують невелику кількість NO, активація iNOS не потребує іонів кальцію і спричиняє підвищення NO у сотні разів [59, 69, 225].

Механізм дії nNOS та eNOS полягає в тому, що іони кальцію під впливом деяких стимулів входять у клітину, зв'язуються в єдиний комплекс із кальмодуліном, а він, в свою чергу, виступає як кофактор і активує NOS. Синтезований в ендотелії NO, при цьому, стимулює розчинну гуанілциклазу. Вміст в клітині циклічного гуанозинмонофосфату підвищується, а він, відповідно, і опосередковує всі ефекти NO [56, 151, 206].

Відомо, що nNOS присутня в нейронах, ендотеліальних клітинах, тромбоцитах, скелетних м'язах, нервових сплетеннях ШКТ та на поверхні клітин СО шлунка. eNOS локалізується в ендотелії, тромбоцитах, гломерулах і в клітинах капілярів нижнього шару шлункових залоз, а також у підслизовій оболонці. iNOS з'являється в організмі зазвичай після індукції деякими ендоксинами та цитокінами, бактеріальними ліпополісахаридами, а також ультрафіолетом та гормонами [253]. Існує припущення, що активація iNOS є складовою частиною багатьох захисно-адаптаційних реакцій [59, 212, 255].

Проте, згідно з даними провідних учених, підвищена активність iNOS в СО шлунка є одним із факторів виразкоутворення [251]. При цьому спостерігається гіперемія слизової оболонки, підвищується стимуляція секреції обкладовими клітинами соляної кислоти і, як наслідок, утворення виразкового дефекту [225]. А про підвищену активність iNOS при активній фазі хронічного гастриту та зниженні її активності при ремісії захворювання свідчать публікації як вітчизняних, так і зарубіжних науковців.

Ряд даних свідчить про те, що NO може утворюватись у шлунку людини і неферментативним шляхом за рахунок приєднаних іонів водню до проковтнутих

зі слиною нітратів. У товстій кишці з використанням нітриту і нітрату анаеробні бактерії також здатні утворювати NO [59, 225].

NO є основним вазодилататором, який постійно синтезується ендотелієм в фізіологічних умовах. Під дією вільних радикалів, ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності, протизапальних цитокінів, які називають факторами ризику, порушується здатність ендотелію синтезувати NO та знижується його біодоступність, а це призводить до виникнення ЕД [3, 11, 253].

Окрім того, NO бере участь у функціонуванні сечовидільної та дихальної системи, проліферації, апоптозі і диференціюванні клітин, забезпечує нейротрансмісію в нітроергічних нейронах і стійкість до стресових чинників [264]. За допомогою NO посилюється ефект циклооксигенази, що призводить до збільшення утворення прозапальних ейкозаноїдів, таким чином виступаючи посередником у запальному процесі [212]. NO, який виробляється макрофагами, проявляє цитотоксичні властивості стосовно пухлин і бактерій [150]. Антитромбогенна дія NO проявляється у гальмуванні агрегації та адгезії тромбоцитів, експресією фактора активації тромбоцитів та формуванні тромбу [6, 39, 105, 176, 234, 246].

Варто зазначити, що роль NO у розвитку ЕД, як однієї із ключових ланок у патогенезі, доведена при багатьох захворюваннях [50]. Також невід'ємну роль NO виконує і у підтриманні нормального функціонування травної системи. Як відомо, окрім того, що NO виступає медіатором у запальних процесах та забезпечує належну мікроциркуляцію органів травлення, він, також, має вплив на секрецію клітинами СО шлунка соляної кислоти, слизу, бікарбонатів, підшлунковою залозою – інсуліну, впливає на регуляцію моторики стравоходу, шлунка, кишечника та тонус сфінктерів ШКТ [59, 240, 248].

Джерелом NO у травному тракті людини є епітеліальні клітини, судинний ендотелій, гладкі м'язи, нейтрофіли, макрофаги, ентеральні нейрони тощо [50, 186, 232].

Однією з важливих фізіологічних функцій NO, вважають, забезпечення моторної функції травного тракту. Роль NO у регуляції моторної активності

шлунку пов'язують із прямою дією на гладкі м'язові клітини та із присутністю NOS у нейронах ШКТ [59, 232]. У відповідь на стимуляцію нейронів підвищується синтез NO, який проникає в м'язовий шар активує там синтез циклічного гуанозинмонофосфату, а це призводить до релаксації міоцитів [65, 225].

Відповідно, при блокуванні NOS спостерігається порушення моторики шлунка [59]. Доказаним є вплив NO на пілоричний відділ: при низькій його концентрації виявляють пілороспазм, а при високій – дуоденогастральний рефлюкс [232]. Також, гіперпродукція NO призводить до стійкої релаксації нижнього стравохідного сфінктера, таким чином, впливаючи на збільшення кількості та тривалості шлунково-стравохідного рефлюксу та розвитку езофагіту [39, 69, 257].

На сьогодні питання впливу NO на секреторну активність шлунку та ДПК залишається дискусійним [59]. Більшість робіт вказують на гальмівний вплив NO на шлункову секрецію, як через зниження тонічної активності блукаючих нервів, так і через виділення соматостатину [225]. Вважають при цьому, що одним із механізмів гальмування NO шлункової секреції реалізується на фоні його впливу на циклооксигенази. Як наслідок збільшується синтез простагландинів, а вони, в свою чергу, гальмують стимульовану секрецію соляної кислоти [143, 248].

Деякі дослідники відносять NO до медіаторів неспецифічного захисту СО шлунку від механічного та хімічного ураження, підтверджуючи гастропротекторний ефект NO на пошкоджену СО [6, 39, 170].

Також є дані, що NO, який знаходиться у СО ДПК, у відповідь на кислотне її подразнення, виступає одним із медіаторів дуоденальної секреції бікарбонатів [6, 128, 154].

З іншої сторони, блокування синтезу простагландинів, як основний механізм розвитку ВХ, призводить до зниження синтезу слизу, бікарбонатів та NO, погіршуючи при цьому мікроциркуляцію і створюючи додатковий ризик пошкодження СО шлунку і ДПК. Припускають, що саме дефіцит NO в тканині є однією з причин пізнього загоєння виразок [6, 65, 88, 143].

Не дивлячись на це, існують поодинокі дослідження, які підтверджують припущення щодо участі NO у процесі ульцерогенезу, через зменшення його активності в усіх структурних елементах шлунку в разі загоєння виразкового дефекту. Також підтверджується зростання активності NO у залозистих клітинах та судинах при запальному процесі СО шлунку та ДПК, підсилюючи шлункову секрецію та моторику [44, 50, 154, 254].

На сьогоднішній день найпотужнішими вазоконстрикторними речовинами вважають ендотеліни. Вивільняються вони клітинами при тканинній гіпоксії чи як реакція на імунне чи механічне ушкодження. Сімейство ендотелінів складається із трьох (Et-1, Et-2 та Et-3) пептидів, які схожі за своєю структурою, але ендотеліальними клітинами синтезується лише Et-1 [85, 248]. Et-1 відомий як потужний судинозвужуючий пептид з проліферативними, профібротичними, прооксидативними та протизапальними властивостями [142, 250].

У нормі Et-1 утворюється при стимуляції такими факторами як адреналін, тромбін, ангіотензин, вазопресин та інші. Et-1 регулює ангіогенез судин секретуючись всередину судинної стінки, де розташовуються специфічні рецептори.

При дії на різні рецептори може регулювати дві протилежні судинні реакції – скорочення та розслаблення. Скорочення судини відбувається при впливі Et-1 на ETA-рецептори, які знаходяться на клітинах м'язів судин [142]. При активації ETB-рецепторів ендотелію стимулюється синтез NO, таким чином, опосередковано, відбувається вазодилатація [11, 50, 121].

Відомо, що підвищене утворення такого потужного вазоконстриктора, як Et-1 визначає ЕД та може випереджати появу клінічних проявів різних захворювань [163]. Концентрація Et-1 має прогностичне значення та може слугувати надійним скринінговим тестом для діагностики хронічної серцевої недостатності [121].

У ряді досліджень вказують, що Et-1 визначають як предиктор річної летальності при гострому інфаркті міокарда [11]. Також, є дані, що рівень Et-1

підвищується у хворих із гіпертонічною хворобою, особливо при поєднанні з атеросклеротичним ураженням судин [3, 81].

У травній системі Et-1, так само як NO виконує роль біорегулятора: передає нервові імпульси, впливає на моторику і шлункову секрецію, мікроциркуляцію та цитопротекцію [85, 248].

На думку науковців, гіперпродукція Et-1 в антральному відділі шлунку створює передумови для виникнення моторних розладів і рефлюксу. Відомо, що Et-1 стимулює секрецію гастрину, тонізує нижній стравохідний сфінктер і посилює шлункову моторику. Зниження активності Et-1 сприяє зниженню тонусу нижнього стравохідного сфінктера, моторній дисфункції стравоходу і шлунка та підсилює кислотно-пептичну агресію в стравоході. Визначають підвищення Et-1 і при загостренні ВХ. Вважають, що підвищення концентрації Et-1 пов'язане зі збільшенням його вивільнення при ушкодженні судини [50, 85].

На думку інших дослідників гіперпродукція Et-1 разом із гіпердинамічною циркуляцією і гіперпродукцією пероксинітриду, що зумовлює NO, підвищує чутливість СО ШКТ до пошкодження [44, 248].

Нозологічна «автономія» ВХ призвела до створення лікувальних стандартів, спрямованих на етіотропну терапію й корекцію функціональних порушень у роботі органів травлення, без урахування в більшості випадків ролі інших систем організму, особливо системи кровопостачання.

У кислому просвіті шлунка та тривалому кислотно-пептичному процесі травлення адекватний кровотік через слизову оболонку є одним із суттєвих механізмів підтримки цілісності слизової, оскільки цей потік крові видаляє кислоту та забезпечує енергією для підтримки нормальної функції слизової [90]. Подібним чином гострий стрес зазвичай призводить до ішемії та наступних виразок. За даними літератури, у хворих на ВХ у період загострення є виражені порушення центральної гемодинаміки, регіональної гемодинаміки й мікроциркуляторні розлади [26]. Порушення центральної гемодинаміки проявляються зниженням ударного об'єму й систолічного індексу більше ніж у 2 рази на тлі збільшення загального судинного опору органів черевної порожнини,

що погіршує регіональну гемодинаміку і мікроциркуляцію в органах черевної порожнини [57].

Гіпокінетичний тип центральної гемодинаміки відзначається у хворих із часто рецидивуючим, затяжним перебігом ВХ в анамнезі й тривалістю захворювання понад 10 років.

Гіперкінетичний тип кровообігу також зустрічається вірогідно частіше у хворих із ВХ порівняно зі здоровими. У молодих хворих із коротким виразковим анамнезом і тяжким перебігом ВХ, кровотечами й перфорацією в анамнезі трапляється гіперкінетичний тип.

Порушення регіонарної гемодинаміки проявляються посиленням внутрішньопечінкового кровообігу й утрудненням венозного відтоку по воротній вені, гіперпарасимпатикотонічним посиленням артеріального кровонаповнення й зниженням венозного відтоку від СО шлунка й ДПК, підвищенням загального периферичного судинного опору й зниженням хвилинного об'єму кровопостачання органів черевної порожнини [84]. Всі ці фактори сприяють виникненню ішемізації СО у період загострення ВХ і посилюють її.

Крім того, кровотік із слизової оболонки шлунка зменшується у пацієнтів із активною виразкою шлунка. Підслизова ін'єкція ET-1 у стінку шлунка призводить до пошкодження слизової оболонки, оскільки її цілісність руйнується через зменшення кровотоку. Багато авторів вважають, що основну роль відіграють мікроциркуляторні розлади в органах травлення, пов'язані зі станом кровотоку в черевному стовбурі та станом центральної гемодинаміки [26, 84, 90].

З огляду на це питання індивідуального прогнозування перебігу ВХ й ризику розвитку ускладнень на основі аналізу стану центральної і регіональної гемодинаміки є дуже актуальним, особливо в дітей та при довготривалому перебігу ВХ. Це є логічним продовженням питання про оптимальну лікувальну тактику в конкретного хворого — персоніфіковане лікування.

Достатній кровотік через слизову оболонку залежить від балансу між вивільненими ендотелієм речовинами, що збільшують кровотік, вазодилатацію та антиагрегаційну активність, та речовинами, що зменшують кровотік та сприяють

агрегації тромбоцитів. Дані свідчать про те, що NO діє як один з ендогенних судинорозширювальних засобів для регулювання гастродуоденального слизового потоку крові та підтримки його цілісності та захисту [81].

Мікроциркуляторні розлади у хворих із ВХ проявляються ремоделюванням у капілярах та слизової оболонки шлунка й ДПК і є однією з провідних ланок патогенезу, що спричиняє зниження адаптаційних можливостей організму, резистентності й погіршення трофічних процесів у СО шлунка та ДПК.

Ключова роль мікроциркуляторних розладів підтверджується тим, що при класичній ВХ спостерігається некроз СО, підслизового й часто м'язового шару, з ушкодженням ендотелію судин, мікротромбозами, мікрокрововиливами й неспецифічною інфільтрацією клітинними елементами. Такий субстрат хвороби спостерігається незалежно від наявності або відсутності хелікобактеріозу.

Підвищення регіональної продукції оксиду азоту при хелікобактерній контамінації СО шлунка відбувається на тлі системного зменшення його продукції при стрес-асоційованих станах (до яких належить ВХ). Це підсилює мікроциркуляторні розлади у СО шлунка та ДПК.

Таким чином, у зв'язку із багатогранними та неоднозначними відповідями на питання впливу NO та Et-1 на травний тракт та участі його в патогенезі розвитку гастроентерологічних захворювань, воно залишається відкритим та потребує подальшого вивчення.

1.4. Характеристика схем лікування виразкової хвороби дванадцятипалої кишки в дітей

Основною метою лікування ВХ є усунення симптомів загострення захворювання і досягнення швидкого та повного відновлення СО, за рахунок нормалізації кислотного-пептичної продукції та моторно-евакуаторної функції, ерадикації *H. pylori* та посиленні резистентності СО шлунка та ДПК [75, 139, 171, 222].

Роль *H. pylori* в патогенезі ВХ, на сьогоднішній день, є загальновідомою. Ще з 1996 року, коли був прийнятий перший Маастрихтський консенсус, було визначено необхідність призначення антихелікобактерної терапії у всіх хворих з *H. pylori*-асоційованою ВХ. Вже тоді в ерадикаційних схемах важливе місце займали інгібітори протонної помпи, а серед антибіотиків кларитроміцин, амоксицилін і метронідазол, які призначали на 7 днів, що сьогодні вважається недостатнім по тривалості [83]. У 2000 році був прийнятий Маастрихтський консенсус-2, в якому, окрім першої лінії ерадикації (інгібітор протонної помпи, кларитроміцин, амоксицилін або метронідазол), була представлена друга, яка включала в себе інгібітор протонної помпи, вісмут, метронідазол, тетрациклін. Основним, висвітленим в Маастрихтському консенсусі-3 (2005 рік), було те, що вчасна ерадикаційна терапія *H. pylori* зменшує ризик виникнення раку шлунка [103].

Проте, попри значні успіхи в ерадикації *H. pylori* вже в Маастрихтському консенсусі-4 (2010 рік) вперше було піднято питання про збільшення випадків резистентності *H. pylori* до кларитроміцину [83]. Дане питання зберегло свою актуальність і на п'ятому консенсусі (Маастрихт-5, 2015 рік), де були розділеними підходи до лікування в різних регіонах залежно від резистентності *H. pylori* до кларитроміцину та метронідазолу, включаючи подвійну стійкість до цих препаратів [46, 67].

У регіонах з низьким рівнем резистентності *H. pylori* до кларитроміцину (<15%) рекомендується починати з трикомпонентної терапії, яка включає в себе інгібітори протонної помпи, кларитроміцин, амоксицилін. Потрійна терапія в таких випадках розглядається в якості терапії першої лінії та може призначатися емпірично. Підвищення ефективності даної терапії можливе при використанні подвійної дози інгібіторів протонної помпи, збільшенні тривалості терапії до 14 днів і додаванні до стандартної трикомпонентної терапії препаратів вісмуту [174]. Як варіант ерадикаційної терапії першої лінії може бути призначена класична квадротерапія на основі препаратів вісмуту в комбінації з інгібітором протонної помпи, тетрацикліном і метронідазолом [67, 96, 103].

Квадротерапія з препаратами вісмуту призначається також як основна схема другої лінії при неефективності стандартної потрійної терапії. Іншою схемою другої лінії є схема ерадикації, що включає інгібітор протонної помпи, левофлоксацин і амоксицилін [100, 137].

Альтернативними варіантами ерадикації першої лінії є послідовна терапія (інгібітор протонної помпи + амоксицилін з подальшим переходом на інгібітор протонної помпи + кларитроміцин + метронідазол) та квадротерапія без препаратів вісмуту (інгібітор протонної помпи + амоксицилін + кларитроміцин + метронідазол) [185, 202].

Класична квадротерапія та квадротерапія без препаратів вісмуту призначається в регіонах з високою резистентністю до кларитроміцину. Перша призначається при подвійній резистентності як до кларитроміцину, так і до метронідазолу в якості ерадикаційної терапії першої лінії [95].

Окрім використання подвійної дози інгібіторів протонної помпи, для підвищення ефективності ерадикації *H. pylori*, можна використовувати інгібітори протонної помпи, які слабо взаємодіють із цитохромним ізоферментом CYP2C19, який відповідає за метаболізм інгібіторів протонної помпи в печінці, такими як езомепразол або рабепразол.

Такі препарати мають неферментний шлях метаболізації, завдяки чому їх ефективність не залежить від генетичного поліморфізму CYP2C19, а рівень активної речовини в крові більш довготривало зберігається стабільним, тому їх кислотнотнижувачий ефект є більш швидким та стійким [83, 184, 207].

У рекомендаціях Маастрихтського консенсусу-5 зазначається, що антихелікобактерна терапія може викликати порушення якісного та кількісного складу нормальної мікробіоти ШКТ, що проявляється діареєю, нудотою, блюванням, метеоризмом і призводить до розвитку *Clostridium difficile*-асоційованої хвороби [127, 129, 238].

При цьому додавання пробіотика *Saccharomyces boulardii* (в Україні – «Ентерол 250») знижує кількість побічних ефектів та підвищує ефективність ерадикаційної терапії *H. pylori* [67, 100, 198]. Незважаючи на це, експерти

Торонтського консенсусу заперечують доцільність рутинного призначення пробіотиків [67]. Це вказує на необхідність додаткового вивчення безпосереднього впливу пробіотиків на *H. pylori* [126, 172, 191].

Отже, всі п'ять міжнародних рекомендацій є присвяченими покращенню ерадикації [14]. Незважаючи на це, на сьогоднішній день, спостерігається неухильне зниження ефективності стандартних схем ерадикаційної терапії *H. pylori*, саме тому ведеться постійний пошук нових шляхів оптимізації ерадикаційної терапії за рахунок підвищення ефективності і покращення безпеки та переносимості протоколів лікування [1, 196].

Результати успішної ерадикації *H. pylori* давали підставу сподіватися на радикальне розв'язання проблем, пов'язаних з ВХ, насамперед на припинення сезонних рецидивів захворювання і запобігання серйозним її ускладненням [148, 153].

Звертаючи увагу на це, авторитетні науковці висували твердження, що можливе повневиліковування ВХ. Проте, незважаючи на зменшення інфікування населення *H. pylori*, загальна кількість хворих на ВХ, і надалі, залишається високою.

Частіше трапляються випадки, так званих, *H. pylori*-негативних виразок, що спричиняє труднощі з їх лікуванням. Однак у національних консенсусах цій проблемі приділено недостатню увагу [12, 134].

Лікування *H. pylori*-негативних виразок, на сьогоднішній день, окрім режимно-дієтичних рекомендацій, здійснюється шляхом монотерапії стандартними дозами інгібіторів протонної помпи або H_2 -гістаміноблокаторів протягом 4-6 тижнів (при локалізації дефекту в ДПК) або 6-8 тижнів (при виразках шлунка) [89, 112, 157].

У 80-х роках H_2 -гістаміноблокатори були найбільш популярними противиразковими препаратами. Після того, як в базисній антисекреторній терапії стали широко використовуватись інгібітори протонної помпи, H_2 -гістаміноблокатори дещо втратили свої позиції та почали призначатися рідше, в

основному, при неможливості призначення інгібіторів протонної помпи або ж в комплексі з ними, для кращого антисекреторного ефекту.

Клінічні спостереження вказують, що ефективність лікування інгібіторами протонної помпи у хворих із *H. pylori*-негативною ВХ дещо гірші, у порівнянні з *H. pylori*-позитивною ВХ, проте термін загоєння виразкового дефекту майже не відрізняється [12, 38, 120, 199].

Також для зниження кислотності шлунка у пацієнтів із незначним його підвищенням застосовують антацидні препарати. У разі неефективності, або недостатньої ефективності вказаних груп препаратів для підвищення резистентності СО шлунка та ДПК рекомендують цитопротектори протягом 2-4 тижнів [89, 149, 180, 200].

Окрім цього, пацієнтам із ВХ призначають репаранти, які стимулюють слизоутворення і захищають СО від кислотно-пептичного впливу, сприяють реепітелізації та формуванню рубця.

При порушенні моторної функції призначаються прокінетики. А хворим із вираженим больовим синдромом спазмолітики. Часто у схемах комплексного лікування використовують седативні препарати [48].

Багатофакторність етіопатогенезу ВХ, який визначає розвиток та впливає на рецидивування визначає необхідність у пошуку нових альтернативних підходів до лікування цієї патології [51, 197, 230].

Останнім часом широко впроваджуються в медичну практику донатори NO. До них належать нітрати, L-аргінін-вмісні препарати, неорганічні нітросполуки, S-нітрозотіоли тощо.

Зокрема встановлено, що додавання до стандартної терапії стабільної стенокардії препаратів – донаторів NO, у пацієнтів із хронічною хворобою нирок покращує перебіг ішемічної хвороби серця [27, 237].

Застосування донаторів NO в пульмонології сприяє покращенню показників функції зовнішнього дихання, зниженню легеневої гіпертензії при загостреннях хронічного обструктивного захворювання легень, окрім цього, зменшує прояви денної сонливості, депресії та покращенню якості життя таких пацієнтів [17].

Широкий спектр донорів NO з'явилися терапевтичними засобами для загоєння ран, імунної відповіді на інфекцію та раку [110, 264]. Своє місце препарати – донатори NO знайшли, також, в акушерстві. Вживання таких препаратів застосовують для профілактики акушерських ускладнень у вагітних із синдромом втрати плода [49].

Доведено, що донатори NO зменшують ступінь жирової дистрофії та зону некрозу, інактивують запалення та фіброзне переродження печінки. Під час лікування гострих та хронічних гепатитів різної етіології, гепатозів та цирозів значно покращуються показники портальної і печінкової гемодинаміки та мікроциркуляції, зменшується ступінь гіпоксії гепатоцитів [45, 107].

Результати деяких досліджень свідчать про те, що прийом донаторів NO частково захищає від розвитку неалкогольного стеатопанкреатиту [236].

NO, як один із основних гальмівних нейромедіаторів м'язової функції ШКТ, бере участь у релаксації нижнього стравохідного сфінктера [254]. Встановлено, що нормалізація вмісту метаболітів NO в пацієнтів із гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ) та стабільною стенокардією напруги зменшує частоту симптомів ГЕРХ [177].

Терапевтичні ефекти донаторів NO використовують для покращення шлункової акомодатії після прийому їжі при функціональних розладах, при цьому вони зменшують дискомфорт і знижують ризик потрапляння їжі та шлункового соку в стравохід [254].

Інші дослідження продемонстрували, що саме NO опосередковує гастропротекторні ефекти гастрину й нестероїдних протизапальних препаратів, в таких випадках одним із важливих механізмів дії цих препаратів є покращення мікроциркуляції шлунка шляхом релізингу NO.

Введення препаратів – донаторів NO прискорює загоєння ацетатних виразок, а при етанолових ураженнях полегшує ураження СО [45, 241].

Подальші дослідження встановили роль NO у активації декількох елементів захисту СО шлунка, включаючи секрецію слизу та бікарбонату, реактивну

гіперемію та утворення «мукоїдної кришки» на місцях пошкодження епітелію, що сприяє швидкій реепітелізації після ураження [254].

На сьогоднішній день в практичній медицині все частіше використовують препарати з капіляротропною дією або ті, що покращують місцеве кровопостачання [21].

Своє місце дані препарати знаходять і в гастроентерології. Зокрема, є дані, що при лікуванні медикаментозного гепатиту, капіляротропні препарати нормалізують трансаміназну активність крові, знижують вміст білірубіну, активність лужної фосфатази, що свідчить про послаблення запального процесу в печінці та активацію регенерації органу, а сумісне використання цих препаратів разом із нестероїдними протизапальними або антимікробними препаратами попереджає прояви цитолітичного та холестатичного синдромів [18, 19].

Деякі науковці вказують на протизапальну, гастропротекторну та противиразкову дію капіляротропних препаратів та доцільність їх призначення при виразкових дефектах.

На моделі спирто-преднізолонової виразки, в експериментах на щурах, було встановлено, що дані препарати не тільки зменшували кількість виразок, але й чинили виражену нормалізуючу дію на стан біохімічних показників сироватки крові, зокрема підвищення рівня загального білка та глюкози, зменшення рівня креатиніну та сечовини [36, 101].

Отже, зважаючи на полівалентну дію донаторів NO та капіляротропних препаратів на організм, дані препарати, ймовірно, можуть бути ефективними й в лікуванні ВХ. Однак, даних щодо застосування даних препаратів у комплексному лікуванні ВХ як у дорослих, так і в дітей, знайдено не було.

КОРОТКЕ РЕЗЮМЕ ДО РОЗДІЛУ:

1. Проведений огляд літератури показав, що однією з найбільш важких патологій органів травлення залишається ВХ.
2. Відоме на сьогоднішній день противиразкове лікування не завжди забезпечує досягнення стійкої ремісії та попередження рецидивування.

3. Вивчення участі NO та Et-1 в етіопатогенезі та лікуванні ВХ є перспективним та не до кінця з'ясованим, що вказує на потребу в подальших дослідженнях.

Друковані роботи до розділу:

1. Сорокман ТВ, Молдован ПМ, Черней НЯ, Попелюк НО. Стан мікробіоценозу кишечника в дітей, хворих на хелікобактерасоційовану виразку дванадцятипалої кишки. Здоров'я дитини. 2021;19(2):27-32. doi: [10.22141/2224-0551.16.2.2021.229875](https://doi.org/10.22141/2224-0551.16.2.2021.229875)

2. Sokolnyk SV, Sorokman TV, Vodnar GB, Moldovan PM, Loziuk IY, Vaskul NY. Marker profile of digestive system organs comorbid pathology in children. Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(11):272-8. doi: [10.12775/JEHS.2020.10.10.026](https://doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.10.026)

3. Сорокман ТВ, Васкул НЯ. Особливості імунної відповіді на інфекцію *Helicobacter pylori* у дітей із хронічною гастродуоденальною патологією та лямбліозом. В: Хухліна ОС, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Особливості коморбідного перебігу захворювань та їх фармакотерапія в клініці внутрішньої медицини; 2017 Жов 5-6; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2017, с. 113-4.

4. Сорокман ТВ, Васкул НЯ, Лозюк ІЯ. Особливості перебігу виразкової хвороби у дітей, ускладненої виразковою кровотечею. В: Матеріали Всеукр. наук.-метод. конф., присвяч. 25-річчю медичного інституту Сумського державного університету Перспективи розвитку медичної науки і освіти; 2017 Лис 16-17; Суми. Суми: СумДУ; 2017, с. 109-10.

5. Сорокман ТВ, Васкул НЯ. Коморбідність при захворюваннях травної системи у дітей. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків. Проблемні питання коморбідних станів у дітей та підлітків; 2017 Лис 16-17; Харків. Харків; 2017, с. 132.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Робота виконана на кафедрі педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету (завідувачка кафедри – д.мед.н., проф. Сокольник С. В.), на базі гастроентерологічного відділення (завідувачка – Парфьонова І.В., ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня», м. Чернівці (головний лікар – Чепіль М.І.), хірургічного відділення КНП «Міська дитяча клінічна лікарня», м. Чернівці (головний лікар – к.мед.н., доцент, Заслужений лікар України Сторожук С.М.), ТОВ «Дігест», м. Чернівці (головний лікар – Ткачук С.Є.), клініко-діагностичної лабораторії ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня», м. Чернівці (завідувачка – Ігнатюк Т.В.).

Висловлюю щире подяку адміністрації університету та співробітникам ОКНП «Обласна дитяча клінічна лікарня», КНП «Міська дитяча клінічна лікарня», ТОВ «Дігест» та лабораторій за практичну допомогу і сприяння у виконанні роботи.

Дисертаційна робота проведена з урахуванням основних положень GCP (1996 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2013 рр.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. (зі змінами, внесеними згідно з наказом МОЗ України № 523 від 12.07.2012 р.) та за позитивним висновком комісії з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету (протокол №1 від 21.09.2017 р.), що підтверджено 17 червня 2021 року (протокол № 9).

Участь дітей у дослідженні проведено за інформаційною згодою батьків після попереднього пояснення мети, методів та обсягу лабораторних та інструментальних методів дослідження, а також, підходів до лікування дітей.

Критерії включення в дослідження:

1. Однотипність клінічного діагнозу (діагноз виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки) верифіковано у ОДКЛ згідно наказу МОЗ України №59 від 29.01.2013 року [58].
2. Національність (етнічні українці).
3. Місце проживання (місто Чернівці, Чернівецька область).
4. Вік (8-17 років).
5. Підписана інформована згода батьків та дитини на участь у дослідженні.

Критерії не включення в дослідження:

1. Наявність інших запальних захворювань в гострій фазі та ускладнень.
2. Вживання лікарських засобів (зокрема антибактеріальних та антисекреторних препаратів) протягом 3-ох місяців.
3. Куріння.
4. Наявність захворювань ротової порожнини та зубів.
5. Непідписання інформованої згоди батьками та пацієнтом на проведення запланованого обстеження.
6. Гіперчутливість до медикаментозних засобів, запропонованих в схемі лікування.

Критерії виключення пацієнта з дослідження:

1. Рішення пацієнта та батьків припинити свою участь у дослідженнях.
2. Недотримання комплаєнсу впродовж діагностики та лікування.
3. Поява у процесі дослідження критеріїв виключення.

2.1. Методи дослідження

Усім дітям проводили анкетування за спеціально розробленою співробітниками кафедри педіатрії та медичної генетики анкетною (протокол № 16 від 08.02.2016 року) для визначення комплексної оцінки стану здоров'я на основі вивчення соціального, біологічного та генеалогічного анамнезів.

Дітям, які знаходились під спостереженням, проводили ретельне параклінічне дослідження за загальноприйнятими в клініці методиками – загальний аналіз крові, біохімічні показники крові, аналіз крові на глюкозу, загальний аналіз сечі, аналіз калу на наявність яєць гельмінтів, копрограма. Інструментальні методи діагностики включали езофагогастроуденофіброскопію ((для верифікації виразки, трактування змін слизової оболонки (СО) відповідно до «Сіднейської системи» (1990) із урахуванням особливостей в дітей (Долецький С.Я., 1984) [25], виявлення ендоскопічних ознак інфікування *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) та проведення щипкової біопсії СО шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК) для визначення варіанту та активності запального процесу за критеріями, запропонованими Григор'євим П.Я. та співавт. (1986) [20], мікроскопії *H. pylori* [4], визначення концентрації ендотеліну-1 (Et-1), монооксиду нітрогену (NO)) за допомогою відеоендоскопічної стійки «OLYMPUS EVIS EXERA II CV-165» та відеогастроскопа «GIF-Q165», топографічну інтрагастральну рН-метрію (для визначення кислотності шлункового соку за методикою, розробленою професором Чорнобровим В.М. (1990 р.) [91] за допомогою Рн-метра «РН-150М»), ультразвукове дослідження органів черевної порожнини (для встановлення можливої наявності супутньої патології) та ультразвукова доплерографія для визначення швидкості регіонарного кровотоку в черевному стовбурі і його діаметру на ультразвукових апаратах «SSA-550А», «Kontron sigma 5000»). Всі дослідження проводились за загальноприйнятими методиками.

Інфікування *H. pylori* підтверджували цистоскопією мазків-відбитків, які профарбовували азур-еозином, розглядали під масляною імерсією зі збільшенням $\times 630$ (*H. pylori* візуалізувався як зігнута або спіралеподібна бактерія); за допомогою швидкого уреазного тесту з використанням набору реактивів фірми «Farmasco» (Швеція); визначення специфічних імуноглобуліни класів М, А та G до антигену CagA *H. pylori* у сироватці крові за загальноприйнятою методикою з використанням діагностичної тест-системи «ХелікоБест-антитіла» (серія D-3752) та набору реактивів фірми «Вектор БЕСТ» (м. Новосибірськ, Російська

Федерація); методом імуноферментного аналізу виявляли наявність антигену CagA *H. pylori* в калі.

Кінцеві стабільні метаболіти монооксиду нітрогену в крові, слині та біоптаті СО визначали методом, що базується на відновленні нітратів до нітритів за реакцією з реактивом Гріса (розрахунок проводили по калібрувальному графіку за відомими концентраціями нітриту натрію).

Для цього до 1,0 мл сироватки крові додавали 0,5 мл 30 %-ного сірчаноокислого цинку для депротеїнезації, ретельно змішували, центрифугували 15 хв при частоті обертання 3000 г. Супернатант зливали в суху чисту пробірку, в яку додавали 60 мг сухого відновлювача (марганець сірчаноокислий, цинковий пил, барій сірчаноокислий та реактив Гріса), ретельно перемішували та залишали на 15 хв при кімнатній температурі, періодично струшуючи. Додавали 1,0 мл 12,5 %-ної оцтової кислоти, струшували. Центрифугували 15 хв при частоті обертання 3000 г. Супернатант акуратно зливали в пробірки та вимірювали оптичну щільність при довжині хвилі $540 \text{ нм} \pm 2 \text{ нм}$.

Забір слини в кількості 3 мл проводили натще після триразового полоскання ротової порожнини дистильованою водою. Центрифугували протягом 20 хв при частоті обертання 1000 г за температури 2-8 °С. Отриманий супернатант переносили в спеціальні пробірки місткістю 1 мл та вимірювали оптичну щільність при довжині хвилі $540 \text{ нм} \pm 2 \text{ нм}$.

Тканини подрібнювали невеликими шматочками та промивали в холодному натрій-фосфатному буфері (0,01 М, Ph=7,4), для видалення зайвої крові. Шматочки тканини зважували і потім гомогенізували в натрій-фосфатному буфері (маса тканини (г): натрій-фосфатний буфер (мл) об'єм = 1 : 9) скляним гомогенізатором на льоду. Для подальшого розбиття клітин суспензували за допомогою циклів заморожування-відставання. Потім гомогенати центрифугували протягом 5 хв при 5000 г для отримання супернатанту.

Результати оцінювали за допомогою спектрофотометра, вимірюючи оптичну густину на довжині хвилі $450 \text{ нм} \pm 2 \text{ нм}$.

Методом імуоферментного аналізу кількісно визначали концентрацію Et-1 у крові, слині та біоптатах СО стандартною методикою з використанням набору реактивів фірми «Elabscience» (USA). Підготовка зразків біологічних матеріалів проводилася ідентично.

Вивчення гемодинамічних показників у черевному стовбурі: внутрішній діаметр судини, лінійні швидкості кровотоку, пікова систолічна швидкість кровотоку (ПСШК), кінцева діастолічна швидкість кровотоку (КВШК), розраховувався індекс резистентності (IP), визначалися об'ємні швидкості кровотоку: максимальну ($V_{\text{макс}}$), мінімальну ($V_{\text{мін}}$) і середню ($V_{\text{серед}}$), а також показник об'ємної швидкості кровотоку ($V_{\text{об}}$), який дає більш точну характеристику регіонарної гемодинаміки.

Візуалізація черевного стовбура проводилася при отриманні поперечних зрізів із епігастрію. Датчик переміщався каудально від мечоподібного відростка до появи характерної ознаки "крил чайок", які утворюються загальною печінковою і селезінковою артеріями, що відходять від черевного стовбура. Для отримання спектру кровотоку контрольний обсяг розташовувався в просвіті судини, займаючи приблизно його центральні дві третини.

Оцінка ефективності проведеного лікування.

З метою оцінки ефективності різних схем лікування нами проведено розподіл дітей на три лікувальні підгрупи.

Переносимість лікування оцінювали за 4-бальною шкалою на підставі об'єктивних симптомів і суб'єктивних відчуттів, що повідомляв пацієнт у процесі лікування.

Стан хворих оцінювали під час звернення, на 4 тиждень після ерадикаційної терапії, через 3, 6 місяців, через 1 рік.

Порівняльну оцінку ефективності різних методів лікування проводили на основі аналізу часу редукції основних симптомів захворювання, терміну зникнення ознак запалення СО шлунка / дванадцятипалої кишки (ДПК), розрахунку епідеміологічних показників ефективності лікування, тривалості ремісії.

2.2 Методи статистичної обробки матеріалу

Статистичну обробку матеріалу виконували на персональному комп'ютері ACER Intel® Core™ i3-7020 CPU @ 2.30GHz в операційній системі Windows 10 за допомогою програм «Microsoft Office Excel» та «STATISTICA 10».

Використовували загальноприйняті у медицині методи статистики. При оцінці значимості різниці між середніми абсолютними величинами у двох вибірках вираховували *t*-критерій Стюдента. Вірогідність різниці між відносними величинами визначалася методом кутового перетворення Фішера (Рф). Для твердження про вірогідність різниці вираховували загальноприйнятну величину рівня вірогідності $p < 0,05$.

Аналіз якісних ознак проводили за критерієм χ^2 , за частот менше 5 – застосовували точний тест *Fisher*. Зв'язок показників розраховували за допомогою біваріантної рангової кореляції (*r*) за Спірменом, параметричної – за Пірсоном. Різниці вважали вірогідними при $p < 0,05$. Оцінка ризику реалізації події здійснювалася з урахуванням вірогідності величин відносного (ВР) ризику та відношення шансів події (ВШ) із визначенням їх довірчих інтервалів (95 % ДІ). Клінічно значимим протективним ефектом вважали показник при відношенні шансів менше 0,8. Клінічно значимим фактором ризику приймали значення показника при відношенні шансів більшим за 1,2.

З метою порівняльної оцінки впливу комплексної терапії в поєднанні із запропонованим препаратом та традиційної терапії визначали інтегральний показник патології (ІПП), ступінь покращання клінічної картини (S) та коефіцієнт ефективності удосконаленої терапії (К) (Макеєв С.М., 1985).

Ефективність проведеного лікування оцінювали з урахуванням зниження відносного (ЗВР) ризику небажаної події з урахуванням мінімальної кількості хворих, яких необхідно пролікувати для отримання 1 позитивного результату (КХНП). Результати дослідження представлені кількістю спостережень у групі, відсотками або середнім та середньоквадратичним відхиленням, точним значенням *p*.

2.3. Загальна характеристика обстежених дітей

Задля досягнення мети та вирішення встановлених завдань проведено комплексне клінічно-параклінічне обстеження 179 дітей віком 8-17 років. З яких 83 особи – діти, хворі на виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки (ВХ) – основна група, 46 осіб – діти з ерозивними захворюваннями гастродуоденальної ділянки (ЕЗ), які становили І групу порівняння (І ГП) та 50 практично здорові діти – ІІ група порівняння (ІІ ГП).

Дизайн дослідження складався з наступних етапів:

1. Відповідно до критеріїв включення відібрано 179 дітей, які надали згоду на участь у дослідженні.



2. Всіх дітей розподілено на три групи: основна група – 83 дитини із виразковою хворобою, І група спостереження – 46 дітей із ерозивними захворюваннями гастродуоденальної ділянки та ІІ група спостереження – 50 практично здорових дітей.



3. Опитування дітей та їх батьків з метою вивчення соціального, біологічного та генеалогічного анамнезів для визначення можливого впливу окремих факторів ризику на виникнення виразкової хвороби.



4. Клініко-лабораторне та інструментальне дослідження:

- ✓ визначення особливостей клінічної картини та основних синдромів у групах хворих дітей;
- ✓ ендоскопічне дослідження шлунка та дванадцятипалої кишки для підтвердження захворювання, виявлення локалізації дефекту, розміру та кількості уражень, а також взяття біопсії;

- ✓ ослідження функціонального стану шлунка (моторної та кислототвірної функцій шлунка);
- ✓ діагностика *Helicobacter pylori*;
- ✓ визначення рівня монооксиду нітрогену та ендотеліну-1 в біологічних матеріалах;
- ✓ ультразвукове дослідження порушень гемодинаміки за допомогою визначення швидкості регіонарного кровотоку та діаметра черевного стовбура.



5. Аналіз ефективності комплексного лікування виразкової хвороби в дітей: залежно від запропонованої схеми терапії діти основної групи розподілені на три підгрупи:

I підгрупа – 27 дітей, які отримували протокольне лікування:

- щадний режим, дієта 1, 5;
- седативна терапія (гліцисед по 1 таблетці 2-3 рази на день);
- препарати, що корегують дизбіоз кишечника (ентерожерміна 5 мл 3 рази на добу 10 днів);
- антихелікобактерна терапія, яка включала оптимальну для Чернівецької області схему: препарат вісмуту (4-8 мг/кг/добу) + ніфурател (15 мг/кг/добу) + амоксицилін (25 мг/кг/добу) протягом 7-10-14 діб; у разі підвищення кислотопродукувальної функції шлунка додавали дітям до 12 років – фамотидин (1-2 мг/кг/добу), після 12 років – езомепразол (0,5-0,8 мг/кг/добу);
- цитопротектори (вентер по 1 таблетці 3 рази на день до їжі, вісмуту трикалію дицитрат у дозі 4-8 мг/кг/добу);
- репаранти (обліпихова олія по 1 ч.л. 3 рази на день до їжі);
- симптоматична терапія (прокінетики, спазмолітики).

II підгрупа – 28 дітей, які крім протокольної терапії отримували донатор монооксиду нітрогену бетаргін по 10 мл внутрішньо 2 рази на добу після їжі 2 тижні.

III підгрупа – 28 дітей, які отримували окрім протокольної терапії донатор монооксиду нітрогену (бетаргін по 10 мл внутрішньо 2 рази на добу після їжі

впродовж 2 тижнів) та капіляротропний препарат (альтан по 1 таблетці 2 рази на добу за 30 хв до їжі 2 тижні, UA/2636/01/01 наказ 978(2) від 26.04.2019р.).



6. Оцінка ефективності застосування комплексного лікування виразкової хвороби в дітей через 1, 3 та 6 місяців, а також через 1 рік.



7. Впровадження отриманих результатів дослідження в практичну охорону здоров'я.

Обстежених дітей розподіляли на підгрупи за віком, статтю, місцем проживання (табл. 2.1-2.3). Вік дітей, хворих на ВХ, в середньому 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 із основної групи спостереження переважали діти 13-17 років – 88,0%, решту становили діти 8-12 років – 12,0%. Більшість становили діти 13-17 років і серед осіб обох груп порівняння – 89,1% у I ГП та 68,0% у II ГП. Відповідно, решту становили діти 8-12 років – 10,9% (I ГП) та 32,0% (II ГП).

Частка хлопців у всіх групах спостереження була вищою і становила 67,5% в групі дітей із ВХ, 52,2% в групі осіб із ЕЗ і 58,0% у групі практично здорових осіб. Проте, слід відмітити, що серед дітей 8-12 років, у групах хворих, переважали дівчата – 8,4% в основній групі та 8,7% в I ГП.

Мешканцями сіл були 63,9% дітей із ВХ і 56,5% осіб із ЕЗ. Більшість дітей із групи практично здорових, також, проживали в сільській місцевості – 58,0%.

Таблиця 2.1

Розподіл обстежених дітей за віком та статтю

Стать	Вік											
	Основна група (n=83)				I ГП (n=46)				II ГП (n=50)			
	Роки											
	8-12		13-17		8-12		13-17		8-12		13-17	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Хлопці	3	3,6	53	63,9	1	2,2	23	50,0	7	14,0	22	44,0
Дівчата	7	8,4	20	24,1	4	8,7	18	39,1	9	18,0	12	24,0
Разом	10	12,0	73	88,0	5	10,9	41	89,1	16	32,0	34	68,0

Серед обстежених дітей основної групи 67,5% становили хлопці, із них 42,2% проживали у Чернівецькій області, а 25,3% в м. Чернівці. Перевагу становили хлопці і серед дітей I ГП – 52,2% (сільські жителі – 32,6%, міські – 19,6%). Серед дітей II ГП 42,0% становили дівчата (26,0% проживали в м. Чернівці, а 16,0% в Чернівецькій області).

Таблиця 2.2

Розподіл обстежених дітей за статтю та місцем проживання

Місце проживання	Стать											
	Основна група (n=83)				Група порівняння I (n=46)				Група порівняння II (n=50)			
	Хлопці		Дівчата		Хлопці		Дівчата		Хлопці		Дівчата	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
м. Чернівці	21	25,3	9	10,8	9	19,6	11	23,9	8	16,0	13	26,0
Чернівецька область	35	42,2	18	21,7	15	32,6	11	23,9	21	42,0	8	16,0
Разом	56	67,5	27	32,5	24	52,2	22	47,8	29	58,0	21	42,0

Таблиця 2.3

Розподіл обстежених дітей за віком та місцем проживання

Місце проживання	Вік											
	Основна група (n=83)				Група порівняння I (n=46)				Група порівняння II (n=50)			
	роки											
	8-12		13-17		8-12		13-17		8-12		13-17	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
м. Чернівці	-	-	30	36,2	2	4,4	18	39,1	10	20,0	11	22,0
Чернівецька область	10	12,0	43	51,8	3	6,5	23	50,0	6	12,0	23	46,0
Разом	10	12,0	73	88,0	5	10,9	41	89,1	16	32,0	34	68,0

В усіх групах спостереження, не залежно від місця проживання, більший відсоток становили діти 13-17 років (88,0% у групі дітей із ВХ, 89,1% у групі осіб із ЕЗ і 68,0% у групі практично здорових).

У 72,3% дітей із ВХ і у 58,7% осіб із ЕЗ реєструвалася сезонність загострень, з них у осінньо-весняний період у 91,7% дітей із ВХ і у 85,2% осіб І ГП. ВХ вірогідно корелювала з наявністю сезонності загострень ($r=-0,58$, $p<0,05$).

Розподіл обстежених дітей, із ВХ і ЕЗ, за віком та тривалістю хвороби представлений у таблицях 2.4 та 2.5.

У дітей старшої вікової категорії переважала тривалість ВХ шлунка та ДПК менше 3-х та більше 1-го року, яка складала 39,8%.

У групі дітей меншого віку, з відсотком 6,0, переважала тривалість захворювання до 1 року.

У групі дітей, обох вікових категорій, які страждають ЕЗ, частіше реєструвалася тривалість хвороби до 1-го року, яка становила 47,8%. В основному за рахунок групи дітей 13-17 років (41,3%).

Таблиця 2.4

Розподіл обстежених дітей із виразковою хворобою
за віком та тривалістю захворювання

Вік (роки)	Тривалість хвороби					
	до 1 року		1-3 роки		>3- х років	
	п	%	п	%	п	%
8-12	5	6,0	3	3,6	2	2,4
13-17	22	26,5	33	39,8	18	21,7
Разом	27	32,5	36	43,4	20	24,1

Таблиця 2.5

Розподіл обстежених дітей із ерозивними захворюваннями
за віком та тривалістю хвороби

Вік (роки)	Тривалість хвороби					
	до року		1-3 роки		>3- х років	
	п	%	п	%	п	%
8-12	3	6,5	2	4,4	-	-
13-17	19	41,3	8	17,4	14	30,4
Разом	22	47,8	10	21,8	14	30,4

КОРОТКЕ РЕЗЮМЕ ДО РОЗДІЛУ:

1. З діагнозом ВХ, було обстежено 83 дітей, середній вік яких становив $15,2 \pm 0,2$ роки.
2. Серед осіб основної групи переважали хлопці 13-17 років, які здебільшого проживали в сільській місцевості.
3. ВХ вірогідно корелювала з наявністю сезонності загострень.
4. У переважній більшості дітей із ВХ, захворювання тривало від 1-го до 3-ох років.

РОЗДІЛ 3

ФАКТОРИ РИЗИКУ ТА КЛІНІЧНО-МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ В ДІТЕЙ

Ситуація щодо поширеності та захворюваності органів травлення серед дитячого населення свідчить про необхідність більш ретельного аналізу структури хвороб органів травлення і їх частки у загальній частоті та подальшого вивчення основних провідних факторів, що зумовлюють розвиток патології.

Аналіз нозологічної структури захворювань органів травлення серед дітей показав, що провідну позицію як по Україні, так і серед дітей Чернівецької області посідають деструктивно-запальні захворювання гастродуоденальної ділянки, серед яких чільне місце займає виразкова хвороба (ВХ).

3.1. Фактори ризику та клінічні особливості перебігу виразкової хвороби в дітей

Розглядаючи ВХ як мультифакторне захворювання, в розвитку якого відіграє важливу роль взаємодія низки чинників, важливим є детально зібраний анамнез, в значній мірі, саме він, допомагає зрозуміти й пояснити ті чи інші прояви хвороби [54, 77].

У всіх, нами обстежених дітей, вивчалися біологічний, соціальний та генеалогічний анамнез, для визначення, можливого, впливу окремих факторів ризику на виникнення та прогресування захворювання.

При вивченні впливу сімейно-побутових чинників на розвиток захворювання виявлено, що переважна більшість обстежених дітей проживають у повних сім'ях. Проте, серед дітей, хворих на ВХ, 24 (28,9%) дитини виховувались у неповних сім'ях. Цей показник був дещо нижчий серед дітей груп порівняння, відповідно, 9 (19,6%) дітей у групі осіб із ерозивними захворюваннями гастродуоденальної ділянки (ЕЗ) та 10 (20,0%) дітей серед практично здорових дітей.

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 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. Аналізуючи ці фактори, ми дійшли висновку, що саме вони могли сприяти формуванню в гастродуоденальній зоні клітин із обмеженими захисними можливостями.

Дослідження соціального статусу сімей, в яких виховувались обстежені діти, показав, що у 27 (32,5%) дітей основної групи, у 15 (32,6%) дітей першої групи порівняння (I ГП) та у 13 (26,0%) дітей другої групи порівняння (II ГП), обоє батьків не мали постійного місця працевлаштування.

У сім'ях, в яких працевлаштований тільки один із батьків, частіше непрацюючим був батько – у 9 (11,0%) дітей, хворих на ВХ, у 6 (13,0%) дітей із ЕЗ та у 7 (14,0%) дітей із групи практично здорових. Дещо менша була кількість сімей, в яких непрацюючою була мати – у 8 (9,6%) дітей із основної групи, у 3 (6,5%) дітей із I ГП та у 3 (6,0%) дітей II ГП.

Діти з ВХ і ЕЗ частіше відзначали наявність несприятливого сімейного клімату та/або психотравмуючої ситуації, яка передувала виникненню захворювання, у 55 (66,3%) дітей основної групи та в 33 (71,7%) дітей I ГП. Щодо II ГП, то тут даний показник становив 14 (28%) дітей.

Аналіз вигодовування обстежених дітей показав, що на природному вигодовуванні знаходились 34 (41,0%) дитини із групи осіб, хворих на ВХ, на штучному вигодовуванні знаходилися решта 49 (59%) дітей. У групі дітей із ЕЗ розподіл був таким: 20 (43,5%) дітей – природне вигодовування, 26 дітей (56,5%) – штучне. Більшість дітей із групи практично здорових були на природному вигодовуванні (32 (64,0%) дітей).

Оцінюючи характер харчування виявлено, що лише 19 (22,9%) дітей із основної групи, 7 (15,2%) дітей із I ГП та 30 (60,0%) дітей із II ГП харчувалися регулярно. Деструктивні захворювання гастродуоденальної ділянки (ГДД)

(основна група та I ГП) вірогідно корелювали з нерегулярним режимом харчування обстежених дітей ($r=0,31$, $p<0,05$).

91,6% хворих на ВХ і 89,1% осіб із ЕЗ зазначили, що харчуються зрідка, або не харчуються, в їдальнях закладів, у котрих навчаються. У групі практично здорових, даний показник становив 62,0% дітей.

Досить малий відсоток дітей вживали теплу їжу тричі на день: 12,1% дітей у основній групі, 10,9% осіб у I ГП та дещо більше в II ГП – 38,0% дітей. Двічі на день гарячі страви вживали 26,5% осіб із ВХ, 21,7% дітей із ЕЗ і 26,0% осіб із групи практично здорових дітей. Решту дітей вживали теплу їжу один раз у день, або пропускали цей прийом взагалі.

Встановлено, що переважна більшість дітей із ВХ, а також, осіб із ЕЗ не дотримувалися режиму дня, відповідно, 62,7% дітей основної групи та 65,2% осіб I ГП. Щодо групи практично здорових дітей, то 70,0% осіб дотримуються певного режиму.

Значна кількість дітей всіх груп спостереження свій вільний час проводять за гаджетами, або переглядом телевізора – 63,9% дітей основної групи, 52,2% осіб I ГП та 44,0% дітей II ГП.

При оцінюванні анамнестичних даних обтяжений сімейний анамнез по захворюваннях шлунково-кишкового тракту встановлено у 44 (53,0%) дітей із ВХ, 22 (47,8%) дітей із ЕЗ та 13 (26,0%) дітей із групи практично здорових.

Отже, більшість дітей із ВХ відзначали наявність стресової ситуації, що передувала виникненню захворювання, в анамнезі були вказівки на несприятливі перинатальні фактори. Також, виявлено, що діти із ВХ переважно знаходились на штучному вигодовуванні у немовлячому віці. ВХ вірогідно корелювала із нерегулярним режимом харчування.

Більшість дітей із ВХ зрідка, або взагалі не харчуються в шкільних їдальнях і вживають теплу їжу всього один раз у день, переважно не дотримуються режиму дня, заперечують фізичну активність, а свій вільний час проводять за гаджетами. У 53,0% дітей із ВХ виявлено обтяжений сімейний анамнез за захворюваннями органів травлення.

Клінічна картина ВХ та ЕЗ базувалася на трьох основних синдромах: больовому, диспепсичному та астено-вегетативному, а при інфекції *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) (75,9%) приєднувався виражений інтоксикаційний синдром.

Больовий синдром траплявся у 71 (85,5%) дитини із діагнозом ВХ, у решти – безбольовий варіант перебігу ВХ.

У групі дітей із ЕЗ відсоток осіб із больовим синдромом більший – 97,8% дітей.

Всі діти, як основної групи, так і першої групи порівняння (І ГП), меншої вікової підгрупи висували скарги на біль. Тоді як у старшій віковій підгрупі – 61 (73,5%) дитина із ВХ і 40 (87,0%) дітей у групі з ЕЗ.

Аналіз частоти больового синдрому залежно від статі встановив, що останній виникав у всіх дівчат і у 23 (50,0%) хлопців І ГП і практично у всіх дітей основної групи порівняння незалежно від статі.

У таблиці 3.1 представлена порівняльна характеристика больового синдрому за інтенсивністю, локалізацією, частотою, тривалістю у групах хворих дітей.

У пацієнтів із ВХ найчастіше біль локалізувався у епігастральній (70 дітей, 85,4%) та пілородуоденальній (59 дітей, 71,0%) ділянках. З подібною частотою локалізувався больовий синдром і в пацієнтів із ЕЗ – у 40 (87,0%) дітей у епігастральній і у 34 (73,9%) дітей у пілородуоденальній ділянці.

Частіше діти із основної групи та І ГП описували біль ниючого характеру (у 47,0% дітей із ВХ і у 63,0% осіб із ЕЗ), зрідка діти описували нападopodobний біль.

Таблиця 3.1

Характеристика больового синдрому в дітей, які знаходилися під спостереженням

Ознака	Основна група (n=83)				І група порівняння (n=46)			
	Роки							
	8-12		13-17		8-12		13-17	
	n	%	n	%	n	%	N	%
Локалізація								
Епігастральна ділянка	10	12,1	60	72,3	5	10,9	35	76,1
Праве підребір'я	-	-	4	4,8	-	-	6	13,0
Навколопупкова ділянка	3	3,6	13	15,7	2	4,3	11	23,9
Пілородуоденальна ділянка	8	9,6	51	61,4	3	6,5	31	67,4
Характер								
Ниючий	6	7,2	33	39,8	3	6,5	26	56,5
Переймоподібний	1	1,2	15	18,1	1	2,2	10	21,7
Ниючий і переймоподібний	3	3,6	13	15,7	1	2,2	4	8,7
Зв'язок із прийомом їжі								
Натще	-	-	6	7,2	1	2,2	7	15,2
Натще та нічний	3	3,6	19	22,9	1	2,2	10	21,7
Натще і через 1-1,5 год після їжі	2	2,4	18	21,7	-	-	8	17,4
Не пов'язаний із прийомом їжі	5	6,0	18	21,7	3	6,5	15	32,6

У групі дітей із ВХ і ЕЗ бiль частiше виникав натще та вночі – у 22 (26,5%) дітей основної групи та у 11 (23,9%) дітей І ГП. Виражений больовий синдром вiрогiдно корелював із порушенням кислотопродукувальної функції шлунка в бiк гiперацидності ($r=0,35$, $p<0,05$).

Порiвняльний аналіз диспепсичного синдрому залежно від віку, в дітей із ВХ, та в осіб із ЕЗ, представлено в таблиці 3.2. Диспепсичний синдром реєструвався у 85,5% дітей із ВХ і в 84,8% осіб із ЕЗ.

Найчастішим проявом диспепсичного синдрому, серед дітей основної групи, була печія, яка траплялась у 39 (47,0%) дітей, в осіб І ГП – зниження апетиту (у 21 дитини, 45,6%).

Таблиця 3.2

Частота та структура диспепсичного синдрому в дітей із виразковою хворобою та в дітей із ерозивними захворюваннями

Ознака	Основна група (n=83)				І група порівняння (n=46)			
	Роки							
	8-12		13-17		8-12		13-17	
	п	%	п	%	п	%	N	%
Нудота	5	6,0	21	25,3	3	6,5	17	37,0
Блювота	3	3,6	10	12,1	1	2,2	10	21,7
Відрижка	1	1,2	11	13,3	1	2,2	7	15,2
Печія	3	3,6	36	43,4	-	-	19	41,3
Зниження апетиту	5	6,0	29	34,9	2	4,3	19	41,3
Закрепи	3	3,6	14	16,9	3	6,5	4	8,7
Нестійкість випорожнень	-	-	2	2,4	-	-	3	6,5

Характеристика основних симптомів астено-вегетативного синдрому в дітей із ВХ і в осіб із ЕЗ представлені в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Структура астено-вегетативного синдрому в обстежених дітей

Ознака	Основна група (n=83)				І група порівняння (n=46)			
	Роки							
	8-12		13-17		8-12		13-17	
	n	%	n	%	n	%	N	%
Головний біль	1	1,2	13	15,7	1	2,2	6	13,0
Поганий сон	1	1,2	1	1,2	-	-	2	4,3
Швидка втома	-	-	4	4,8	1	2,2	5	10,9
Емоційна лабільність	4	4,8	21	25,3	3	6,5	13	28,3

Прояви астено-вегетативного синдрому діагностували у 47,0% дітей основної групи та у 47,8% осіб І ГП. 30,1% дітей із ВХ і 34,8% осіб із ЕЗ були емоційно лабільними. Також, часто діти висували скарги на головний біль (16,9% дітей основної групи та 15,2% осіб І ГП).

Основним симптомом серед дітей із тривалістю ВХ до року були емоційна лабільність – 92 %, у 83 % спостерігали головний біль та слабкість, в'ялість, втомлюваність, у 25 % – кардіалгії, у 42 % – поганий сон, 54 % дітей відчували мерзлякуватість.

Із зростанням тривалості перебігу ВХ вірогідно починають зростати та переважають ознаки ваготонії: емоційна лабільність, підвищене потовиділення, мерзлякуватість ($p < 0,05$). Крім того, у всіх дітей із тривалістю захворювання 1-3 роки спостерігалася слабкість, в'ялість, втомлюваність; сонливість та головний біль – у 83 % та 92 % дітей відповідно. У всіх дітей, що страждають ВХ більше 3-х років, спостерігалися емоційна лабільність, слабкість, в'ялість та втомлюваність. Дані зміни свідчать про поступове виснаження дитячого організму внаслідок хронічної патології органів черевної порожнини.

Порівняльна бальна оцінка основних синдромів ВХ у дітей залежно від характеру перебігу захворювання показала, що найбільш яскрава клінічна

симптоматика з вираженим больовим синдромом вірогідно частіше спостерігалася у дітей із вперше виявленою ВХ (табл.3.4).

Таблиця 3.4

Бальна оцінка клінічного симптомокомплексу в дітей, хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки, залежно від характеру перебігу

Індекс	Вперше виявлена ВХ (n=54, 65,1%)	Часто рецидивувальна ВХ (n=23, 27,7%)	Рідко рецидивувальна ВХ (n=6, 7,2%)
Больовий	7,31 ± 0,08*	5,34 ± 0,09**	3,78 ± 0,05
Диспепсичний	3,75 ± 0,06	5,65 ± 0,07***	2,37 ± 0,05
Інтоксикаційний	2,93 ± 0,11	4,38 ± 0,09***	1,18 ± 0,07

Примітки: 1. * - різниця вірогідна щодо показників у підгрупах дітей із часто рецидивувальною та рідко рецидивувальною ВХ ($p < 0,05$); 2. ** - різниця вірогідна щодо показника у підгрупі дітей із рідко рецидивувальною ВХ ($p < 0,05$); 3. *** - різниця вірогідна щодо показників у підгрупах дітей із вперше виявленою та рідко рецидивувальною ВХ ($p < 0,05$).

Оцінка статево-вікових особливостей виявила наступні закономірності: вірогідно частіше у віковій групі 8-12 років реєстрували вперше виявлену ВХ, 13-17 років – часто рецидивувальну ВХ ($p < 0,05$); майже з однаковою частотою вперше виявлену ВХ виявляли серед осіб обох статей, тоді як у підгрупі з часто рецидивувальною – у 1,7 рази частіше у хлопчиків, а в підгрупі із рідко рецидивувальною ВХ – навпаки у 1,7 рази частіше у дівчаток.

Виражений больовий синдром частіше проявлявся в гострій фазі захворювання (7,31 ± 0,08 бали), поступово зменшував свою інтенсивність до 3,45 ± 0,03 бали, натомість наростали прояви диспепсичного та астено-вегетативного синдромів (5,35 ± 0,07 та 6,41 ± 0,09 бали). У дітей із *H. pylori*-асоційованою ВХ частіше реєстрували інтоксикаційний синдром (65,1%).

У дітей із часто рецидивувальною ВХ больовий синдром менш виражений, проте частіше спостерігали диспепсичний та хронічної неспецифічної

інтоксикації. Найменш виражені клінічні ознаки виявляли в дітей із рідко рецидивувальною ВХ.

Таким чином, у хворих із ВХ біль частіше локалізувався в епігастральній та пілородуоденальній ділянках, носив ниючий характер та виникав натще та вночі.

Виражений больовий синдром вірогідно корелював із гіперацидними станами в обстежених дітей. Диспепсичний синдром, у пацієнтів із ВХ, переважно проявляв себе печією та зниженням апетиту. Часто діти із астено-вегетативним синдромом було емоційно лабільними та скаржились на головний біль.

3.2. Морфофункціональна характеристика перебігу виразкової хвороби в дітей

При проведенні езофагогастродуоденоскопії у 83 дітей виявлено виразковий дефект. У значній більшості випадків дефект локалізувався на слизовій оболонці (СО) дванадцятипалої кишки (ДПК) – у 73 дітей, у 6 – на СО шлунка та у 4 дітей спостерігалася поєднана локалізація ураження (рис. 3.1).

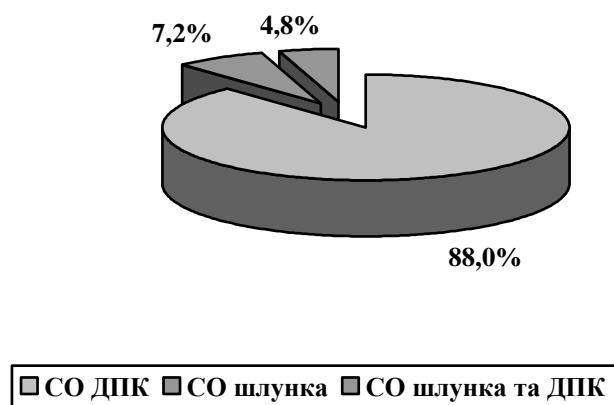


Рис. 3.1 Частота та локалізація виразки.

При аналізі частоти локалізації виразкового дефекту залежно від віку та статі встановлено, що випадки ураження СО шлунка та поєданого ураження СО

шлунка та ДПК частіше реєструвались у більш старшому віці та незалежно від статі (рис. 3.2 та 3.3).

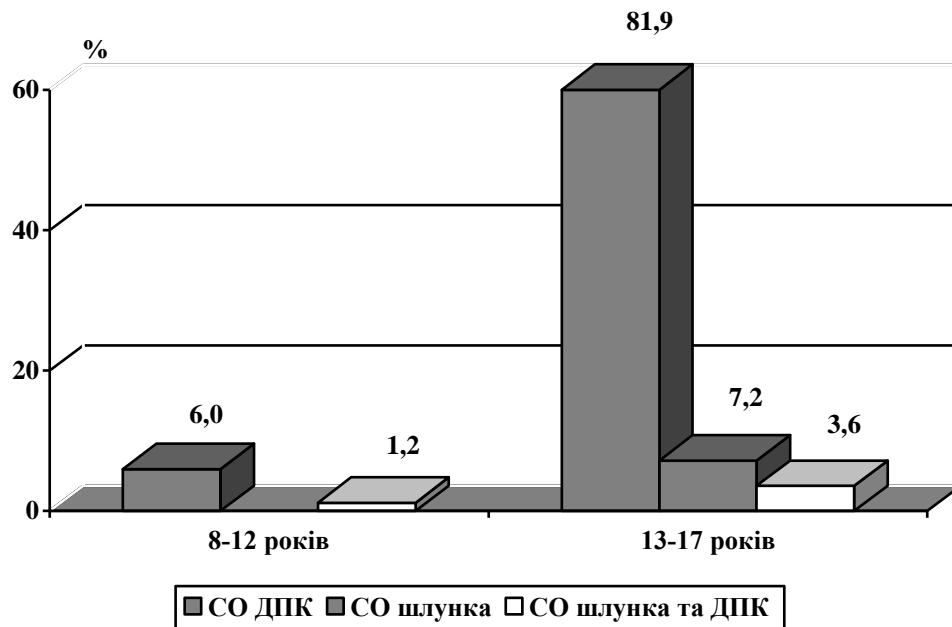


Рис. 3.2 Частота та локалізація виразки залежно від віку.

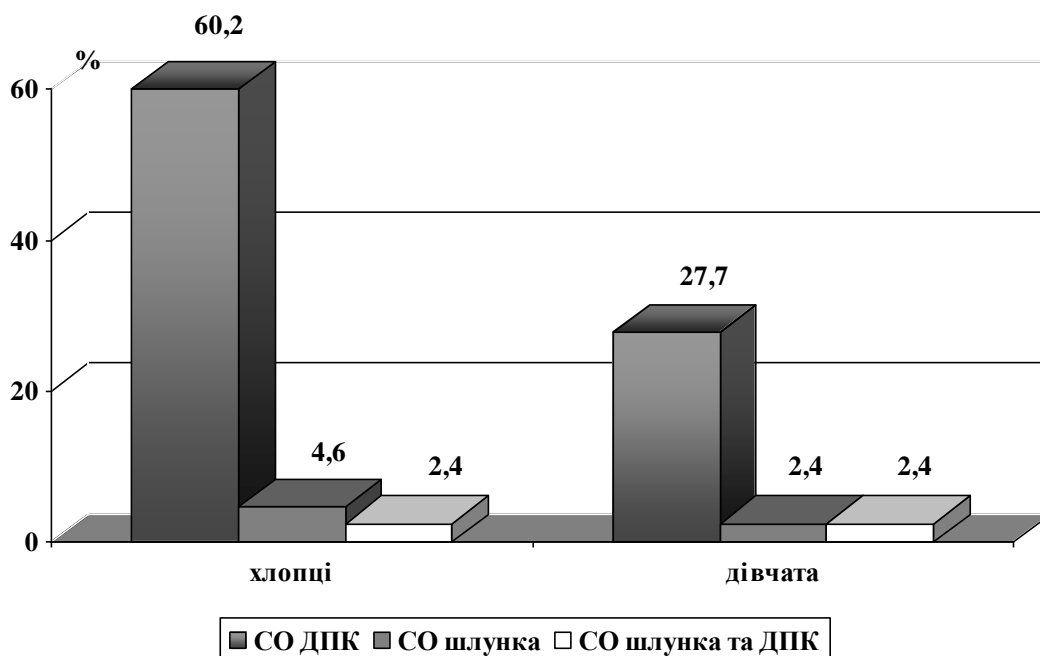


Рис. 3.3 Частота та локалізація виразки залежно від статі.

У 46 дітей, за даними ендоскопічного обстеження, діагностовано ерозивні ураження ГДД, при цьому в 20 осіб ерозії локалізувалися на СО ДПК, у 17 дітей на СО шлунка та в 9 хворих виявлена поєднана локалізація дефекту (рис. 3.4).

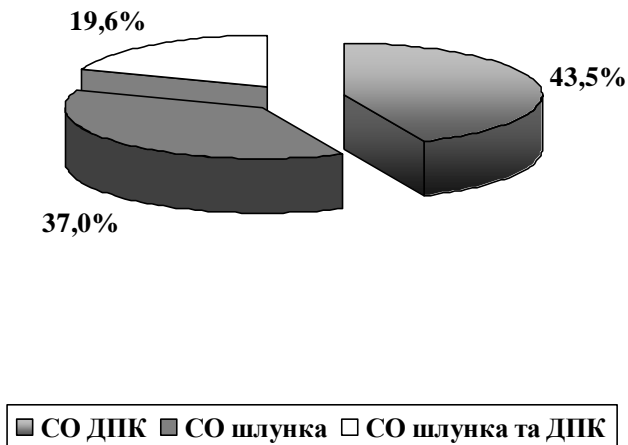


Рис. 3.4 Частота та локалізація ерозивних дефектів.

У старшій віковій підгрупі частіше ерозії локалізувалися на СО ДПК, у підгрупі меншої вікової категорії з однаковою частотою на СО ДПК і на СО шлунка та ДПК, незалежно від статі в обох підгрупах (рис. 3.5 та 3.6).

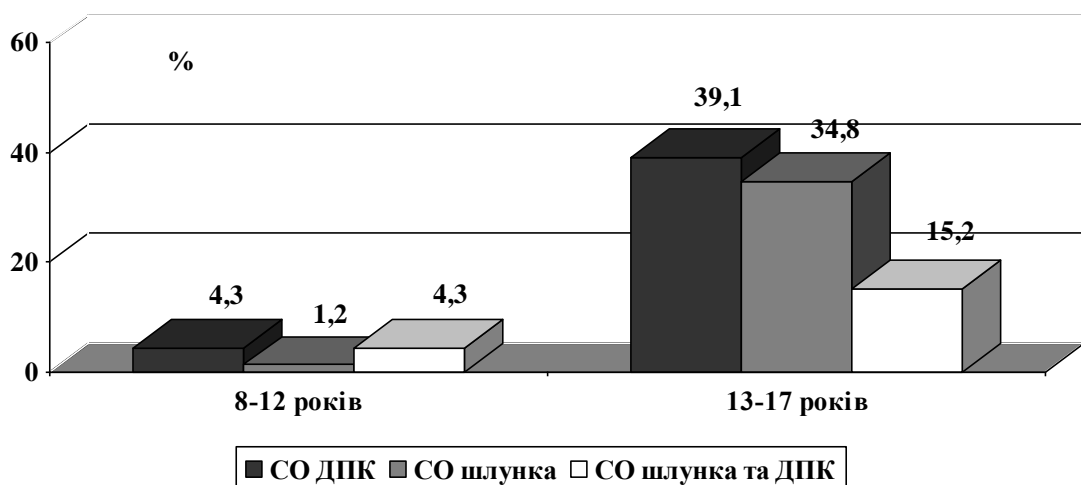


Рис. 3.5 Частота та локалізація ерозивних дефектів залежно від віку.

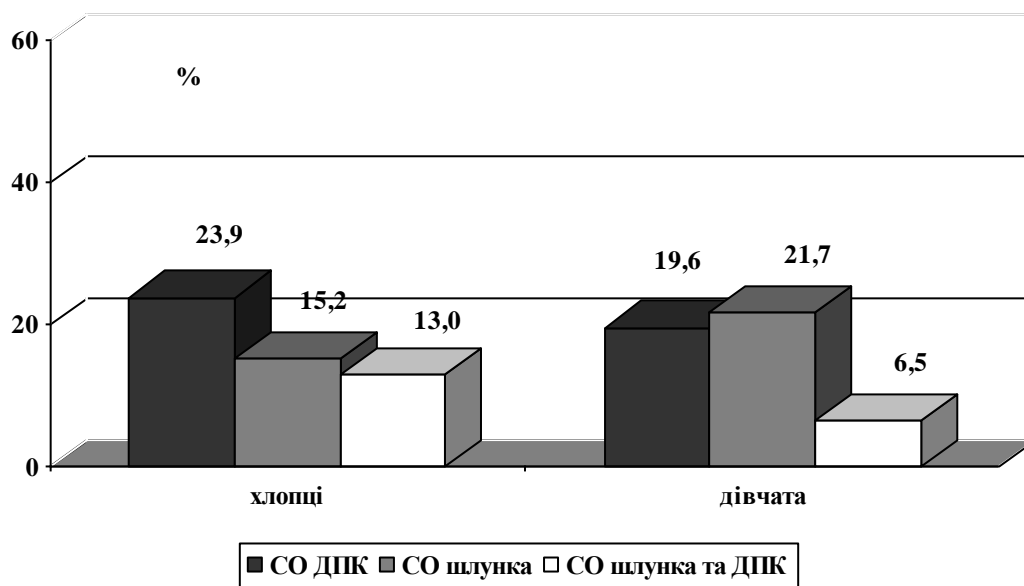


Рис. 3.6 Частота та локалізація ерозивних дефектів залежно від статі.

При локалізації виразкового дефекту на СО шлунку у 3,6% дітей ураження виявлялося в антральній його частині, у 1,2% дітей на СО тіла шлунка та поєднання на СО тіла шлунка та в антральній його частині у 2,4%.

У пацієнтів із виразкою шлунка з однаковою частотою уражалася передня (3,6%) та передньо-задня стінка (3,6%).

За поєднаної локалізації дефект переважно локалізувався в цибулині ДПК і в антральному відділі шлунка (3,6%), рідше в цибулині ДПК і тілі шлунка (1,2%). При цьому з однаковою частотою уражалась передня (1,2%) та передньо-задня (1,2%), дещо частіше задня (2,4%) стінки ДПК та переважала виразка по передній стінці шлунка (3,6%), дещо рідше уражалась передньо-задня стінка шлунка (1,2%).

При локалізації виразки в ДПК найчастіше уражалась цибулина (61,4%). При цьому у 47,0% ураження локалізувалось на передній стінці (рис. 3.7 та 3.8).

При ерозивному гастриті найчастіше уражався шлунок (21,7%) по передньо-задній стінці (4,3%) та антрумі (17,4%).

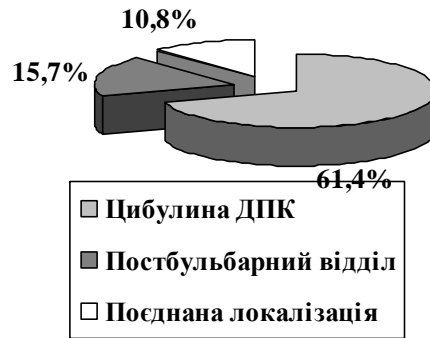


Рис. 3.7 Частота локалізації виразки в дванадцятипалій кишці.

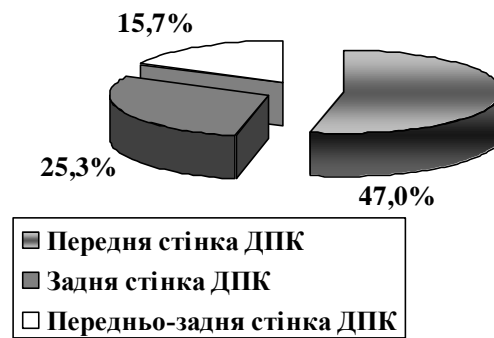


Рис. 3.8 Частота локалізації виразки в цибуліні дванадцятипалій кишці.

У хворих із ерозивним гастродуоденітом у 10,9% випадків дефекти локалізувалися в цибуліні ДПК і в антральному відділі шлунка, по передній стінці ДПК (6,5%) і по передній стінці шлунка (8,7%). Локалізація ерозивних уражень у ДПК представлена на рис. 3.9 та 3.10.



Рис. 3.9 Частота локалізації ерозивних дефектів у дванадцятипалій кишці.

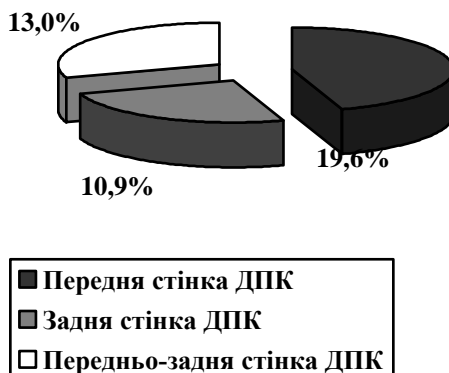


Рис. 3.10 Частота локалізації ерозивних дефектів у дванадцятипалій кишці.

У 69,9% дітей, хворих на ВХ, діагностовано виразкові дефекти малого розміру (рис. 3.11) - діаметр виразки на слизовій оболонці шлунка та дванадцятипалої кишки становив 3-5 мм.

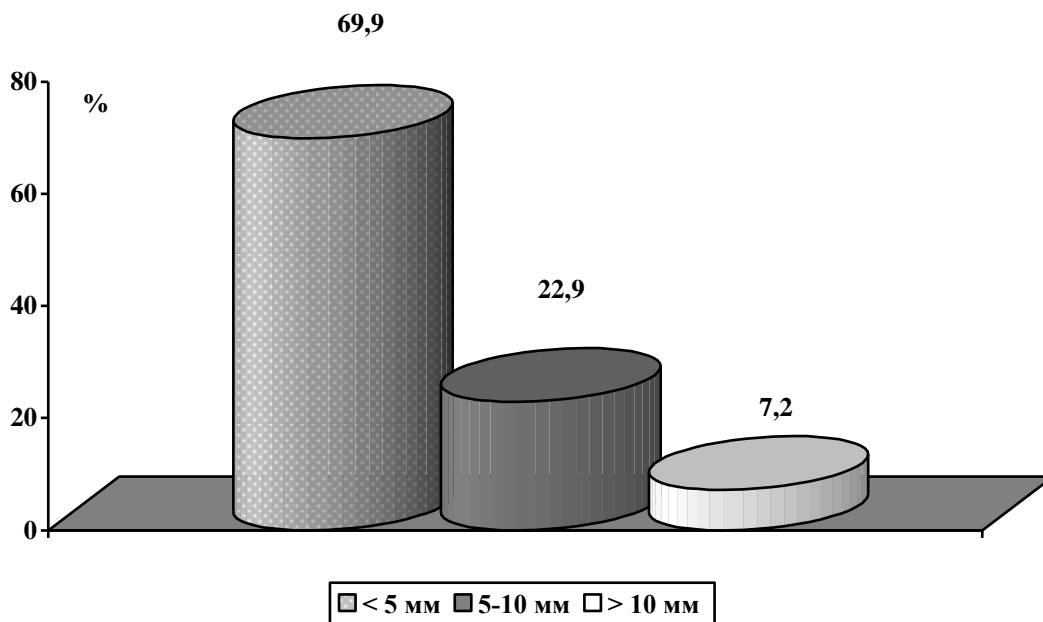


Рис. 3.11 Розподіл обстежених осіб за розмірами виразкового дефекту.

Серед пацієнтів із ЕЗ переважали множинні ураження (рис. 3.12).

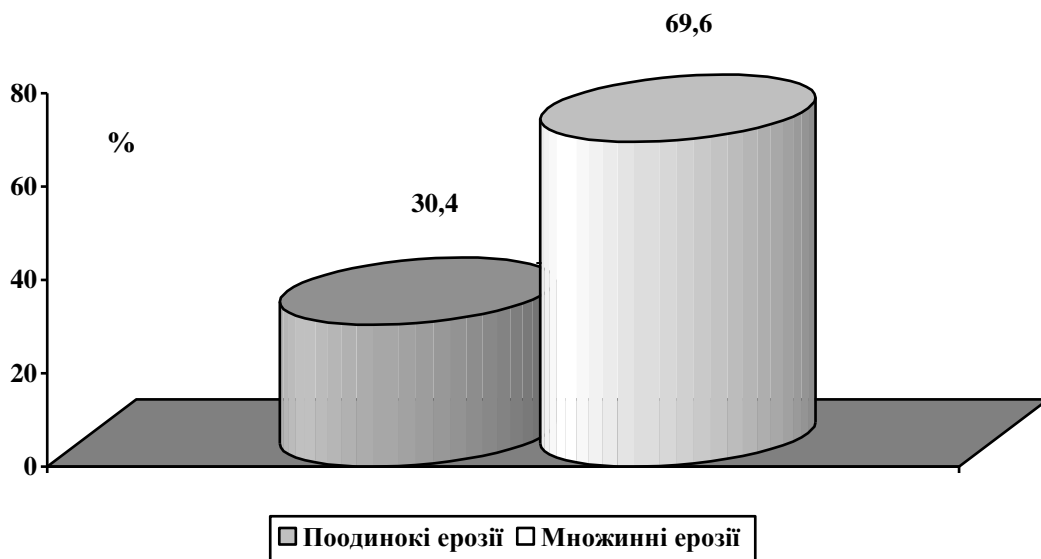


Рис. 3.12 Розподіл дітей за кількістю ерозивних уражень.

Порушення моторної функції шлунка встановлено в 39,8% дітей із ВХ і в 45,7% осіб із ЕЗ. Дані про моторну функцію шлунка представлені на рисунку 3.13.

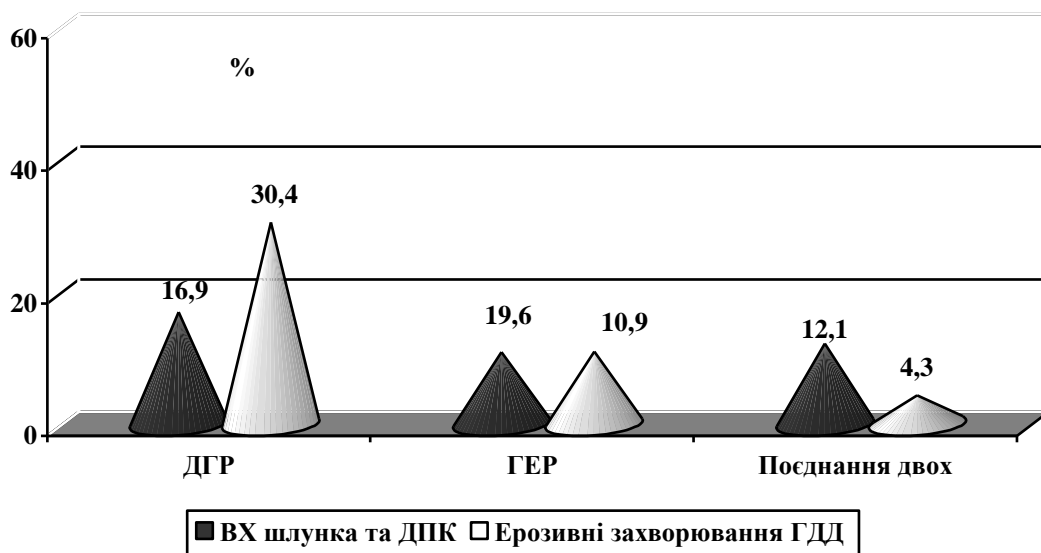


Рис. 3.13 Частота різних типів рефлюксів.

У дітей основної групи визначено також евакуаторну функцію шлунка. У 37 випадках (44,5 %) виявлено надлишок шлункового соку в шлунку, що свідчить про незадовільну евакуаторну функцію шлунка.

Проведено аналіз ендоскопічних змін СО шлунка та ДПК (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Ендоскопічні показники активності запального процесу слизової оболонки шлунка та ДПК в дітей

Показник		II ГП (n=46)		Основна група (n=83)	
		Абс.	%	Абс.	%
еритема	відсутня	0	0	0	0
	1ступінь	6	13,0	11	13,3
	2 ступінь	30	65,2	30	36,1
	3 ступінь	10	21,7	42	50,6
атрофія	вісутня	31	67,4	68	81,9
	субатрофія	13	28,2	9	10,8
	гіпертрофія	2	4,3	6	7,2
	атрофія	0	0	0	0
зернистість	відсутня	34	77,4	56	67,5
	1ступінь	6	13,0	9	10,8
	2 ступінь	4	9,1	18	21,7
	3 ступінь	0	0	0	0
гіперплазія	відсутня	40	86,9	74	89,2
	1ступінь	6	13,0	9	10,8
	2 ступінь	0	0	0	0

Оцінка отриманих даних між групами порівняння виявила ряд відмінностей. Виявлено, що в дітей II ГП переважали ознаки помірно вираженої еритеми (65,2%) осіб, тоді як у основній групі частіше реєстрували помірну та виражену ступінь із переважанням останньої (36,1 % осіб та 50,6 % осіб, $p_{\phi} > 0,05$).

Атрофічні зміни у вигляді атрофії не виявлено в жодній дитини груп спостереження; субатрофію вірогідно частіше виявляли в дітей ІГП із переважанням в останніх (28,2 % осіб проти 10,8 %, $p_{\varphi} < 0,05$); гіпертрофію діагностовано у 4,3 % дітей ІГП, та 7,2 % хворих основної групи ($p_{\varphi} > 0,05$).

Виражені ознаки зернистості не діагностовано в жодній групі, проте в дітей ІГП у 13,0 % випадків виявлено перший ступінь ($p_{\varphi} < 0,05$), а у дітей основної групи – другий ступінь (18,1 % осіб, $p_{\varphi} < 0,05$).

Ознаки гіперплазії першого ступеня встановлено майже з однаковою частотою в дітей груп порівняння (13,0 % та 10,8 %, $p_{\varphi} > 0,05$), 2 ступінь не зареєстровано в жодній групі.

У дітей ІГП вірогідно частіше виявляли І ступінь активності запалення (67,4 % проти 21,8% осіб основної групи, $p_{\varphi} < 0,05$).

У дітей основної групи майже з однаковою частотою переважали І та ІІ ступінь активності запалення (44,5 % та 33,7 % осіб, $p_{\varphi} > 0,05$), тоді як І ступінь траплявся лише у 21,8% випадків, рис. 3.14.

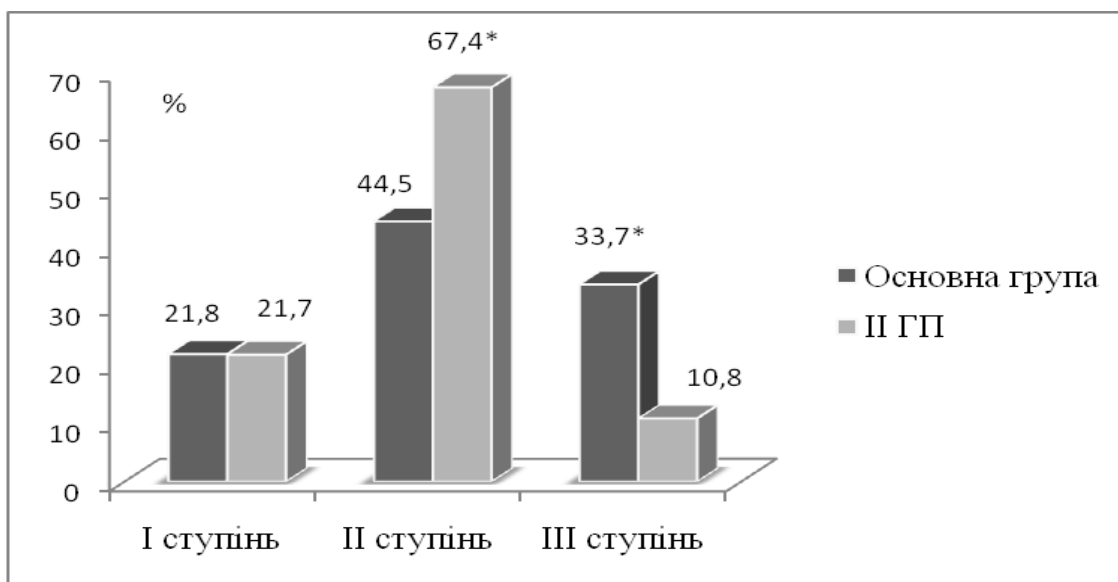


Рис. 3.14 Розподіл дітей за активністю запального процесу

Примітка.* - $p_{\varphi} < 0,05$.

Порівняльний міжгруповий аналіз частоти трапляння різних ступенів активності запалення встановив, що II ступінь активності запального процесу частіше діагностували в дітей II ГП (67,4 %); III ступінь - у дітей основної групи зі статистичною значущістю щодо дітей II ГП (33,7 % проти 21,8 % осіб, $p < 0,05$).

H. pylori виявлено у 75,9% дітей із ВХ і у 65,2% осіб із ЕЗ. При цьому наявність антигену *CagA H. pylori* в калі виявлено у 66,3% дітей із виразковими дефектами та у 52,2% дітей із ерозивними ураженнями (рис. 3.15).

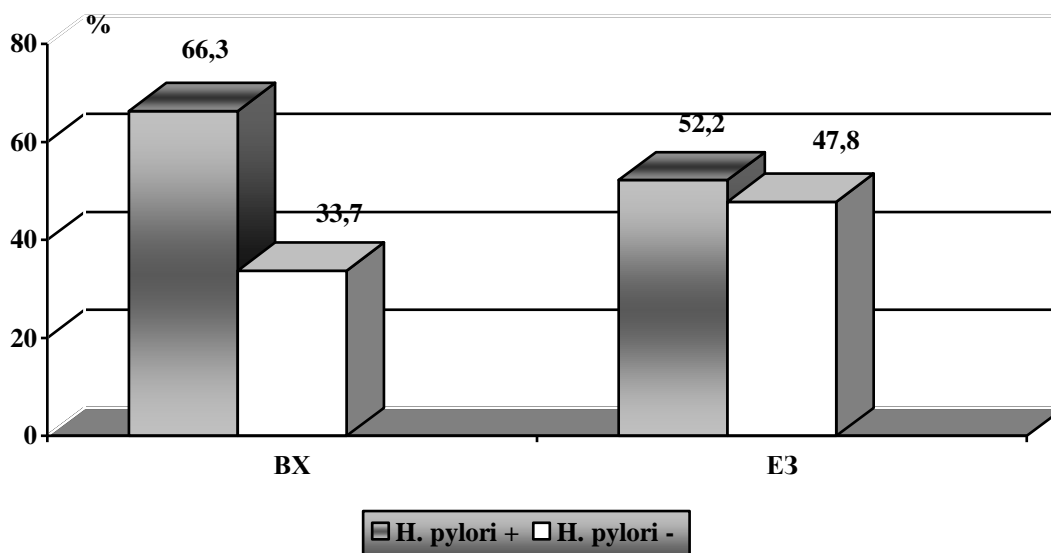


Рис. 3.15 Частота інфікування *CagA Helicobacter pylori*.

Визначено сумарний титр антитіл до антигену *CagA H.pylori* у крові хворих дітей I та II груп (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Частотний розподіл дітей залежно від сумарного титру антитіл до антигену *CagA H. pylori* у крові

Показник	Групи спостереження, %		
	Основна група (n=83)	II ГП (n=46)	p _ф
Слабкопозитивний (1:10)	7,2	4,3	>0,05
Позитивний (1:20)	10,8	28,2	<0,05
Сильнопозитивний (1:40)	21,7	47,8	<0,05
Сильнопозитивний (1:80)	24,1	15,4	>0,05
Сильнопозитивний (1:160)	36,1	4,3	<0,01

Встановлено, в дітей основної групи вірогідно вищі сумарні титри антитіл до антигену *CagA H.pylori*, ніж у дітей II ГП. Так, частіше у хворих основної групи, порівняно з пацієнтами II ГП, виявляли титри 1:160 (36,1 % проти 8,7 %, p_ф<0,01), тоді як в останніх 1:20 (28,2 % проти 10,8, p_ф<0,05) та 1:40 (47,8 % проти 21,6%, p_ф<0,05).

Варто зазначити, що у 80,7 % дітей, хворих на ВХ, (рис. 3.16) спостерігалися наступні ендоскопічні ознаки *H. pylori*: гіперемія, пастозність, легкоранимість та потовщення складок СОШ та СОДПК, капілярит за типом „манної крупи”, вибухання СО у вигляді великої та дрібної „бруківки”.

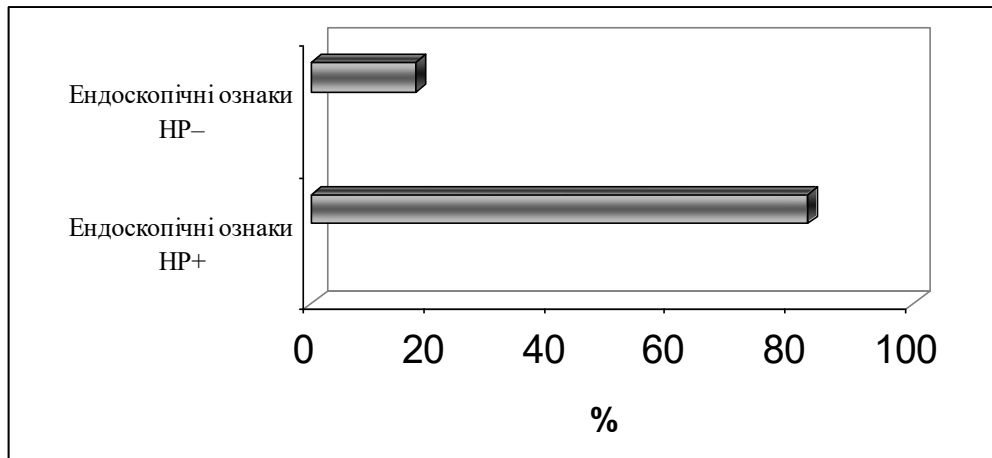


Рис. 3.16 Розподіл дітей основної групи за ендоскопічними ознаками гелікобактерної інфекції.

Розподіл частоти ендоскопічних ознак загострення гелікобактерасоційованих виразок шлунка та ДПК показав вірогідне переважання потовщення складок СО як у хлопчиків, так і у дівчаток, гіперемія, пастозність і легкоранимість СО шлунку та СО ДПК зустрічається майже з однаковою частотою; капілярит за типом „манної крупи” та вибухання СО у вигляді великої та дрібної „бруківки” – рідше (табл. 3.7).

За результатами кількісного визначення антитіл до *H. pylori* методом імуноферментного аналізу та бактеріоскопії підтверджено наявність інфекції у 75,9 % осіб, тобто на 4,8 % менше ніж за ендоскопічними ознаками та на 14,4% менша кількість осіб із *CagA* позитивним штамом *H. pylori*.

Розподіл дітей за частотою та локалізацією *H. pylori*. представлений на рисунку 3.17. Варто зауважити, що за ступенем засівання СО гелікобактерною інфекцією діти, хворі на ВХ, розподілилися майже рівномірно (рис. 3.18).

Таблиця 3.7

Частота ендоскопічних ознак наявності *Helicobacter pylori* у дітей, хворих на виразкову хворобу

Ендоскопічна ознака	Хлопці (n=56)		Дівчата (n=27)	
	Абс.	М±m,%	Абс.	М±m,%
Гіпермія СО шлунка і ДПК	20	35,7±6,0	8	29,6±2,4
Пастозність та легкоранимість СО	17	30,3±6,4	5	18,5±1,1
Потовщення складок СО	43	76,7±10,4*	20	74,1±9,1**
Капілярит за типом «манної крупи»	15	26,7±4,9	6	22,2±3,9
Вибухання СО у вигляді великої та дрібної бруківки	6	10,7±1,1	2	4,4±0,9

Примітки: 1.* - вірогідність ознаки між показниками серед хлопчиків ($p < 0,05$);

2.** - вірогідність ознаки між показниками серед дівчаток ($p < 0,05$).

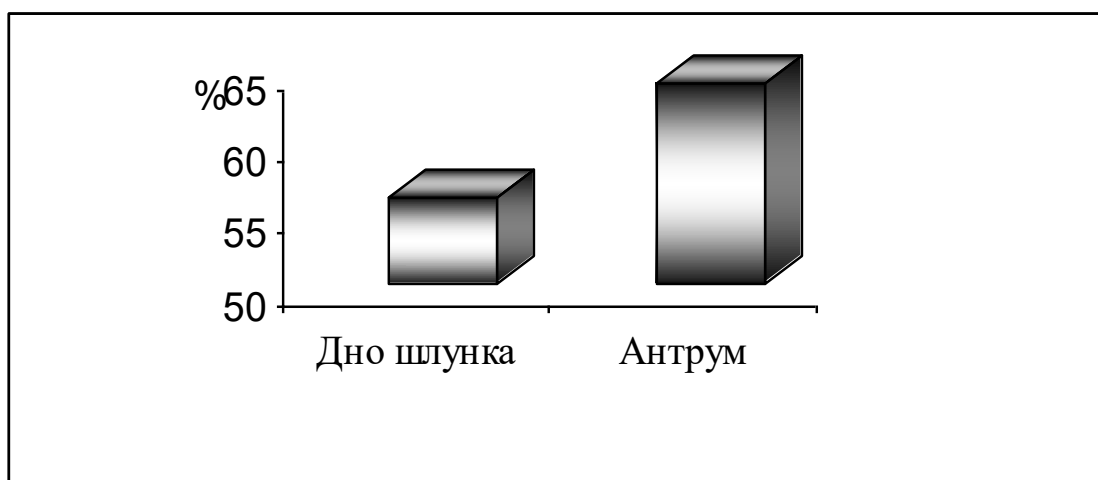


Рис. 3.17 Частота та топічна локалізація засівання гелікобактером слизової оболонки шлунка.

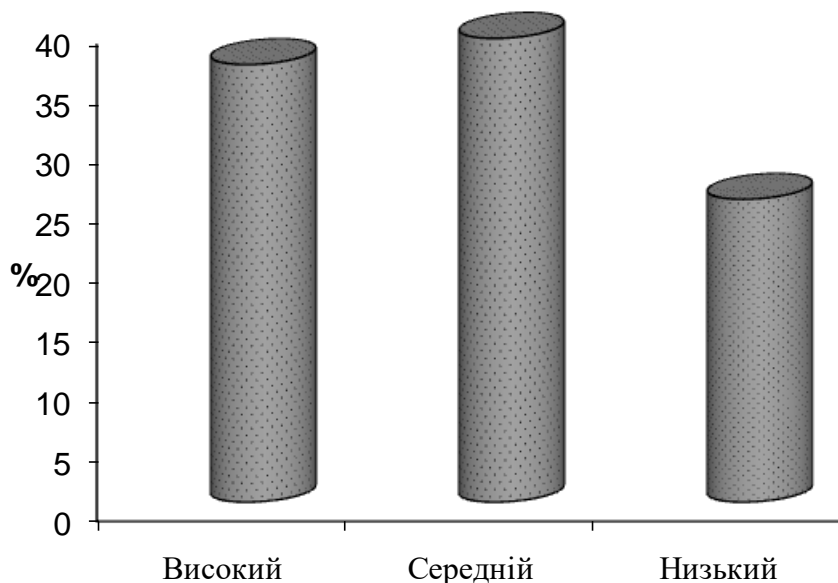


Рис. 3.18 Ступінь засівання гелікобактером слизової оболонки гастродуоденальної ділянки.

Аналіз кислототвірної функції шлунка в хворих на ВХ дітей показав переважання гіперацидності (72,3%), нормаацидність спостерігалась у 19,3% осіб та у 8,4% пацієнтів діагностовано гіпоацидний стан. З подібною частотою переважала гіперацидність і в осіб із ерозивними захворюваннями – в 73,9% (рис. 3.19).

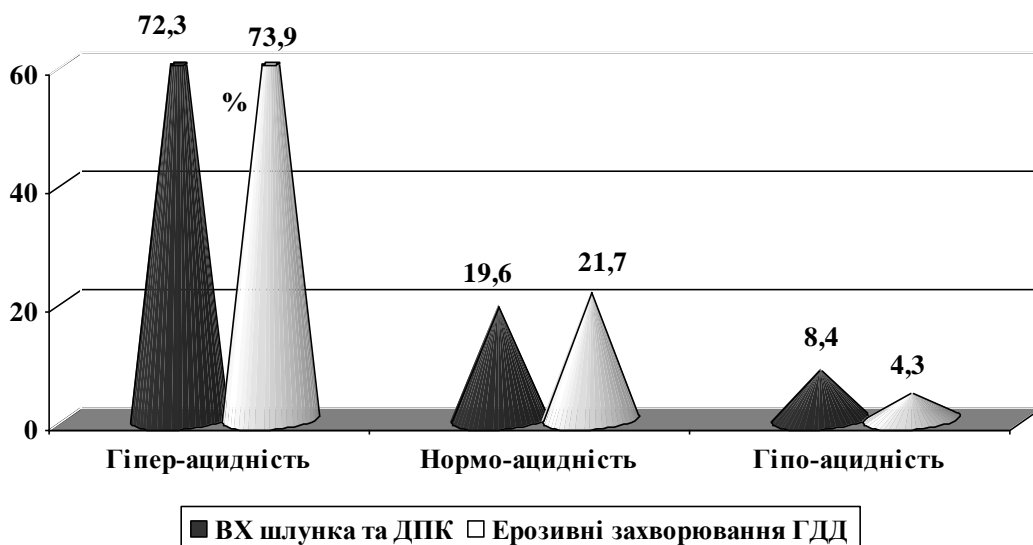


Рис. 3.19 Розподіл обстежених дітей залежно від кислототвірної функції шлунка.

Гіперацидність вірогідно частіше реєстрували в дітей із *CagA (+) штамом H.pylori* (основна група - 81,8 % осіб та II ГП 58,3 % осіб, $p_{\varphi} < 0,05$). Нормоацидні стани частіше діагностували в дітей II ГП із *CagA (-) штамом H.pylori*, ніж у дітей основної групи (28,2 % та 55,6 % осіб $p_{\varphi} < 0,05$) із найвищою частотою в дітей із нетоксичними штамми *H.pylori* ($p_{\varphi} < 0,05$). Вірогідної різниці в частоті гіпоацидних станів між групами порівняння із *CagA (+) штамом H.pylori* не встановлено.

Середнє значення рН тіла шлунка в умовах базальної секреції не виходило за межі рН 1,6-2,0 (табл. 3.8). У 31,5 % хворих у стадії загострення кислотопродукувальна функція знаходилася в стані субкомпенсації без статистичної різниці показника між групами порівняння ($p_{\varphi} > 0,05$). Однак, в дітей основної групи вірогідно частіше реєстрували виражену гіперацидність порівняно з дітьми II ГП (42,2 % проти 25,0 % осіб, $p_{\varphi} < 0,05$).

Таблиця 3.8

Порівняльна інтервальна характеристика кислотопродукувальної функції у дітей

Функціональні інтервали			II ГП (n=46) абс./%	Основна група (n=83) абс./%	Всього (n=129) абс./%
анацидність	ФІ ₀	7,0-7,5	0	0	0
гіпоацидність	ФІ ₁	виражена 3,6-6,9	0	0	0
		помірна 2,3 – 3,5	3/6,5	0	3/6,5
нормоацидність	ФІ ₃	1,6-2,2	13/29,5	12/14,5**	25/19,3
гіперацидність	ФІ ₄	помірна 1,3-1,5	18/39,1	43/51,8*,**	61/47,2
		виражена 0,9-1,2	12/26,1	28/33,7**	40/31,0

Примітки: * - вірогідна різниця між показниками в групах ($p < 0,05$); ** - вірогідна різниця між показниками основної групи ($p < 0,05$).

КОРОТКЕ РЕЗЮМЕ ДО РОЗДІЛУ:

1. Більшість дітей із ВХ відзначали наявність стресової ситуації, що передувала виникненню захворювання.
2. Також, виявлено, що діти із ВХ переважно знаходились на штучному вигодовуванні у немовлячому віці. ВХ вірогідно корелювала із нерегулярним режимом харчування.
3. Більшість дітей із ВХ зрідка, або взагалі не харчуються в шкільних їдальнях і вживають теплу їжу всього один раз у день, переважно не дотримуються режиму дня, заперечують фізичну активність, а свій вільний час проводять за гаджетами.
4. У 53,0% дітей із ВХ виявлено обтяжений сімейний анамнез за захворюваннями органів травлення.
5. У хворих із ВХ біль частіше локалізувався в епігастральній та пілородуоденальній ділянках, носив ниючий характер та виникав натще та вночі.
6. Диспепсичний синдром, у пацієнтів із ВХ, переважно проявляв себе печією та зниженням апетиту. Часто діти основної групи із астено-вегетативним синдромом було емоційно лабільними та скаржились на головний біль.
7. Встановлено, що у дітей із ВХ переважали виразкові дефекти малих розмірів, що локалізувались на передній стінці цибулини ДПК.
8. У більшості випадків ВХ була асоційована з *H. pylori*.
9. Характерними для ВХ були порушення кислототвірної функції в бік гіперацидності та наявність дуоденогастрального рефлюксу.

Друковані роботи до розділу:

1. Черней НЯ. Особливості больового синдрому в дітей, хворих на виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки. В: Бойчук ТМ, Івашук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 102-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2021 Лют 08, 10, 15; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021, с. 304-5.

РОЗДІЛ 4

ПОКАЗНИКИ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ВИРАЗКОВУ ХВОРОБУ

На сьогодні монооксид нітрогену (NO) виділяють, як один з основних вазодилататорів, який в фізіологічних умовах постійно синтезується ендотелієм та приймає участь в регуляції практично всіх його функцій, окрім того є фактором найбільш чутливим до пошкодження [81].

NO наділений широким спектром біологічної дії: бере участь у функціонуванні центральної та вегетативної нервової системи, шлунково-кишкового тракту та сечовидільної системи, секреторних органів та дихальної системи, в регуляції серцево-судинної системи [6].

Проте, не дивлячись на велику кількість експериментальних робіт, роль NO в розвитку виразкової хвороби (ВХ), особливо в педіатричній практиці, залишається до кінця не з'ясованою [39].

Вивчення вмісту метаболітів NO в сироватці крові при захворюваннях верхніх відділів травного тракту у дітей представляється перспективним у плані уточнення патогенезу і клінічних проявів цих захворювань, а також обґрунтування методів лікування. Все це визначило наступний етап даної роботи.

4.1. Зміни рівня монооксиду нітрогену в біологічних субстратах дітей

Для виявлення патофізіологічних особливостей перебігу хронічних захворювань необхідна розробка і використання нових методів діагностики, які дозволять оцінити ступінь активності запального процесу і ефективність проведеної терапії. Окрім того в педіатрії необхідно використовувати в більшій мірі неінвазивні методи дослідження. З метою вивчення паракринних властивостей NO на рівні органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) досліджувався рівень нітриту в біологічних субстратах: слині, крові та біоптатах слизової оболонки.

Враховуючи відсутність стандартизованих показників NO, нами порівнювались, отримані в ході проведеного дослідження, показники NO хворих та практично здорових дітей.

За результатами нашого дослідження встановлено, що сумарний рівень NO у слині здорових дітей становив $(55,97 \pm 2,08)$ мкмоль/л, (нітрити – $(26,43 \pm 1,93)$ мкмоль/л, нітрати – $(29,72 \pm 1,74)$ мкмоль/л), у плазмі крові здорових дітей – $(40,51 \pm 2,82)$ мкмоль/л (нітрити – $(16,11 \pm 0,91)$ мкмоль/л, нітрати – $(24,73 \pm 1,1)$ мкмоль/л), у біоптатах СО – $(36,54 \pm 1,81)$ мкмоль/л (нітрити – $(13,23 \pm 0,34)$ мкмоль/л, нітрати – $(23,78 \pm 1,12)$ мкмоль/л.

Сумарний вміст NO у слині дітей основної групи становив $(40,93 \pm 2,31)$ мкмоль/л (нітрити – $(13,67 \pm 0,9)$ мкмоль/л, нітрати – $(27,26 \pm 1,6)$ мкмоль/л та був у 1,36 рази нижчим щодо показників у здорових дітей $(55,97 \pm 2,08)$ мкмоль/л, $p < 0,05$. У дітей із ерозивними захворюваннями гастродуоденальної ділянки (ЕЗ) (І ГП) сумарний рівень NO у слині становив $(46,44 \pm 2,13)$ мкмоль/л, що у 1,21 рази нижче показників у здорових дітей.

Сумарний рівень NO у плазмі крові дітей, хворих на ВХ, становив $(25,54 \pm 1,94)$ мкмоль/л (нітрити – $(8,62 \pm 0,66)$ мкмоль/л, нітрати – $(16,97 \pm 1,29)$ мкмоль/л), що у 1,59 рази нижче ніж у дитней ІІ ГП. У дітей із ЕЗ (І ГП) сумарний рівень NO у плазмі крові становив $(29,91 \pm 2,51)$ мкмоль/л (нітрити – $(10,87 \pm 1,30)$ мкмоль/л, нітрати – $(19,18 \pm 1,33)$ мкмоль/л), що у 1,35 нижче ніж у дітей ІІ ГП.

Сумарний рівень NO у біоптатах СО дітей, хворих на ВХ, становив $(22,52 \pm 1,67)$ мкмоль/л (нітрити – $(7,61 \pm 0,69)$ мкмоль/л, нітрати – $(15,88 \pm 1,22)$ мкмоль/л), що у 1,62 рази нижче ніж у дитней ІІ ГП. У дітей І ГП сумарний рівень NO у біоптатах СО становив $(29,95 \pm 2,58)$ мкмоль/л (нітрити – $(10,81 \pm 1,31)$ мкмоль/л, нітрати – $(19,16 \pm 1,32)$ мкмоль/л), що у 1,22 рази нижче ніж у дитней ІІ ГП.

Отже, концентрація NO у біологічних субстратах дітей основної групи вірогідно нижча за референтні показники та характеризується одновекторністю та сильними прямими кореляційними зв'язками дітей ($r=0,86$, $p>0,01$; $r=0,91$, $p>0,01$; $r=0,92$, $p>0,01$). При проведенні кореляційного аналізу встановлено вірогідні сильні

прямі кореляційні зв'язки між рівнем NO у слині, плазмі крові, біоптатах СО дітей віком 8-12 років та 13-17 років ($r=0,82$ та $r=0,84$ відповідно ($p>0,05$)), що вказує на можливість використання рівня NO в слині в якості маркера концентрація NO у плазмі крові та біоптатах СО. Це, на нашу думку, може свідчити про прямий еквівалентний вміст NO у біологічних субстратах і дає підставу використовувати визначення концентрації NO у слині дітей, хворих на ВХ, як скринінговий неінвазивний метод дослідження.

Для кращого розуміння змін рівня NO при ВХ проведено ретельне дослідження його вмісту в дітей основної групи залежно від віку і статі дітей, локалізації виразкового дефекту, наявності гелікобактерної інфекції та ступеня її засіювання, розміру виразкового дефекту, тривалості, активності запального процесу, стадії та тяжкості перебігу захворювання, стану моторно-евакуаторної та кислотоутворювальної функцій шлунка.

Дані змін рівня NO у біологічних рідинах залежно від віку та статі представлені в таблицях 4.1 та 4.2.

Таблиця 4.1

Сумарні рівні монооксиду нітрогену в біологічних субстратах дітей залежно від віку

Роки	Біологічні субстрати					
	Слина, мкмоль/л		Плазма крові, мкмоль/л		Біоптати СО, мкмоль/л	
	Основна група (n=83)	II ГП (n=50)	Основна група (n=83)	II ГП (n=50)	Основна група (n=83)	II ГП (n=50)
8-12	39,3±1,3	54,6±2,1*	25,1±1,7	40,1±1,4*	21,9±1,6	35,9±2,8*
13-17	41,1±2,1	56,5±2,3*	26,3±1,9	41,3±1,7*	22,2±1,7	36,2±1,6*

Примітка. * - різниця вірогідна між показниками основної групи та групи порівняння відповідного віку ($p<0,05$).

Таблиця 4.2

Сумарні рівні монооксиду нітрогену в біологічних субстратах дітей залежно від статі

Стать	Біологічні субстрати					
	Слина, мкмоль/л		Плазма крові, мкмоль/л		Біоптати СО, мкмоль/л	
	Основна група (n=83)	II ГП (n=50)	Основна група (n=83)	II ГП (n=50)	Основна група (n=83)	II ГП (n=50)
Хлопчики	38,9±1,4	55,4±2,1*	25,6±1,6	40,7±1,4*	20,6±1,8	34,9±1,9*
Дівчатка	42,3±1,1	55,9±2,3*	26,4±1,8	40,9±1,0*	21,9±1,1	35,8±1,7*

Примітка. * - різниця вірогідна між показниками основної групи та групи порівняння відповідної статі ($p < 0,05$).

При внутрішньогруповому аналізі в обох групах обстежених дітей вірогідної різниці між вмістом NO у крові та слині не виявлено ($p > 0,05$).

Цей факт вказує на відсутність вікової та статевої залежності вмісту NO та робить можливим використання даного показника як стандарту для різних вікових та статевих груп.

Кореляційний аналіз виявив, що ВХ вірогідно корелювала з низьким рівнем сумарного NO ($r = 0,90$, $p < 0,05$), більше за рахунок нітритів/нітратів ($r = 0,91$, $p < 0,05$). Тому в подальшому розрахунок проводили за нітритами у плазмі крові.

Виявлено вірогідне зниження рівня NO у плазмі крові дітей основної групи в порівнянні з такими у дітей I ГП та II ГП ($p < 0,05$). Окрім того, встановлено вірогідно нижчі показники рівня NO у плазмі крові дітей I ГП відносно таких у дітей II ГП ($p < 0,05$).

Так як NO сприяє елімінації *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) з організму дитини і більш швидкому загоєнню виразкового дефекту слизової оболонки шляхом збільшення кровотоку в ураженій ділянці, актуальним є визначення NO залежно від тривалості захворювання.

Визначено рівень NO (нітриту) у плазмі крові дітей залежно від тривалості виразкового та ерозивного анамнезу (рис. 4.1).

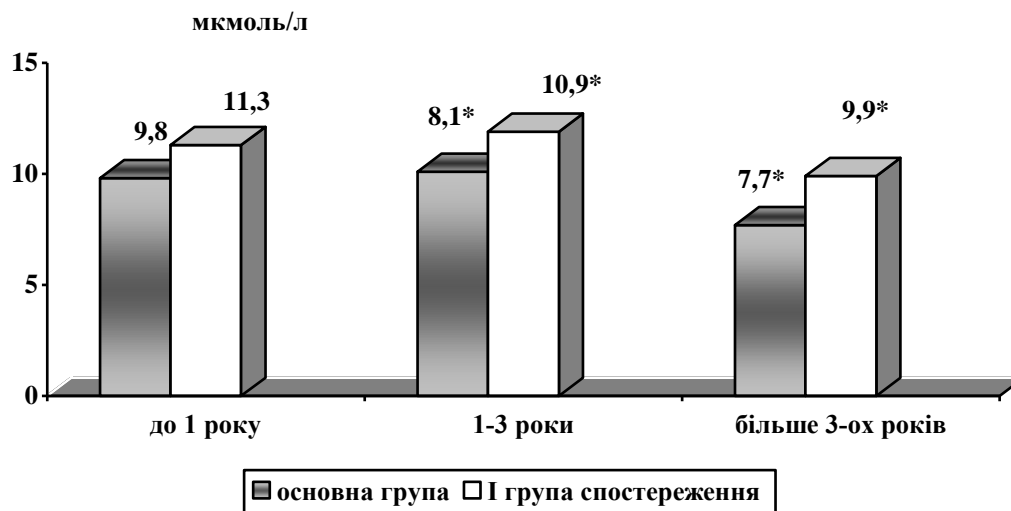


Рис. 4.1 Рівень монооксиду нітрогену (нітриту) в обстежених дітей залежно від тривалості захворювання.

Примітка.* - різниця між показниками вірогідна щодо дітей, які хворіють на виразкову хворобу до 1 року ($p < 0,05$).

Найнижчі показники рівня NO спостерігалися в дітей, які хворіють на ВХ та ЕЗ більше 3-ох років ($p < 0,05$). Така динаміка концентрації NO у плазмі крові, можливо, є результатом адаптації системи NO до патологічних змін з подальшим її виснаженням.

Виявлено зворотній кореляційний зв'язок між рівнем NO в плазмі крові та тривалістю виразкового анамнезу ($r = -0,45$, $p < 0,05$).

У дітей, хворих на ВХ в стадії ремісії, рівень NO у плазмі крові вірогідно нижчий (табл. 4.3) щодо групи хворих на ВХ у стадії загострення ($p < 0,05$). Даний факт може свідчити про перехід *H. pylori* зі спіралеподібної в кокоподібну форму, яка є неактивною, проте збудник залишається в організмі, на що і «реагує» NO.

Безперечно важливим є визначення рівня NO у біологічних рідинах дітей, хворих на ВХ, залежно від ступеня тяжкості перебігу ВХ. Спостерігається вірогідно нижчий рівень NO у плазмі крові дітей при тяжкому перебігу хвороби

щодо середньотяжкого ($p < 0,05$) (рис 4.2). Можна припустити, що під час тяжкого перебігу активність інфекційного агента є найвищою, а рівень NO - найнижчим ($r = 0,89$, $p > 0,01$).

Таблиця 4.3

Вміст монооксиду нітрогену (нітриту) у плазмі крові дітей основної групи залежно від стадії виразкової хвороби

Фаза	Плазма крові, мкмоль/л
Загострення	11,13±0,6
Ремісія	9,47±0,5*

Примітка. * - різниця вірогідна щодо показників у періоді загострення ($p < 0,05$).

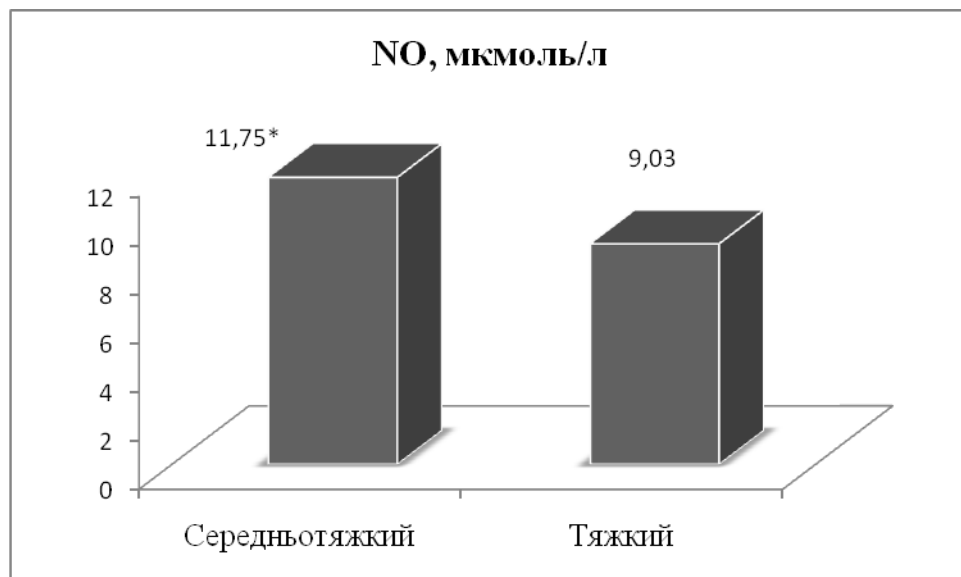


Рис. 4.2. Зміни рівня монооксиду нітрогену у дітей, хворих на виразкову хворобу, залежно від ступеня тяжкості перебігу хвороби, мкмоль/л. Примітка. * - $p < 0,05$.

Можливо, при прогресуванні захворювання рівень NO знижується із-за агресивнішої діяльності *H. pylori* та приєднанні ускладнень, а також внаслідок виснаження системи NO.

Рівень NO в плазмі крові обстежених дітей залежно від локалізації дефекту представлений у таблиці 4.4. Вірогідної різниці між рівнем NO у плазмі крові дітей та топографією виразкового та ерозивного дефектів не встановлено ($p > 0,05$).

На перебіг ВХ безперечно впливає розмір виразкового дефекту. Наші дослідження рівня NO у плазмі крові, хворих на ВХ, при розмірі виразкового дефекту 6-8 мм виявлено, що він вірогідно нижчий за показники інших двох підгруп, де розмір дефекту становив 1-2 мм та 3-5 мм ($p < 0,05$) (рис. 4.3). Найвищий рівень NO спостерігається при найменшому розмірі виразкового дефекту, а найнижчий рівень – при найбільшому розмірі.

Таблиця 4.4

Рівень монооксиду нітрогену (нітриту) в обстежених дітей залежно від локалізації дефекту

Локалізація	NO, мкмоль/л	
	ВХ (n=83)	ЕЗ (n=46)
ДПК	8,9±0,9	10,9±1,2
Шлунок	8,5±0,7	10,9±1,3
ДПК та шлунок	8,9±0,6	10,3±1,1

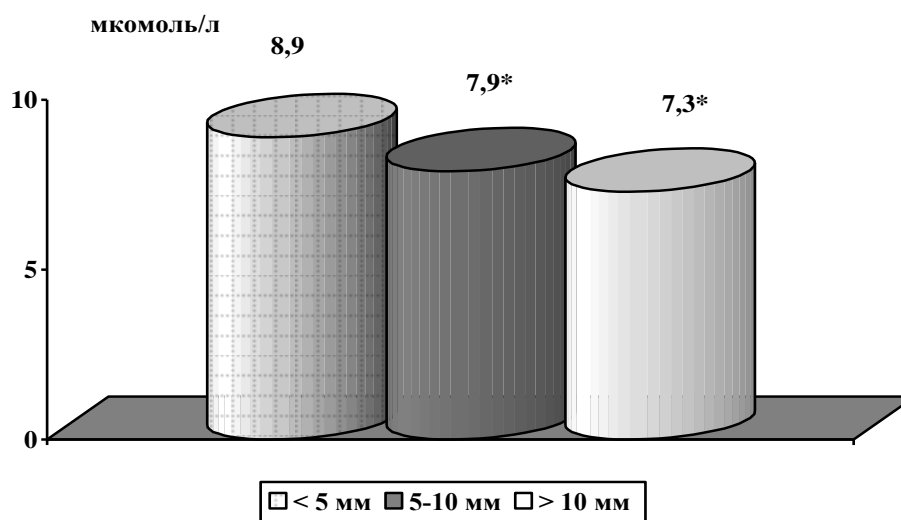


Рис. 4.3 Зміни рівня монооксиду нітрогену (нітриту) в обстежених дітей залежно від розміру виразкового дефекту.

Примітка.* - різниця вірогідна щодо розміру виразки < 5 мм ($p < 0,05$).

Встановлено вірогідне зниження рівня NO у плазмі крові обстежених дітей при виразкових дефектах значних розмірів ($p < 0,05$).

При кореляційному аналізі виявлено зворотній зв'язок між рівнем NO та розміром виразки ($r=-0,38$, $p<0,05$).

У групі дітей із ЕЗ встановлено залежність між рівнем NO в плазмі крові та кількістю ерозивних уражень (рис. 4.4). Чим більша кількість уражень тим нижчий рівень NO ($r=-0,39$, $p<0,05$).

Даний факт, мабуть, зумовлений тим, що в результаті поширеної деструкції СО відбувається значне зменшення NO-синтазпродукуючих епітеліоцитів, що призводить до зниження рівня індукованої NO-синтази з наступним зменшенням концентрації NO.

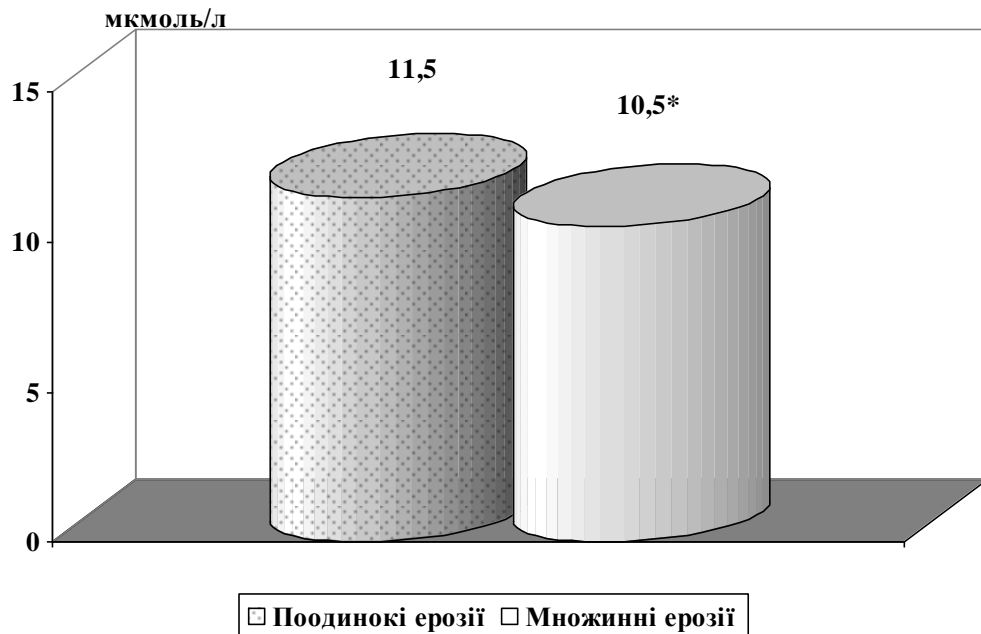


Рис. 4.4 Рівень монооксиду нітрогену залежно від кількості ерозивних уражень.

Примітка.* - різниця між показниками вірогідна.

За результатами проведених досліджень у дітей, хворих на ВХ, виявлено порушення моторної функції шлунка та встановлено наявність рефлюксів. Оскільки відомо, що NO бере участь у регуляції рухової діяльності шлунково-кишкового тракту, ми дослідили його взаємозв'язок із моторною функцією шлунково-кишкового тракту.

Реєструвався дещо нижчий рівень NO у плазмі крові обстежених дітей без порушення моторної функції шлунка.

Хоча вірогідної різниці між підгрупами виявлено не було ($p > 0,05$) (рис. 4.5), однак як за поєднання двох рефлюксів, так і за наявності дуоденогастрального рефлюксу спостерігається дещо вища концентрація NO у плазмі крові (($11,0 \pm 0,6$) мкмоль/л та ($10,7 \pm 0,6$) мкмоль/л відповідно)) щодо пацієнтів із гастроезофагеальним рефлюксом ($10,4 \pm 0,4$) мкмоль/л.

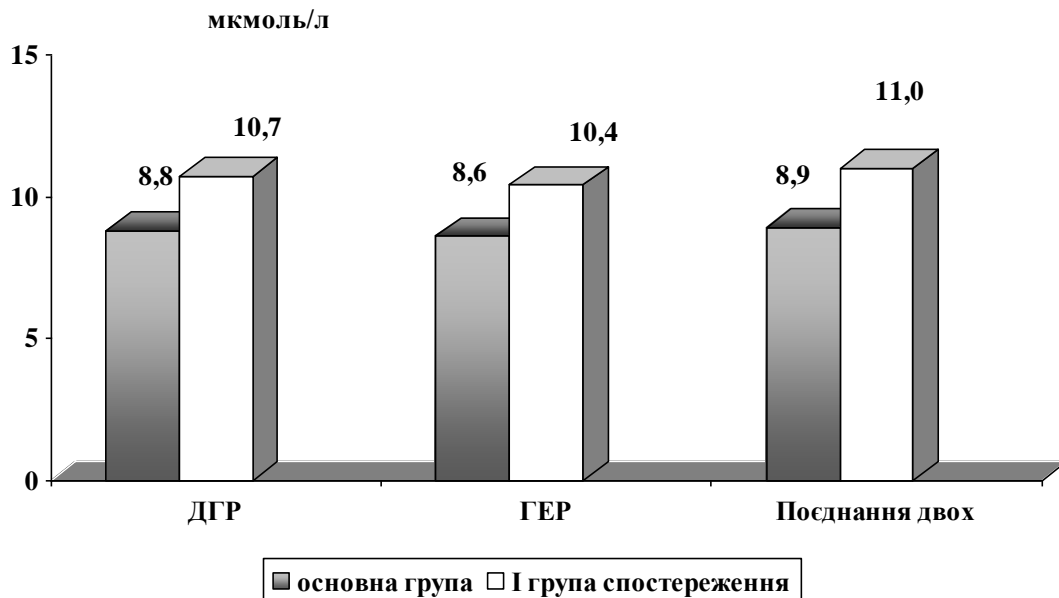


Рис. 4.5 Рівень монооксиду нітрогену в обстежених дітей залежно від порушення моторної функції шлунка.

Можливо, кількість індукованого NO витрачається не тільки на антимікробну дію щодо *H. pylori*, а також для регуляції цих двох типів порушень моторної функції.

Більш істотне підвищення NO у плазмі крові при дуоденогастральному рефлюксі порівняно з гастроезофагеальним пояснюється тим, що пілорус є потужною м'язовою структурою порівняно з місцем переходу стравоходу в шлунок, тому для регуляції даного відділу потрібно більша концентрація NO.

Визначено рівень NO в плазмі крові обстежених дітей залежно від кислототвірної функції шлунка (табл. 4.5).

Рівень NO в плазмі крові вірогідно нижчий при гіперацидних станах у групі дітей із ВХ і в групі з ЕЗ ($p < 0,05$).

Окрім того, в групі дітей із ВХ виявлено кореляційний зв'язок між рівнем NO у плазмі крові та гіперацидністю ($r = -0,70$, $p < 0,05$).

Таблиця 4.5

Рівень монооксиду нітрогену в обстежених дітей залежно від кислототвірної функції шлунка

Стан кислотності шлункового соку	NO, мкмоль/л	
	ВХ (n=83)	ЕЗ (n=46)
Гіперацидність	7,9±0,7	10,5±1,1
Нормоацидність	10,2±0,9*	11,5±1,0*
Гіпоацидність	10,6±0,6*	11,5±1,1

Примітка.* - різниця вірогідна щодо показників при гіперацидності ($p < 0,05$).

Оскільки молекула NO є потужним вазодилататором підсилення секреторної функції СО шлунка можливе внаслідок дилатації її мікросудин. Експериментальні дослідження свідчать, що при інгібуванні синтезу NO відбувається зменшення не тільки кровотоку у СО шлунка, а також стимульованої секреції шлункового соку.

Асоціативний зв'язок між рівнями NO у плазмі крові та клінічними особливостями перебігу ВХ представлений у таблиці 4.6.

Отже, ВХ характеризується більш вираженою клінічною симптоматикою, більшим розміром виразки, ступенем засівання *H. pylori*, тривалішим та важчим перебігом та підвищенням кислотопродукувальної функції шлунка при нищих рівнях NO у плазмі крові.

Таблиця 4.6

Асоціації між рівнями NO у плазмі крові із особливостями клініки та перебігу виразкової хвороби дванадцятипалої кишки в дітей

Ознака	Критерій Краскела-Уолліса	P
Больовий синдром	7,18*	0,023
Диспептичний синдром	1,89	0,645
Інтоксикаційний	2,13	0,511
Гіперацидність	8,57*	0,012
Частота загострень	7,03*	0,031
Ступінь прогресування	8,69*	0,008
Тривалість ВХ більше	7,11*	0,033
Розмір дефекту	8,21*	0,054
Ступінь засівання <i>H. pylori</i>	8,56*	0,002

Таким чином, встановлено, що рівень NO у плазмі крові дітей із ВХ вірогідно знижений щодо дітей груп порівняння ($p < 0,05$), не залежить від віку, статі та локалізації дефекту. Вірогідно нижчий рівень NO у плазмі крові виявлявся при тривалості ВХ більше 3-ох років, фазі загострення, тяжкому перебігу, розмірі дефекту більше 10 мм, наявності та ступеня засівання *H. pylori*, гіперацидності. Дослідження на тваринах підтвердило втручання екстракту *H. pylori* на NO-синтазу [147]. Відповідно, інгібування NO-системи інфекцією *H. pylori* або її продуктом призводить до утворення виразок.

4.2. Зміни швидкості регіонарного кровотоку в черевному стовбурі та показники ендотеліну-1 в біологічних субстратах дітей

Порушення функції ендотелію спричиняє реалізацію більшості ланок патогенезу різних захворювань, зокрема патології органів травлення. Не виключається роль порушення функціонального стану ендотелію у формуванні кислотозалежних захворювань, таких як ВХ.

У кислому просвіті шлунка та тривалому кислотно-пептичному процесі травлення адекватний кровотік через слизову оболонку є одним із суттєвих механізмів підтримки цілісності слизової, оскільки потік крові видаляє кислоту та забезпечує енергію для підтримки нормальної функції слизової.

На сьогоднішній день продовжують досліджувати участь ендотеліну-1 (Et-1) у розвитку захворювань органів травлення.

Відомо, що Et-1 має широкий спектр біологічних ефектів, які пов'язані з NO: вплив на моторику шлунково-кишкового тракту і шлункову секрецію, мікроциркуляцію та цитопротекцію [85]. Підслизове введення ін'єкція Et-1 у стінку шлунка в есперименті призводить до пошкодження слизової оболонки, оскільки її цілісність руйнується через зменшення кровотоку.

Маючи дані за рівень NO у плазмі крові обстежених дітей, для цілісного розуміння місця ендотеліальної дисфункції в патогенезі ВХ доцільним є визначення рівня Et-1 в біологічних субстратах і зміни регіонарного кровотоку черевного стовбура в дітей груп спостереження.

За результатами нашого дослідження встановлено, що рівень Et-1 у слині здорових дітей становив $(0,21 \pm 0,07)$ пмоль/л, у плазмі крові здорових дітей - $(0,66 \pm 0,5)$ пмоль/л у біоптатах СО - $(0,63 \pm 0,06)$ пмоль/л.

Рівень Et-1 у слині дітей основної групи 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 (І ГП) рівень Et-1 у слині становив $(0,74 \pm 0,03)$ пмоль/л, що у 3,5 рази вище показників у здорових дітей.

Показник 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 (І ГП) рівень Et-1 становив $1,15 \pm 0,06$ пмоль/л, що у 1,8 рази вище ніж у дітей II ГП.

Рівень Et-1 у біоптатах СО дітей, хворих на ВХ, 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.

Отже, рівень Et-1 у біологічних субстратах дітей основної групи вірогідно вищий за референтні показники та характеризується одновекторністю.

При проведенні кореляційного аналізу встановлено вірогідні сильні прямі кореляційні зв'язки між рівнем Et-1 у слині, плазмі крові, біоптатах СО дітей віком 8-12 років та 13-17 років ($r=0,82$ та $r=0,84$ відповідно ($p>0,05$)), що вказує на можливість використання рівня Et-1 у слині в якості маркера концентрація Et-1 у плазмі крові та біоптатах СО як скринінговий неінвазивний метод дослідження.

Виявлено кореляційний зв'язок між ВХ та рівнем Et-1 у плазмі крові, слині та біоптатах СО ($r=-0,89$, $r=-0,87$ та $r=-0,85$ відповідно ($p<0,05$)).

При визначенні швидкості регіонарного кровотоку в черевному стовбурі (ШРК) і його діаметру (ДЧС) встановлено, що в дітей із ВХ ШРК становила ($7,3\pm 0,5$) см/с, ДЧС – ($0,72\pm 0,03$) см.

У групі дітей із ЕЗ ці показники вірогідно вищі, так ШРК становила ($9,9\pm 0,9$) см/с, ДЧС – ($0,89\pm 0,04$) см ($p<0,05$). Вірогідно вищі показники щодо основної групи та І ГП реєструвалися в групі практично здорових дітей, ШРК становила ($14,5\pm 0,7$) см/с, ДЧС – $1,01\pm 0,09$ см ($p<0,05$).

Кореляційний аналіз виявив прямі вірогідні кореляційні зв'язки між ВХ та ШРК і ДЧС ($r=0,93$ та $r=0,69$ відповідно ($p<0,05$)).

Дані вмісту Et-1 у біологічних субстратах, ШРК та ДЧС у дітей всіх груп спостереження залежно від віку та статі представлені в таблицях 4.7 та 4.8.

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

Не було встановлено гендерної залежності гемодинамічних показників і рівнів Et-1 у плазмі крові, слині та біоптатах СО в дітей груп спостереження ($p>0,05$).

Рівень Et-1 в біологічних рідинах вірогідно вищий у дітей, які хворіють на ВХ та ЕЗ більше 3-ох років ($p<0,05$). Водночас, в дітей основної групи та І ГП ШРК та ДЧС вірогідно вищі в підгрупах дітей, які хворіють до року ($p<0,05$), таблиці 4.9.

Таблиця 4.7

Рівень ендотеліну-1 в біологічних субстратах і показники гемодинаміки в обстежених дітей залежно від віку

Показники		Вік					
		Основна група (n=83)		Група порівняння I (n=46)		Група порівняння II (n=50)	
		Роки					
		8-12	13-17	8-12	13-17	8-12	13-17
Et-1, пмоль/л	Плазма	1,21± 0,09*,**	1,37± 0,10*,**	0,99± 0,08∇	1,18± 0,09∇	0,65±0,03	0,62±0,05
	Слина	0,82± 0,07*,**	0,94± 0,08*,**	0,59± 0,06∇	0,76± 0,05∇	0,23±0,02	0,20±0,01
	Біоптат СО	2,13± 0,08*,**	2,25± 0,09*,**	1,22± 0,07∇	1,48± 0,08∇	0,69±0,06	0,65±0,01
ШРК, см/с		7,2± 0,6*	7,3± 0,5*	11,3± 0,6∇	9,7± 0,6∇	14,5±0,5	14,4±0,7
ДЧС, см		0,73±0,05	0,72±0,03	1,04±0,04	0,86±0,04	1,03±0,08	1,00±0,04

Примітки: * - різниця вірогідна між показниками в основній групі та II ГП, $p < 0,01$; ** - різниця вірогідна між показниками в основній групі та I ГП, $p < 0,05$; ∇ - різниця вірогідна між показниками у I ГП та II ГП, $p < 0,05$.

Виявлено наявність прямого кореляційного зв'язку між рівнем Et-1 в плазмі крові, слині, біоптатах СО та тривалістю ВХ (відповідно $r=0,43$, $r=0,49$ та $r=0,49$ ($p < 0,05$)), а також, зворотнього кореляційного зв'язку між тривалим виразковим анамнезом та ШРК і ДЧС (відповідно $r=-0,44$ та $r=-0,55$ ($p < 0,05$)).

Таблиця 4.8

Рівень ендотеліну-1 в біологічних рідинах і показники гемодинаміки в обстежених дітей залежно від статі

Показники		Стать					
		Основна група (n=83)		Група порівняння I (n=46)		Група порівняння II (n=50)	
		Хлопці	Дівчата	Хлопці	Дівчата	Хлопці	Дівчата
Et-1, пмоль/л	Плазма крові	1,36± 0,10*,**	1,32± 0,11*,**	1,21± 0,09∇	1,10± 0,09∇	0,64±0,03	0,62±0,04
	Слина	0,94± 0,05*,**	0,91± 0,04*,**	0,78± 0,04∇	0,70± 0,03∇	0,21±0,02	0,20±0,01
	Біоптат СО	2,28± 0,09*,**	2,16± 0,09*,**	1,43± 0,07∇	1,48± 0,07∇	0,70±0,07	0,64±0,01
ШРК, см/с		7,3± 0,5*	7,4± 0,5*	10,0± 0,7∇	9,8± 0,6∇	14,6±0,7	14,4±0,7
ДЧС, см		0,71± 0,05*	0,74± 0,06*	0,85± 0,08∇	0,92± 0,08∇	1,03±0,09	1,00±0,09

Примітки:

* - різниця вірогідна між показниками в основній групі та II ГП, $p < 0,01$;

** - різниця вірогідна між показниками в основній групі та I ГП, $p < 0,05$;

∇ - різниця вірогідна між показниками у I ГП та II ГП, $p < 0,05$.

Рівень Et-1 в біологічних рідинах, ШРК і ДЧС залежно від локалізації виразкового та ерозивного дефектів представлений у таблиці 4.10.

При аналізі отриманих результатів не встановлено вірогідних відмінностей між рівнем Et-1в біологічних рідинах, ШРК і ДЧС та локалізацією виразки та ерозій ($p>0,05$), що вказує на неможливість використання даних показників, а також дослідження рівня NO, для топічної діагностики ВХ і ЕЗ.

Таблиця 4.9

Рівень ендотеліну-1 в біологічних субстратах і показники гемодинаміки в обстежених дітей залежно від тривалості захворювання

Показники		Тривалість захворювання					
		Основна група (n=83)			Група порівняння I (n=46)		
		До 1 року	1-3 роки	Більше 3-х років	До 1 року	1-3 роки	Більше 3-х років
Et-1, пмоль/л	Плазма крові	1,25± 0,05	1,36± 0,07	1,50± 0,07*	1,08± 0,08	1,23± 0,09	1,49± 0,06*
	Слина	0,84± 0,05	0,95± 0,06	1,06± 0,07*	0,66± 0,07	0,81± 0,07	1,07± 0,04*
	Біоптат СО	1,94± 0,11	2,34± 0,13*	2,46± 0,12*	1,39± 0,09	1,40± 0,08	1,60± 0,08*
ШРК, см/с		7,7±0, 5	7,3±0,4*	6,8±0,3*	10,4±0,6	10,0±0,5 *	5,9±0,4*
ДЧС, см		0,79± 0,04	0,70± 0,03*	0,61± 0,04*	0,94± 0,05	0,87± 0,06*	0,52± 0,04*

Примітка.* - різниця між показниками вірогідна щодо дітей, які хворіють до року ($p<0,05$).

Таблиця 4.10

Рівень ендотеліну-1 в біологічних рідинах і показники гемодинаміки в обстежених дітей залежно від локалізації виразки та ерозій

Показники		Локалізація					
		Основна група (n=83)			Група порівняння I (n=46)		
		ДПК	Шлунок	ДПК та шлунок	ДПК	Шлунок	ДПК та шлунок
Et-1, пмоль/л	Плазма	1,36±	1,32±	1,31±	1,21±	1,10±	1,21±
	крові	0,06	0,06	0,05	0,06	0,07	0,08
	Слина	0,94±	0,90±	0,91±	0,79±	0,69±	0,74±
		0,05	0,06	0,05	0,06	0,03	0,03
Et-1, пмоль/л	Біоптат	2,25±	2,13±	2,21±	1,44±	1,44±	1,51±
	СО	0,11	0,10	0,11	0,06	0,07	0,09
ШРК, см/с		7,3±0,5	7,5±0,5	7,2±0,5	9,6±0,5	10,3±0,6	9,6±0,6
ДЧС, см		0,72±	0,76±	0,69±	0,87±	0,92±	0,85±
		0,04	0,04	0,05	0,06	0,04	0,05

Встановлено залежність рівня Et-1 в біологічних рідинах від розміру виразки (рис. 4.6).

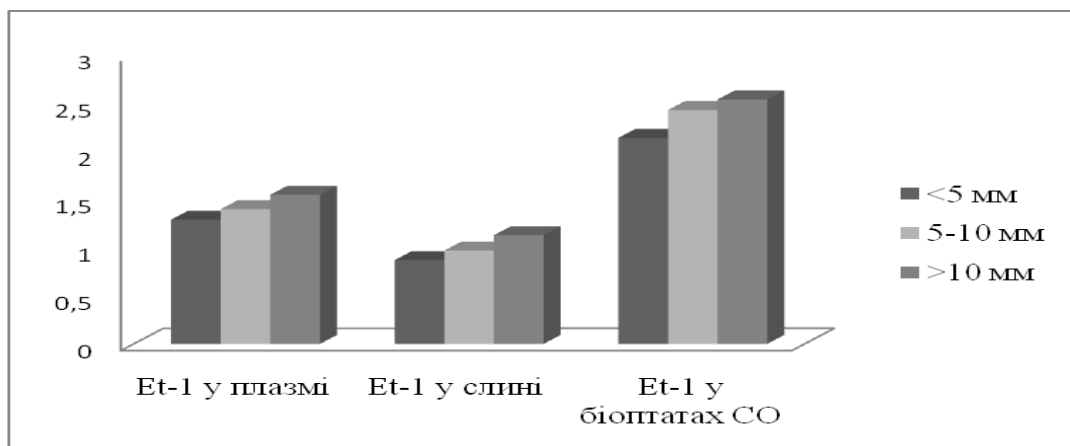


Рис. 4.6 Зміни рівня ендотеліну-1 в біологічних рідинах залежно від розміру виразкового дефекту.

Примітка.* - різниця вірогідна щодо розміру виразки до 5 мм (p<0,05).

Так, чим більший виразковий дефект, тим вищий вміст Et-1 в плазмі крові, слині та біоптатах СО ($r=0,78$, $r=0,82$ та $r=0,81$ відповідно, $p<0,05$).

Зміни гемодинамічних показників при виразкових дефектах різних розмірів представлені в таблиці 4.11.

Таблиця 4.11

Зміни показників гемодинаміки залежно від розміру виразкового дефекту

Розмір, мм	Показники	
	ШРК, см/с	ДЧС, см
< 5	7,5±0,4	0,74±0,04
5-10	7,2±0,5	0,70±0,03
> 10	6,9±0,3*	0,63±0,03*

Примітка.* - різниця вірогідна щодо розміру виразки до 5 мм ($p<0,05$).

При проведенні кореляційного аналізу виявлено зворотній зв'язок між ШРК та ДЧС та розміром виразкового дефекту ($r=-0,80$ та $r=-0,62$ відповідно ($p<0,05$)).

У групі дітей із ЕЗ оцінювали рівень Et-1 в біологічних рідинах залежно від кількості дефектів (рис. 4.7).

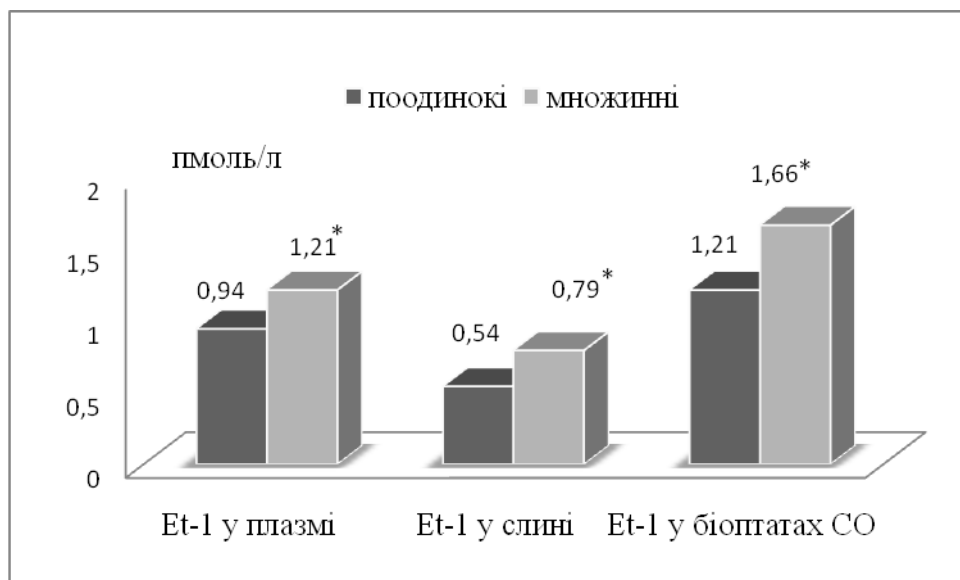


Рис. 4.7 Зміни рівня ендотеліну-1 в біологічних рідинах залежно від кількості ерозивних дефектів.

Примітка.* - різниця вірогідна щодо поодиноких ерозій ($p<0,05$).

При значній кількості ерозій виявлено вірогідно вищі показники Et-1 в біологічних рідинах ($p<0,05$). Окрім того, у підгрупі дітей із множинними ерозіями реєструвалися вірогідно нижчі показники гемодинаміки ($p<0,05$), таблиця 4.12.

Таблиця 4.12

Зміни показників гемодинаміки залежно від кількості ерозивних дефектів

Кількість	Показники	
	ШРК, см/с	ДЧС, см
Поодинокі	11,4±0,7	1,10±0,09
Множинні	9,5±0,6*	0,83±0,06*

Примітка.* - різниця вірогідна щодо поодиноких ерозій ($p<0,05$).

Рівень Et-1 в біологічних рідинах, ШРК і ДЧС при змінах моторної функції шлунка представлений у таблиці 4.13.

Таблиця 4.13

Рівень ендотеліну-1 в біологічних субстратах і показники гемодинаміки в обстежених дітей залежно від порушення моторної функції шлунка

Показники		Основна група (n=83)			Група порівняння I (n=46)		
		ГЕР	ДГР	Поєднання	ГЕР	ДГР	Поєднання
Et-1, пмоль/л	Плазма	1,21±	1,36±	1,46±	1,07±	1,21±	1,25±
	крові	0,01	0,04	0,06*	0,01	0,02	0,01
	Слина	0,78±	0,93±	1,06±	0,74±	0,79±	0,80±
		0,01	0,03	0,06*	0,01	0,01	0,02
Et-1, пмоль/л	Біоптат	2,21±	2,27±	2,50±	1,47±	1,57±	2,07±
	СО	0,11	0,11	0,12*	0,05	0,09	0,13*
ШРК, см/с		8,2±0,1	7,3±0,3	7,0±0,4*	11,1±0,1	9,6±0,8	9,3±0,9
ДЧС, см		0,94±	0,72±	0,64±	0,89±	0,83±	0,74±
		0,01	0,05*	0,01*	0,01	0,04	0,02

Примітка.* - різниця між показниками вірогідна щодо дітей, які мають гастроезофагеальний рефлюкс ($p<0,05$).

Рівень Et-1 в біологічних рідинах вірогідно вищий у дітей основної групи з поєднанням гастроезофагеального та дуоденогастрального рефлюксів, також в осіб цієї підгрупи виявлено вірогідно нижчі показники гемодинаміки ($p < 0,05$).

Відомо, що Et-1 бере участь у ангиогенезі та реконструкції судин, важливих елементів загоєння виразки.

У науковій літературі є дані, які свідчать про те, що ендотеліальні клітини виробляють підвищену кількість Et-1 в гострій фазі ульцерогенезу та на початку загоєння виразки, періоду активного відновлення ендотеліальних клітин та ангиогенезу, з поступовим наступним зниженням.

В експерименті доказано, що тяжкість виразки дванадцятипалої кишки (ДПК), спричиненої цистеаміном, зменшувалася шляхом попередньої обробки антитілами Et-1. Отже, можна припустити, що рівень Et-1 буде залежати від тяжкості перебігу ВХ.

Ця думка була підтверджена результатами проведеного нами дослідження, які показали достовірно вищі рівні Et-1 при тяжкому перебігу ВХ (рис. 4.8).

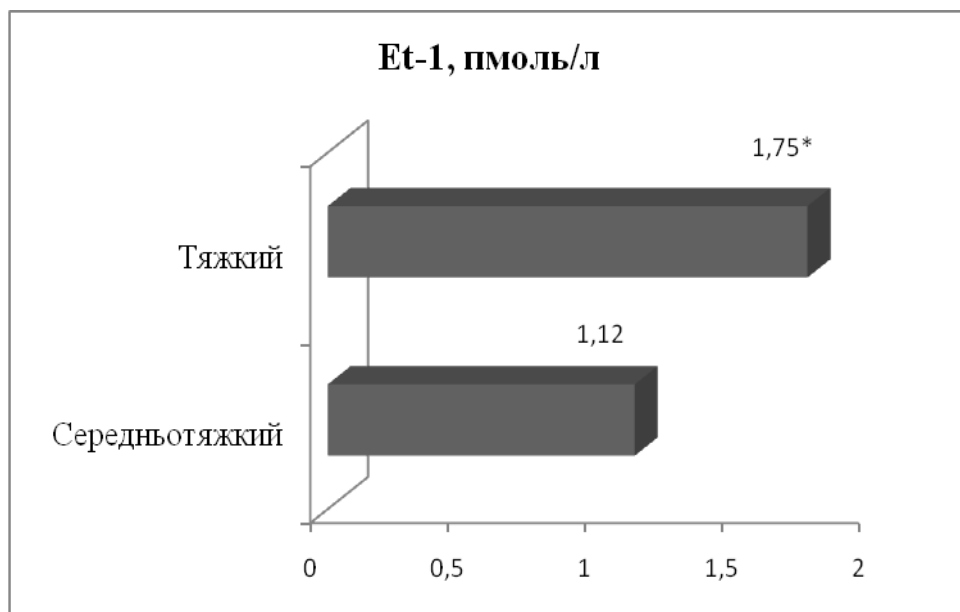


Рис. 4.8 Показники Et-1 у плазмі крові залежно від тяжкості перебігу ВХ.

Примітка. * - різниця вірогідна щодо показника Et-1 при середньотяжкому перебігу.

В даний час вважається, що колонізація *H pylori* є найважливішим етіологічним чинником ульцерогенезу. Бактерія *H pylori* виробляє багато біологічно активних пептидів та цитокінів, що призводить до розвитку запалення СО.

У наступному ми провели аналіз показників Et-1 в біологічних субстратах залежно від активності запального процесу (рис. 4.9).

Було встановлено прямий кореляційний зв'язок між ступенем активності запального процесу в СО та рівнем Et-1 ($r=0,68$, $p<0,05$).

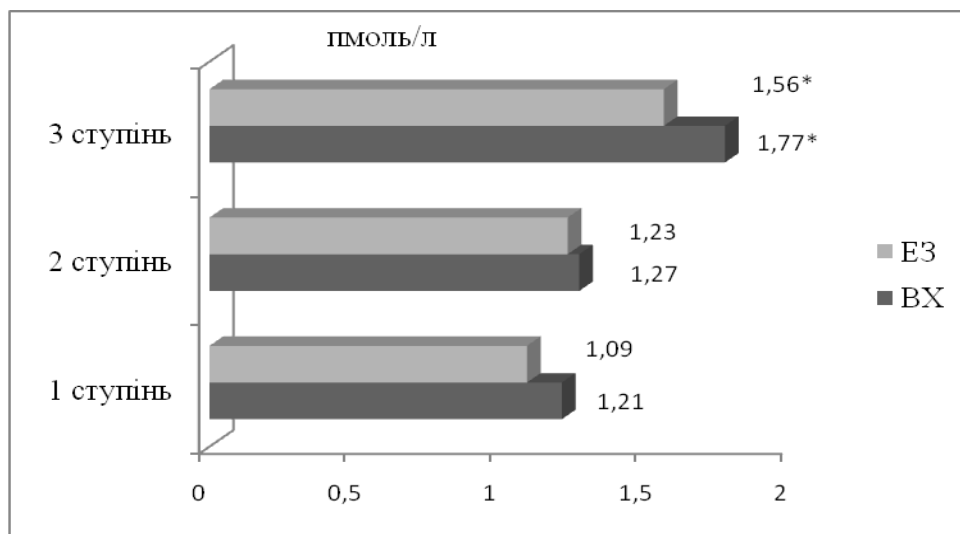


Рис. 4.9 Показники Et-1 у плазмі крові дітей із ВХ та ЕЗ залежно від ступеня активності запального процесу.

Примітка. * - різниця вірогідна між показниками 1 та 3 ступеня активності, $p<0,05$

Визначено рівень Et-1 в біологічних рідинах обстежених дітей залежно від кислототвірної функції шлунка (рис. 4.10 та 4.11). Відомо, що підвищений тонус парасимпатичної нервової системи зумовлює шлункову гіперсекрецію та формування виразкового дефекту в ДПК. Окрім того, у дітей із симпатикотонією існує можливість виразкоутворення при нормальній шлунковій кислотності, коли зниження захисних механізмів, перед усім порушення мікроциркуляції стінки шлунка та ДПК, призводить до різкої локальної гіпоксії, ішемії з наступною ульцерацією СО.

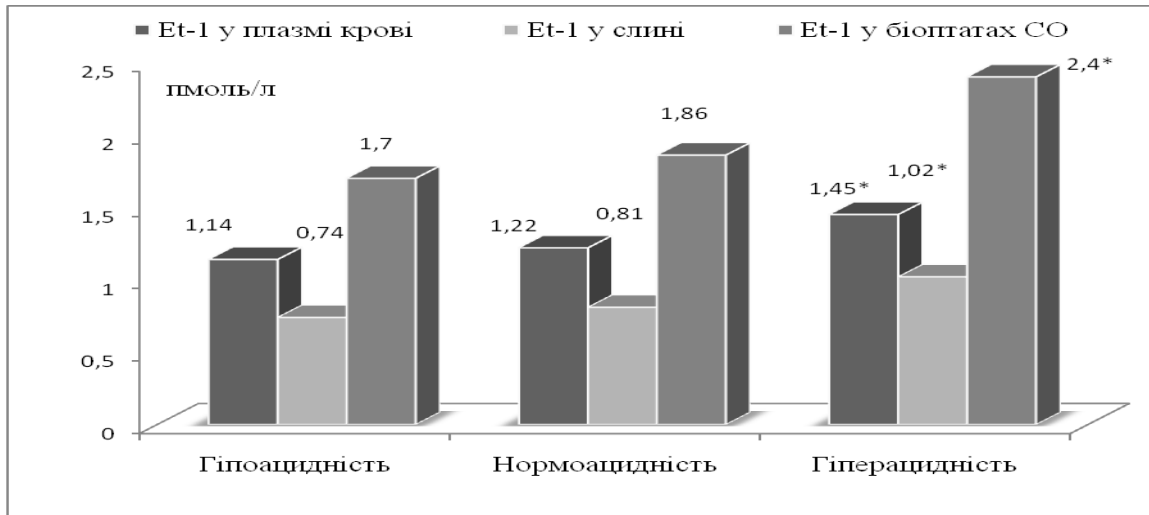


Рис. 4.10 Зміни рівня ендотеліну-1 у дітей основної групи залежно від кислототвірної функції шлунка.

Примітка.* - різниця вірогідна ($p < 0,05$).

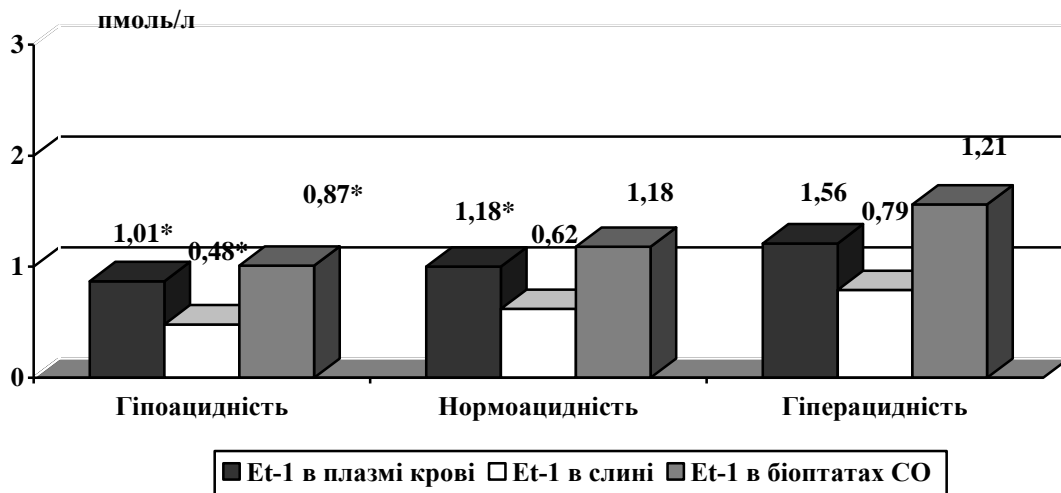


Рис. 4.11 Зміни рівня ендотеліну-1 в біологічних рідинах у дітей I групи порівняння залежно від кислототвірної функції шлунка.

Примітка.* - різниця вірогідна щодо показників при гіперацидності ($p < 0,05$).

Рівень Et-1 в біологічних рідинах вірогідно вищий при гіперацидних станах у дітей основної групи та в осіб I ГП ($p < 0,05$). Також, встановлено, що за гіперацидних станів реєструється зниження показників гемодинаміки ($p < 0,05$), таблиця 4.14.

Таблиця 4.14

Зміни гемодинамічних показників в обстежених дітей
залежно від кислототвірної функції шлунка

Показники	Основна група (n=83)			Група порівняння I (n=46)		
	Гіпо-ацидність	Нормо-ацидність	Гіпер-ацидність	Гіпо-ацидність	Нормо-ацидність	Гіпер-ацидність
ШРК, см/с	7,8±0,3*	7,7±0,5	7,1±0,4	12,7±0,7*	11,6±0,5*	9,3±0,7
ДЧС, см	0,81±0,04*	0,80±0,04	0,66±0,03	1,14±0,08*	1,03±0,06	0,83±0,04

Примітка.* - різниця вірогідна щодо показників при гіперацидності ($p < 0,05$).

Відомо, що нутритивне навантаження викликає інтенсифікацію кровотоку в ШКТ, ступінь якого визначається вихідним функціональним станом органів ШКТ, а також раціоном харчування.

Визначення постпрандіальної реакції судин черевної порожнини дозволяє оцінити роль трофічної складової в патогенезі гастродуоденальних захворювань.

Встановлено, що у здорових дітей після прийому їжі ДЧС змінюється незначно – $\pm 8-14\%$ від вихідних значень. Зміни показників лінійної швидкості кровотоку після прийому їжі у здорових дітей відрізняються високою варіабельністю і різноспрямованою динамікою. Коливання індексу резистентності (IP) не перевищують $\pm 10\%$, і у більшості (86,1%) пацієнтів його значення знижуються (рис. 4.12).

У постпрандіальний період показник об'ємної швидкості кровотоку ($V_{об}$) зростає. Через 30 хв після стандартного сніданку у здорових дітей спостерігається збільшення ДЧС. Нами не встановлено залежності змін показників від віку та статі обстежених дітей. На рис. 4.13 представлені результати гемодинамічного дослідження, що відображають інтенсифікацію кровообігу органів черевної порожнини залежно від фази дихання.

У дітей із ВХ показники гемодинаміки змінювалися залежно від стадії хвороби. У фазу білого рубця реєструвалося статистично достовірне ($t = 2,97$, $p < 0,01$) зменшення ДЧС, зниження об'ємного кровотоку ($p < 0,05$) (65%) ($t = 3,19$, $p < 0,05$) на 20,6%, одночасно реєструвалося збільшення ІР ($t = 2,89$, $p < 0,01$).

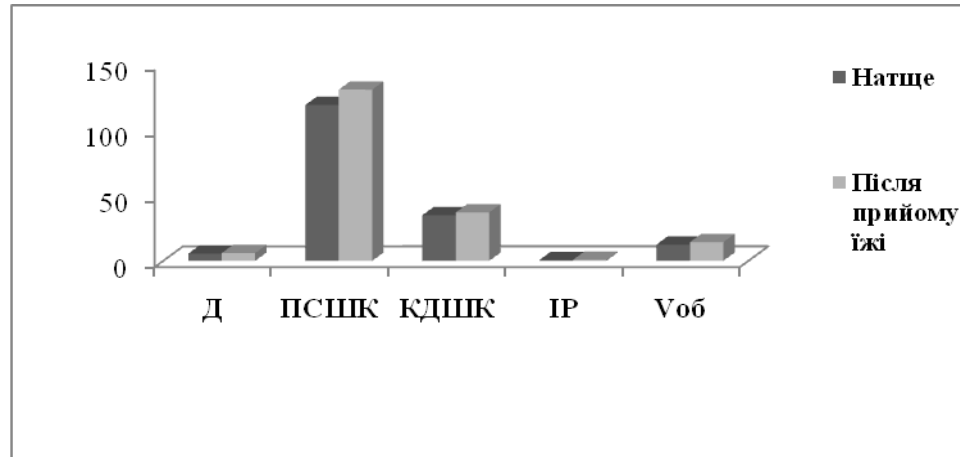


Рис. 4.12 Гемодинамічні показники у дітей групи порівняння до та після прийому їжі.

Примітка. Д – діаметр, мм; ПСШК – пікова систолічна швидкість кровотоку, см/сек; КДШК – кінцева діастолічна швидкість, см/сек; Vоб – об'ємна швидкість, мл/сек; ІР – індекс резистентності.

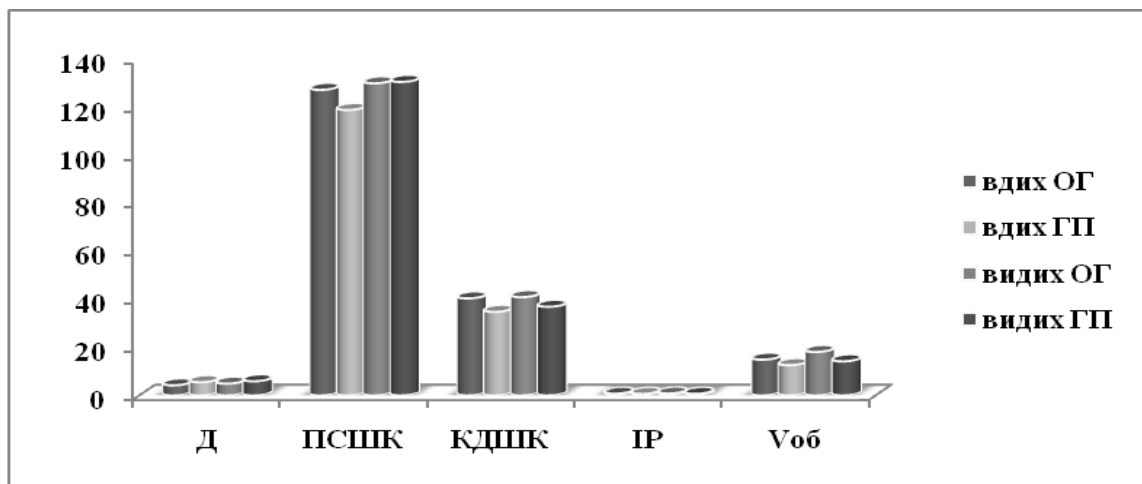


Рис. 4.13 Гемодинамічні показники дітей залежно від фази дихання.

Примітка. ОГ – основна група; ГП – група порівняння; Д – діаметр, мм; ПСШК – пікова систолічна швидкість кровотоку, см/сек; КДШК – кінцева діастолічна швидкість, см/сек; Vоб – об'ємна швидкість, мл/сек; ІР – індекс резистентності.

4.3. Динаміка показників ендотеліальної дисфункції при інфекції *Helicobacter pylori*

Тривала персистенція *H. pylori* у слизовій оболонці (СО) супроводжується запальною інфільтрацією епітеліального шару, це призводить до порушення процесів клітинного оновлення що прогресує з розвитком атрофічних змін уже в дитячому віці. *H. pylori* індукує запальний процес і ушкодження вивільненням токсинів, які стимулюють запальні клітини та ушкодження ними епітелію СО, а також безпосередньо діє на епітеліоцити, експресію факторів хемотаксису та імунну відповідь організму [28, 31, 122, 123, 214].

За даними літератури, NO здатний пригнічувати життєдіяльність *H. pylori*, незважаючи на те, що бактерія має цілий ряд пристосувань для протидії цьому [122]. Тому актуальним було визначення рівнів NO у біологічних рідинах залежно від наявності даного мікроорганізму в організмі дитини. Зміни рівня NO у плазмі крові дітей груп спостереження залежно від наявності *H. pylori* представлені на рис. 4.14.

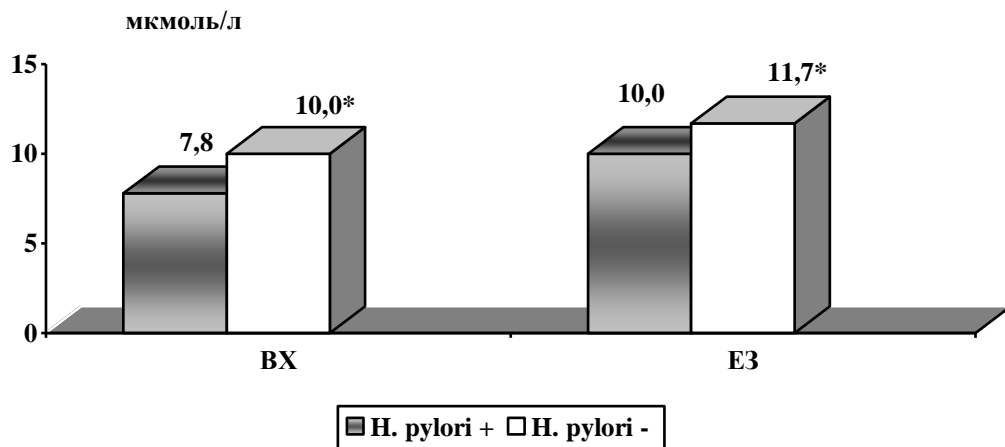


Рис. 4.14 Рівень монооксиду нітрогену в обстежених дітей залежно від наявності *Helicobacter pylori*.

Примітка.* - різниця вірогідна щодо дітей із *H. pylori*-асоційованими захворюваннями ($p < 0,05$).

Встановлено, що в дітей із *H. pylori*-позитивною ВХ та в осіб із *H. pylori*-позитивними ЕЗ рівень NO у плазмі крові вірогідно нижчий порівняно з підгрупами хворих, у яких відсутня *H. pylori* ($p < 0,05$). При проведенні кореляційного аналізу виявлено зворотній зв'язок між рівнем NO в дітей основної групи та наявністю *H. pylori* ($r = -0,70$, $p < 0,05$).

Ця різниця посилюється залежно від ступеня засівання *H. pylori* слизової оболонки. Так, 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, $p < 0,05$).

Можливо, це є свідченням того, що молекула NO має потужну протимікробну активність проти даного мікроорганізму, проте даний інфекційний агент має достатні механізми протидії NO. У випадку *H. pylori*-негативної ВХ дія NO спрямована, в основному, на вазодилатацію та швидше заживлення виразкового дефекту.

За даними літератури при *H. pylori*-асоційованій ВХ індукована NO-синтаза імуногістохімічним методом виявляється по краях виразки, на поверхні епітеліальних клітин, у власній пластинці СО, а також у ділянках СО, віддаленої від виразки.

При *H. pylori*-негативній ВХ NO-синтаза реєструється лише по краях виразки. Це доводить, що рівень NO у слині може виступати скринінговим методом діагностики можливої гелікобактерної інфекції, а рівень NO в плазмі крові є достовірним методом діагностики.

Встановлено різницю між показниками рівня Et-1 в біологічних рідинах у хворих дітей на *H. pylori*-неасоційоване та *H. pylori*-асоційоване захворювання з вірогідно вищими значеннями в останніх ($p < 0,05$) (рис. 4.15 та 4.16).

Кореляційний аналіз виявив прямий зв'язок між рівнем Et-1 в плазмі крові, слині та біоптатах СО в дітей із ВХ та наявністю *H. pylori* (відповідно $r = 0,73$, $r = 0,85$ та $r = 0,87$, $p < 0,05$). Ця різниця посилюється залежно від ступеня засівання *H. pylori* слизової оболонки (рис.4.17).

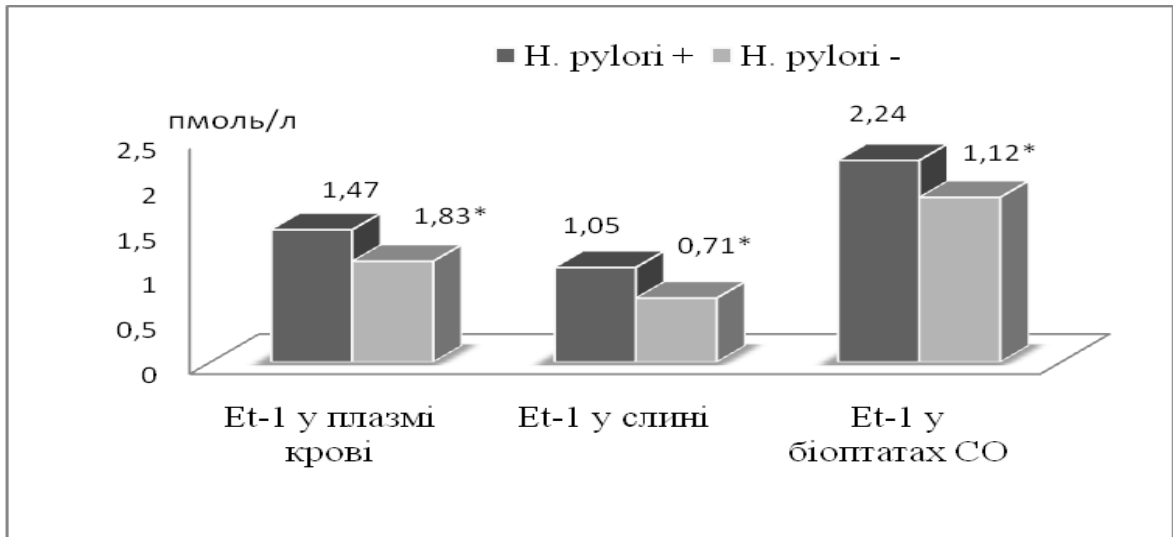


Рис. 4.15 Зміни рівня ендотеліну-1 в біологічних рідинах у дітей основної групи залежно від наявності *Helicobacter pylori*.

Примітка.* - різниця вірогідна щодо дітей із *H. pylori*-асоційованою ВХ ($p < 0,05$).

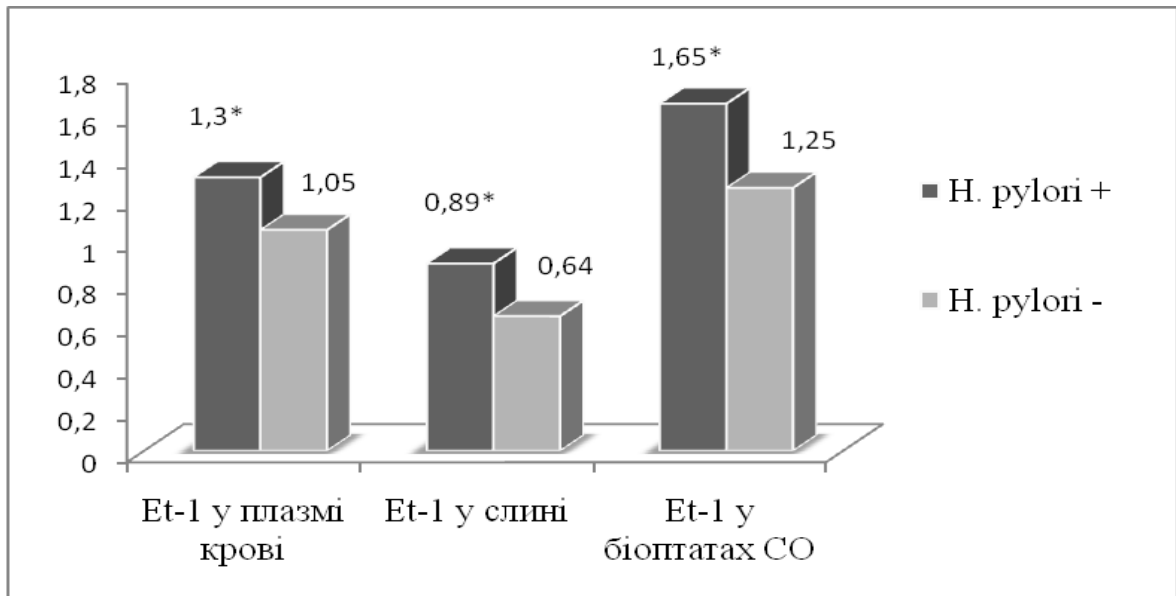


Рис. 4.16 Зміни рівня ендотеліну-1 (пмоль/л) біологічних рідинах у дітей І ГП залежно від наявності *Helicobacter pylori*.

Примітка.* - різниця вірогідна щодо дітей із *H. pylori*-асоційованими ЕЗ ($p < 0,05$).

Так, при низькому ступені засівання *H. pylori* рівень Et-1 у плазмі крові дітей був у 1,3 рази нижчим ніж при високому ступені засівання, $p < 0,05$. Подібна спрямованість показників Et-1 спостерігалася і у слині та біоптатах CO.

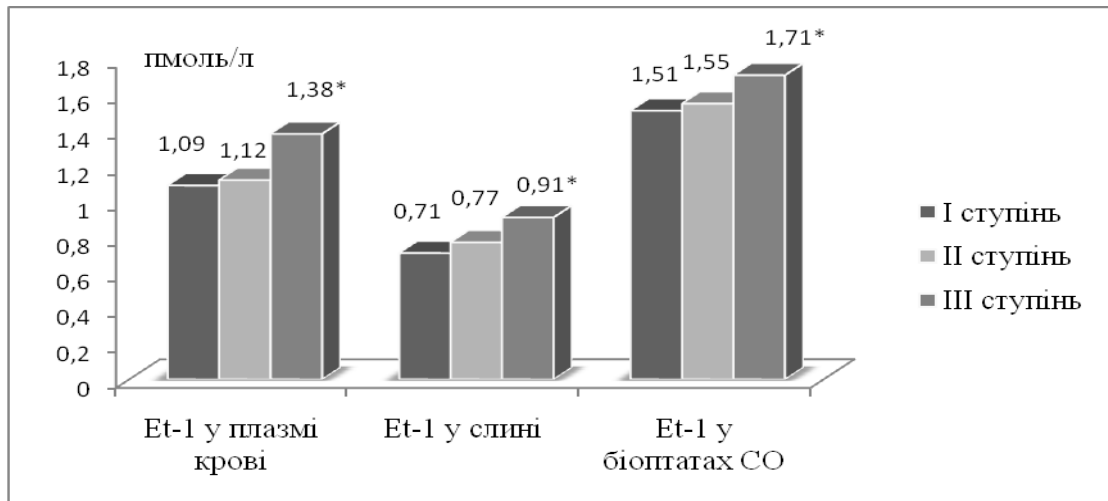


Рис. 4.17 Показники Et-1 в біологічних субстратах залежно від ступеня засівання *H. pylori* слизової оболонки.

Примітка. * - різниця вірогідна між показниками Et-1 при низькому ступені засівання ($p < 0,05$).

У дітей основної групи встановлено залежність ШРК та ДЧС від наявності бактерії *H. pylori* ($r = -0,68$ та $r = -0,65$ відповідно ($p < 0,05$)). Зміни гемодинамічних показників у дітей із ВХ та ЕЗ представлені в таблиці 4.15.

Якщо розглядати Et-1 як один із прогностичних критеріїв загострення виразкового процесу, варто провести аналіз його рівня в дітей, хворих на ВХ та ЕЗ, у фазу загострення та ремісії. Результати такого аналізу представлені в таблиці 4.16 та вказують на достовірно вищі показники Et-1 в біологічних субстратах при загостренні хвороби.

Таблиця 4.15

Зміни гемодинамічних показників в обстежених дітей
залежно від наявності *H. pylori*

Показники	Основна група (n=83)		І ГП (n=46)	
	<i>H. pylori</i> +	<i>H. pylori</i> -	<i>H. pylori</i> +	<i>H. pylori</i> -
ШРК, см/с	7,1±0,4	7,8±0,4*	8,8±0,4	10,6±0,5*
ДЧС, см	0,67±0,03	0,81±0,05*	0,77±0,04	0,96±0,04

Примітка.* - різниця вірогідна щодо дітей із *H. pylori*-асоційованими захворюваннями ($p < 0,05$).

Таблиця 4.16

Вміст Et-1 у біологічних субстратах дітей основної групи залежно від стадії виразкової хвороби

Показники		Основна група (n=83)		І ГП (n=46)	
		Ремісія	Загострення	Ремісія	Загострення
Et-1, пмоль/л	Плазма крові	1,21±0,01	1,46±0,06*	1,07±0,01	1,21±0,02
	Слина	0,78±0,01	1,06±0,06	0,74±0,01	0,80±0,02
	Біоптат СО	2,21±0,11	2,50±0,12*	1,47±0,05	1,57±0,09
ШРК, см/с		8,2±0,1	7,0±0,4*	11,1±0,1	9,6±0,8
ДЧС, см		0,94±0,01	0,72±0,05*	0,89±0,01	0,83±0,04

Примітка.* - різниця між показниками вірогідна щодо фази загострення (p<0,05).

Проведено аналіз показників ендотеліальної дисфункції після ерадикації *H. pylori* (таблиця 17).

Таблиця 17

Показники ендотеліальної дисфункції у слині дітей в динаміці ерадикаційного періоду

Показник	Основна група		І ГП	
	До ерадикації n=83	Після ерадикації n=20	До ерадикації n=46	Після ерадикації n=12
NO, мкмоль/л	40,93±2,31	54,12±2,08*	46,44±2,13	53,55±2,43*
Et-1, пмоль/л	0,93±0,03	0,64±0,08*	0,74±0,03	0,56±0,08*
ШРК, см/с	7,3±0,53	11,54±0,81*	9,92±0,98	12,33±1,08*
ДЧС, см	0,72±0,04	0,91±0,08*	0,89±0,04	0,99±0,03*

Примітка.* - різниця в показниках вірогідна, p<0,05.

Отже, встановлено, що рівень NO у плазмі крові дітей із ВХ вірогідно нижчий щодо дітей груп порівняння. NO, що утворився, стимулює розчинну гуанілатциклазу, а це веде до утворення циклічного гуанозин-монофосфату, який викликає активацію протеїнкіназ та наступні внутрішньоклітинні реакції і відповідні ефекти в клітинах-мішенях. Оскільки ендогенний NO утворюється з амінокислоти L-аргініну, що надходить у клітину за допомогою специфічного транспортувального фактору, під впливом ферменту, що каталізує синтез монооксиду нітрогену – NO-синтетази, можна припустити, що механізм його зниження пов'язаний із впливом на NO-синтетази, зокрема індукованої (i-NOS). При *H. pylori*-асоційованій патології відомий інгібувальний вплив *H. pylori* на i-NOS. Наші дослідження також підтверджують факт вплив *H. pylori* на рівень NO, оскільки в дітей із наявністю цієї бактерії рівень NO найнижчий. Ця різниця посилюється залежно від ступеня засівання *H. pylori* слизової оболонки. Окрім того, i-NOS характеризується вираженим генетичним поліморфізмом, який також може впливати на утворення i-NOS, а відповідно і NO.

На сьогодні Et-1 є кандидатом у механізми, що призводять до ураження шлункової слизової, що підтверджується в експериментальних дослідженнях із екзогенним введенням Et-1, яке призводить до підвищення кислотності із наступним розвитком виразки.

У проведеному дослідженні встановлено достовірно вищий вміст Et-1 у біологічних субстратах, взятих у хворих на ВХ дітей. Його рівень також був достовірно вищий при *H. pylori*-асоційованій виразці з підвищеною кислототвірною функцією шлунка, розміром виразки більше 10 мм, тривалістю хвороби більше 3 років. Отже, ендогенний Et-1 можна розглядати як потужний посередник пошкодження СО шлунка. На це вказує і підвищення рівня Et-1 у плазмі крові пацієнтів із активною виразкою.

Вивчення особливостей гемодинаміки судин черевної порожнини може і повинно використовуватися при складанні прогнозу можливого загострення виразкової хвороби у дітей.

За результатами проведеного дослідження встановлено, що досліджувані нами 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.

КОРОТКЕ РЕЗЮМЕ ДО РОЗДІЛУ:

1. Встановлено, що рівень NO в плазмі крові дітей із ВХ вірогідно знижений щодо дітей груп порівняння ($p < 0,05$), не залежить від віку, статі та локалізації дефекту.
2. Вірогідно нижчий рівень NO в плазмі крові виявлявся при тривалості ВХ більше 3-ох років, розмірі дефекту більше 10 мм, наявності *H. pylori* та гіперацидності.
3. Виявлено, що в дітей із ВХ рівень Et-1 в плазмі крові, слині та біоптатах СО вірогідно вищий, при цьому показники ШРК та ДЧС вірогідно знижені щодо дітей груп порівняння ($p < 0,05$).
4. Одночасне підвищення рівня Et-1 в біологічних рідинах і зниження гемодинамічних показників встановлено при тривалому виразковому анамнезі, великих виразкових дефектах, наявності гастроєзофагеального та дуоденогастрального рефлюксів, *H. pylori*-асоційованій ВХ та гіперацидності ($p < 0,05$).
5. Не виявлено залежності між рівнем Et-1 в біологічних рідинах, гемодинамічними показниками та віком, статтю або локалізацією дефекту ($p > 0,05$).

Друковані роботи до розділу:

1. Сорокман ТВ, Черней НЯ, винахідники; Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет»,

патентовласник. Спосіб неінвазивної діагностики ендотеліальної дисфункції в дітей із дуоденальною виразкою. Патент України № 143833. 2020 Сер 10.

2. Сорокман ТВ, Черней НЯ. Рівні оксиду азоту й ендотеліну-1 у крові при *Helicobacter pylori*-асоційованій виразковій хворобі в дітей. Здоров'я дитини. 2019;14(5):295-300. doi: [10.22141/2224-0551.14.5.2019.177404](https://doi.org/10.22141/2224-0551.14.5.2019.177404)

3. Сорокман ТВ, Черней НЯ. Показники регіонарного кровотоку в черевному стовбурі дітей, хворих на виразку дванадцятипалої кишки. Здоров'я дитини. 2020;15(7):9-13. doi: [10.22141/2224-0551.15.7.2020.219231](https://doi.org/10.22141/2224-0551.15.7.2020.219231)

4. Sorokman T, Chernei N, Sokolnyk S, Sokolnyk I, Popelyuk N. The influence of *Helicobacter pylori* on the level of endotelin-1 and nitrogen oxide in the blood of children with the duodenal ulcer. Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(11):261-72. doi: [10.12775/JEHS.2020.10.11.026](https://doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.11.026)

5. Сорокман ТВ, Черней НЯ Вплив інфекції *Helicobacter pylori* на рівень монооксиду нітрогену в дітей, що хворіють на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки. В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 99-ї підсумкової наук. конф. професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2018 Лют 12, 14, 19; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2018, с. 232.

6. Черней НЯ. Рівень монооксиду нітрогену в дітей, які хворіють на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки, залежно від тривалості захворювання. В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 100-ї підсумкової наук. конф. професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (присвяченої 75-річчю БДМУ); 2019 Лют 11, 13, 18; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2019, с. 339.

7. Черней НЯ. Зміни рівня монооксиду нітрогену в плазмі крові у дітей, хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки, залежно від розміру виразкового дефекту. В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 101-ї підсумкової наук. конф. професорсько-викладацького персоналу Вищого

державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2020 Лют 10, 12, 17; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2020, с. 308.

8. Черней НЯ. Показники ендотеліну-1 та NO в слині дітей, хворих на деструктивні захворювання верхній відділів шлунково-кишкового тракту. В: Матеріали LXI Міжнар. наук.-практ. інтернет-конференції Сучасні виклики науки XXI століття; 2021 Лют 15; Харків. Харків; 2021, с. 248-50.

9. Черней НЯ. Постпрандіальна реакція судин черевної порожнини в дітей із виразкою дванадцятипалої кишки. В: Матеріали Української наук.-практ. конф. лікарів-педіатрів з міжнар. участю Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією; 2021 Бер 17-18; Харків. Харків; 2021, с. 199-200.

РОЗДІЛ 5

ПРОГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ РОЗВИТКУ ТА ПЕРЕБІГУ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ В ДІТЕЙ ТА АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ

5.1 Прогностичні критерії розвитку та перебігу виразкової хвороби в дітей

Виразкова хвороба (ВХ) є достатньо агресивною патологією, яка поступово виснажує дитячий організм, викликаючи в ньому достатньо істотні зміни, які, безперечно, будуть впливати на якість життя в подальшому. Тому прогнозування розвитку та перебігу ВХ в дітей залишається надзвичайно важливим питанням дитячої гастроентерології. Вивчені фактори звичайно мають значення як у розвитку, так і в прогнозуванні ВХ. Для визначення сукупності найбільш значимих факторів доцільно проводити багатофакторний аналіз.

До несприятливих факторів, що впливають на розвиток ВХ, відносять модифікаційні фактори та немодифікаційні фактори. Тому, питання прогнозування розвитку, тяжкості перебігу, розвитку рецидивів захворювання базується на вивченні комплексного впливу обох груп факторів, що в кожному конкретному випадку об'єднуються в «систему ризику», перевищення граничної суми якої призводить до розвитку ВХ.

На основі проведених досліджень з використанням багатофакторного аналізу та розрахунку епідеміологічних показників встановлено ризик розвитку захворювання (таблиці 5.1- 5.3) та ступінь тяжкості його перебігу.

Силу асоціацій оцінювали за показниками етіологічної (ЕФ) або превентивної (ПФ) фракції. Результати багатофакторного аналізу ризику розвитку ВХ можна відобразити у вигляді математичної моделі:

$$\text{ризик розвитку ВХ} = 0,25\Phi 1 + 0,26\Phi 2.$$

Таблиця 5.1

Багатофакторний аналіз предикторів ризику розвитку виразкової хвороби в дітей

Ознаки	Фактор 1	p ₁	Фактор 2	p ₂
Вік	0,526913	0,047	-0,271548	0,234
Стать	-0,356783	0,034	0,643546	0,042
Обтяжена спадковість по ВХ	0,793487	0,018	0,395681	0,113
Перинатальні чинники	0,298745	0,147	0,623454	0,037
Штучне вигодовування на 1-му році життя	0,247589	0,171	0,663457	0,031
Порушення режиму харчування	0,235478	0,123	0,674538	0,03
Стрес (стресові ситуації в сім'ї, школі, особистому житті)	0,039876	0,217	0,619823	0,03
Інфекція <i>H. pylori</i>	0,296872	0,268	0,678954	0,02
Зазворювання шлунково-кишкового тракту	0,134587	0,344	0,691234	0,03

Встановлено, що перший фактор (76,3 % інформації) зумовлений немодифікаційними предикторами: стать, обтяжена спадковість по ВХ; другий фактор (45,7 % інформації) визначався модифікаційними предикторами: стресові ситуації в сім'ї, школі, особистому житті, перинатальні чинники, штучне вигодовування на 1-му році життя, порушення режиму харчування, інфекція *H. pylori* та наявність преморбідної патології в анамнезі.

Найбільш етіологічно визначальними факторами ризику розвитку ВХ у дітей за розрахунками епідеміологічних показників є наявність обтяженої спадковості по ВХ, ВШ=5,16 [95 % ДІ 2,19 - 11,34] та інфекція *H. pylori*, ВШ=4,88 [95 % ДІ 1,17-10,52].

За наявності у дитини вищеперерахованих визначальних модифікаційних факторів ризик розвитку ВХ зростає у 3,49 ([95 % ДІ 0,47 - 11,25], $\chi^2=12,96$, $p=0,0019$) рази, немодифікаційних факторів - 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.

Таблиця 5.2

Прогностична оцінка статистично значущих предикторів ризику розвитку виразкової хвороби в дітей

Ознаки	ВР, 95 % ДІ	ВШ, 95 % ДІ	df=1; χ^2 / p
<i>Немодифікаційні предиктори</i>			
Стать	2,39 [1,23-5,67]	2,89 [1,19-5,97]	8,88/0,0173
Обтяжена спадковість по ВХ	3,44 [0,92-8,03]	4,87 [2,31-11,76]	11,91/0,0030
Вік	2,51 [0,19-6,59]	2,55 [0,31-8,12]	9,45/0,0144
<i>Модифікаційні предиктори</i>			
Перинатальні чинники	2,27 [0,43-6,25]	2,81 [1,03-5,95]	8,47/0,0156
Режим харчування	2,31 [0,13-5,28]	3,21 [0,15-10,28]	8,93/0,0163
Штучне вигодовування на 1-му році життя	2,03 [0,17-4,28]	2,71 [0,19-11,27]	6,88/0,0135
Стрес	2,37 [0,11-6,15]	3,35 [1,12-13,23]	7,91/0,0188
Наявність <i>H. pylori</i>	2,86 [0,67-7,91]	4,45 [0,18-11,52]	12,43/0,0019

Прмітка. ВР – відносний ризик, ВШ – відношення шансів, ДІ – довірчий інтервал.

Встановивши найбільш значимі фактори формування захворювання в конкретної дитини, використовуючи результати багатофакторного аналізу ризику розвитку захворювання як математичної моделі ВХ та показників епідеміологічних ризиків, можна більш точно сформулювати групи ризику та розробити заходи індивідуальної первинної профілактики.

Результати комплексного обстеження дітей, які були під спостереженням, дозволи провести багатофакторний аналіз для встановлення частки індивідуального впливу кожного з несприятливих факторів та в комплексі на тяжкість перебігу захворювання з виділенням головних предикторів у конкретного хворого (табл. 5.4).

Таблиця 5.3

Етіологічна та превентивна фракції факторів, що впливають на розвиток виразкової хвороби дванадцятипалої кишки в дітей

Ознака	ЕФ	ПФ	p
<i>Медико-соціальні</i>			
Обтяжена спадковість по ВХ	0,149	-	<0,05
Вигодовування на 1-му році життя	0,055	-	<0,05
Перинатальні чинники	0,067	-	<0,05
Порушення режиму харчування	0,043	-	<0,05
Стрес	0,131	-	<0,05
Преморбідні хвороби	0,029	-	<0,05
<i>Біологічні</i>			
Стать	0,089	-	<0,05
Вік	-	0,087	>0,05
Інфекція <i>H. pylori</i>	0,091	-	<0,05

Примітка. ЕФ – етіологічна фракція, ПФ - превентивна фракція.

Оцінюючи наведені компоненти багатofакторного аналізу результатів обстеження хворих на ВХ дітей, тяжкість перебігу захворювання можна представити у вигляді математичної моделі:

$$\text{тяжкість перебігу захворювання} = 0,28\Phi1 + 0,43\Phi2.$$

Аналіз основних компонентів показав, що перший фактор (49,2 % інформації) зумовлений статтю, віком, позитивним генеалогічним анамнезом, наявністю СаgА штамів *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), високим ендотеліном-1 (Et-1) після лікування. Другий фактор, який визначав 63,6 % дисперсії, включав наявність *H. pylori*, ступінь запалення слизової оболонки (СО) шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК), розмір виразкового дефекту, гіперацидність, вираженість клінічної симптоматики, наявність дуоденогастрального рефлюксу, стресових ситуацій, порушення режиму лікування, нераціональне харчування, тривалість захворювання.

Таблиця 5.4

Багатофакторний аналіз предикторів тяжкості перебігу виразкової хвороби в дітей

Ознаки	Фактор 1	p ₁	Фактор 2	p ₂
Стать	0,545678	0,041	0,236721	0,111
Вік	0,595678	0,039	0,245672	0,129
Обтяжена спадковість по ВХ	0,7342314	0,019	0,287651	0,211
Рівень ендотеліну-1 (Et-1)	0,6287561	0,0554	0,234482	0,412
Рівень монооксиду нітрогену (NO)	0,8956781	0,0254	0,2985672	0,231
Швидість регіонарного кровотоку	0,538756	0,0254	0,253482	0,111
Діаметр черевного стовбура	0,5298345	0,0348	0,2345678	0,379
Наявність <i>H. pylori</i>	0,342516	0,197	0,598760	0,047
Штами <i>H. pylori</i> :				
- <i>H. pylori</i> (Cag+)	0,723651	0,003	0,231435	0,243
- <i>H. pylori</i> (Cag-)	-0,098756	0,312	0,213425	0,254
Порушення режиму лікування	-0,156891	0,311	0,543829	0,05
Стрес	0,382876	0,327	0,564358	0,051
Преморбідні захворювання	0,1786551	0,302	0,587845	0,049
Ступінь запалення слизової оболонки шлунка та ДПК	0,3894532	0,121	0,7456654	0,005
Розмір виразки	0,4234765	0,219	0,6123987	0,039
Дуоденогастральний рефлекс	0,320543	0,252	0,567876	0,049
Вираженість клінічної симптоматики	0,2456678	0,219	0,716549	0,009
Частота рецидивів	0,3782234	0,122	0,6876789	0,038
Гіперацидність	0,3546781	0,231	0,675468	0,042
Тривалість захворювання	0,0756734	0,313	0,643589	0,045
Нераціональне харчування	-0,165893	0,317	0, 453892	0,052

Використання отриманих результатів в якості математичної моделі хворих на ВХ може бути впроваджено в лікувальних закладах для прогнозування характеру перебігу захворювання та частоти розвитку рецидивів. Тяжкість перебігу ВХ за результатами епідеміологічного дослідження зумовлюють такі фактори (табл. 5.5, 5.6): рівні Et-1 та монооксид нітрогену (NO), CagA штами *H. pylori*, вираженість клінічної симптоматики та ступінь запалення СО.

Таблиця 5.5

Етіологічна та превентивна фракції факторів, що впливають на тяжкість перебігу виразкової хвороби в дітей

Ознаки	ЕФ	ПФ	Р
Стать	0,067	-	<0,05
Вік	0,045	-	<0,05
Обтяжена спадковість по ВХ	0,097	-	<0,05
Швидкість регіонарного кровотоку	0,065	-	>0,05
Рівень Et-1	0,076	-	<0,05
Рівень NO	0,071	-	<0,05
Наявність <i>H. pylori</i>	0,055	-	<0,05
- <i>H. pylori</i> (CagA+)	0,141	-	<0,05
- <i>H. pylori</i> (CagA-)	-	0,024	>0,05
Порушення режиму лікування	0,068	-	<0,05
Стрес	0,055	-	<0,05
Преморбідні захворювання	0,053	-	<0,05
Ступінь запалення слизової оболонки	0,267	-	<0,05
Розмір виразки	0,123	-	<0,05
Дуоденогастральний рефлюкс	0,131	-	<0,05
Вираженість клінічної симптоматики	0,077	-	<0,05
Частота рецидивів	0,145	-	<0,05
Гіперацидність	0,086	-	<0,05
Тривалість захворювання	0,089	-	<0,05

Нераціональне харчування	0,066	-	<0,05
--------------------------	-------	---	-------

Примітка. ЕФ – етіологічна фракція, ПФ - превентивна фракція.

Таблиця 5.6

Прогностична оцінка статистично значущих предикторів тяжкості перебігу виразкової хвороби в дітей

Ознаки	ВР, 95 % ДІ	ВШ, 95 % ДІ	df=1; χ^2 / p
<i>Немодифікаційні пре диктори</i>			
Стать	2,18 [0,08-4,56]	2,47 [0,34-5,53]	5,71/0,0444
Вік	2,19 [0,45-4,11]	2,91 [0,77-5,32]	5,17/0,0391
Обтяжена спадковість	2,81 [0,56-6,11]	3,67 [0,56-7,12]	8,56/0,0081
<i>Модифікаційні пре диктори</i>			
Рівень Et-1	3,89 [0,97-10,22]	4,51 [1,43-10,88]	11,78/0,0016
Рівень NO	3,47 [0,26-7,38]	4,79 [0,36-8,22]	5,46/0,0348
<i>H. pylori</i> (CagA)	3,45 [1,27-10,32]	6,18 [2,56-12,21]	11,23/0,0017
Режим харчування	2,33 [0,99-6,18]	3,65 [0,44-7,75]	8,78/0,0067
Стрес	2,54 [0,43-5,21]	2,67 [0,56-5,89]	6,45/0,0361
Преморбідні хвороби	2,56 [0,29-6,35]	2,45 [0,22-6,18]	7,42/0,0245
Ступінь запалення СО	4,11[0,13-9,15]	5,45 [1,15-10,33]	11,78/0,0017
Розмір виразки	3,16 [0,42-6,12]	2,59 [0,57-6,34]	9,51/0,0022
ДГР	2,97 [0,22-4,22]	3,12 [0,34-5,68]	8,23/0,0181
Вираженість клініки	3,44[1,11-9,23]	4,23 [1,24-11,45]	13,41/0,0008
Частота рецидивів	2,67 [0,33-7,82]	4,56 [1,81-10,44]	11,31/0,0017
Гіперацидність	3,33 [0,15-7,23]	4,53 [1,33-8,11]	8,22/0,0192
Тривалість хвороби	2,34 [0,54-6,99]	2,18 [1,22-6,56]	6,52/0,0155

Примітка. ДГР – дуоденогастральний рефлюкс ВР – відносний ризик, ВШ – відношення шансів, ДІ – довірчий інтервал.

Тяжкість перебігу ВХ зростає у 2,77 ([95 % ДІ 0,41 - 8,86], $\chi^2=10,11$, p=0,002) рази за наявності в дитини немодифікаційних факторів, у 3,26 ([95 % ДІ 0,45 -

11,68], $\chi^2=15,53$, $p=0,0003$) рази внаслідок впливу модифікаційних факторів та у 3,45 ([95 % ДІ 0,29 – 11,11], $\chi^2=14,79$, $p=0,0005$) рази при впливі комбінації ознак обох груп предикторів. Результати оцінки предикторів розвитку рецидиву ВХ представлена в таблиці 5.7.

Таблиця 5.7

Прогностична оцінка статистично значущих предикторів ризику розвитку рецидивів виразкової хвороби дванадцятипалої кишки в дітей

Ознаки	ВР, 95 % ДІ	ВШ, 95 % ДІ	df=1; χ^2 / p
<i>Немодифікаційні предиктори</i>			
Обтяжена спадковість	1,67 [0,13-6,48]	3,52 [0,62-5,18]	5,44/0,0221
<i>Модифікаційні предиктори</i>			
Рівень Et-1 після лікування	2,33 [0,82-7,54]	3,52 [1,32-10,36]	5,57/0,0119
Рівень NO після лікування	1,88 [0,27-6,54]	3,05 [0,32-8,47]	4,53/0,0351
<i>H. pylori</i> (CagA+)	4,67 [1,12-11,07]	6,29 [1,49-13,22]	13,37/0,0012
Режим харчування	2,55 [0,31-6,26]	2,52 [0,42-9,37]	5,18/0,0433
Стрес	2,43 [0,40-7,23]	2,68 [0,52-7,74]	4,66/0,0553
Постерадикаційний синдром	2,44 [0,91-8,22]	5,96 [1,64-12,54]	4,67/0,0221
Гіперацидність	2,59 [0,32-6,11]	2,86 [0,65-7,81]	5,77/0,0234
Тривалість хвороби	1,35 [0,16-7,12]	2,33 [1,13-7,11]	4,99/0,0356

Примітка. ВР – відносний ризик, ВШ – відношення шансів, ДІ – довірчий інтервал.

Встановлено, що провідними предикторами ризику розвитку рецидивів захворювання є наявність CagA штамів *H. pylori* (ВШ=6,12, [95 % ДІ 1,61-13,22]), постерадикаційного синдрому (ВШ=4,66, [95 % ДІ 1,73-12,54]), обтяжена спадковість (ВШ=3,56, [95 % ДІ 0,49-7,18]) тощо. За наявності немодифікаційних предикторів ризик розвитку рецидивів ВХ зростає у 2,87 ([95 % ДІ 0,22 - 7,92],

$\chi^2=6,91$, $p=0,014$) рази, модифікаційних факторів - у 3,47 ([95 % ДІ 1,19 - 11,62], $\chi^2=8,58$, $p=0,005$) рази, комбінованого впливу факторів – у 3,33 ([95 % ДІ 1,38 - 10,47], $\chi^2=6,22$, $p=0,015$) рази.

Враховуючи отримані результати багатфакторного 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 (Додаток Б).

Таким чином, визначення провідних прогностичних факторів, що впливають на розвиток ВХ у дітей, зумовлюють тяжкість перебігу захворювання або ризик розвитку рецидивів, сприяє проведенню превентивної роботи практичним лікарем щодо попередження розвитку ускладнень захворювання та дозволяє спрогнозувати характер його перебігу в дітей із групи ризику.

5.2 Оцінка ефективності комплексного лікування виразкової хвороби в дітей

Проведені дослідження динаміки простерадикаційного періоду показало, що успішна ерадикація *H. pylori* призводить до вірогідної редукції клінічних ознак захворювання, зниженню активності запального процесу та в більшості випадків – до нормалізації ендоскопічної та морфологічної картини ВХ. Проте, отримані результати виявили й можливість зворотного розвитку дисрегенераторних порушень навіть за умов повної елімінації гелкобактера. Це дозволяє зазначити факт, що стандартне лікування *H. pylori*-асоційованої ВХ у дітей, навіть при досягненні ерадикації збудника, не завжди призводить до стійкості ремісії, що потребує пошуку можливих середників, які зумовлюють високу ефективність проведеного лікування.

На сьогодні питання лікування ВХ, як однієї з найважчих патологій органів травлення, залишається надзвичайно актуальним, особливо в дитячому віці. Доведена багатфакторність етіопатогенезу ВХ, що вимагає не тільки індивідуального підходу до кожного хворого, але й визначає необхідність пошуку нових підходів до лікування [51, 197, 230].

В попередніх розділах нами виявлено, що при ВХ має місце ендотеліальна дисфункція (ЕД), про що свідчить зниження NO, при цьому одночасне підвищення Et-1 та, як наслідок, порушення співвідношення між NO та Et-1, зниження кровотоку (зменшення діаметра черевного стовбура (ДЧС) та швидкості регіонарного кровотоку (ШРК)).

Тому, з метою покращення ефективності лікування ВХ в дитячому віці до стандартної терапії додатково застосовували донатори NO (бетаргін) та капіляротропні препарати (альтан).

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 протокольної 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 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. За віком, статтю та місцем проживання підгрупи спостереження були репрезентативні ($p > 0,05$).

Всі діти груп спостереження перед початком лікування не відрізнялися за клінічними проявами захворювання (больовий і диспепсичний синдроми спостерігали у 85,5% дітей, астено-вегетативний – у 47,0% осіб) та ендоскопічною картиною (у 88,0% дітей дефект локалізувався на СО ДПК, у 7,2% осіб – на СО шлунка та у 4,8% хворих – на СО ДПК та шлунку, при цьому дефекти великих розмірів реєструвались у 7,2% дітей, середніх – у 22,9%, у решти спостерігались виразки малих розмірів).

Рівень NO та Et-1 в біологічних субстратах, значення ШРК та ДЧС до початку курсу лікування в підгрупах обстежених дітей вірогідно не відрізнялись ($p > 0,05$).

Оцінка ефективності лікування:

1.Клінічна – за строками зникнення клінічних проявів загострення ВХ у дітей (больового, диспепсичного та астено-вегетативного синдромів, ознак інтоксикації).

2.Ендоскопічна – за строками рубцювання виразки (через 4 тижні після початку лікування).

3.Лабораторна – за концентрацією NO та Et-1 (до лікування та через 4 тижні після початку лікування).

Динаміка основних ознак захворювання в обстежених дітей залежно від схеми терапії представлена в таблиці 5.8.

Таблиця 5.8

Динаміка клінічної симптоматики та характеру ендоскопічних проявів у обстежених дітей залежно від схеми лікування

Ознака	Кількість днів		
	I підгрупа (n=27)	II підгрупа (n=28)	III підгрупа (n=28)
Больовий синдром	13,2±1,2	8,9±0,8	6,8±0,5*
Диспепсичний синдром	7,7±0,5	4,5±0,4*	4,1±0,4*
Астено-вегетативний синдром	7,3±0,6	3,9±0,4*	3,7±0,3*
Терміни заживлення виразки	22,1±1,6	19,9±0,9	18,1±0,8
Нормалізація функціонального стану шлунка	18,6±1,3	13,8±1,1	12,1±0,9*

Примітка.* - різниця вірогідна щодо дітей I підгрупи ($p<0,05$).

Після проведеного курсу комплексного лікування відмічено вірогідно швидший регрес симптомів захворювання в дітей III підгрупи ($p<0,05$). На відміну від дітей I підгрупи в дітей III підгрупи больовий синдром зникав на $6,4\pm0,4$ днів швидше, диспепсичний – на $3,6\pm0,5$ днів і астено-вегетативний – на $2,9\pm0,7$ днів ($p<0,05$).

Контрольне ендоскопічне дослідження через 1 місяць після лікування виявило достовірно частіше в дітей III підгрупи ознаки повної ендоскопічної

ремісії порівняно з дітьми II та I підгруп (67,9%, 46,4% та 37,0% відповідно, $p < 0,05$).

Вірогідно частіше в дітей I підгрупи, порівняно із дітьми II підгрупи, спостерігали наявність на місці виразки витягнутого (62,9 % та 32,1 %, $\chi^2=3,87$, $p < 0,05$) та ознаки дуоденіту (74,1 % та 46,4 %, $\chi^2=6,45$, $p < 0,05$); однак найкращі результати реєструвалися у дітей та III підгрупи (62,9 % та 21,4,6 %, $\chi^2=3,87$, $p < 0,05$) та ознаки дуоденіту (74,1% та 32,1 %, $\chi^2=6,45$, $p < 0,05$).

Отже, в дітей, що отримували комплексне лікування спостерігали ознаки більш інтенсивного регенераторного процесу.

У 89,3% дітей III підгрупи досягнуто повної ерадикації *H.pylori*, у 78,6% осіб II підгрупи та у 59,3% дітей підгрупи I ($p < 0,05$) (рис. 5.1).

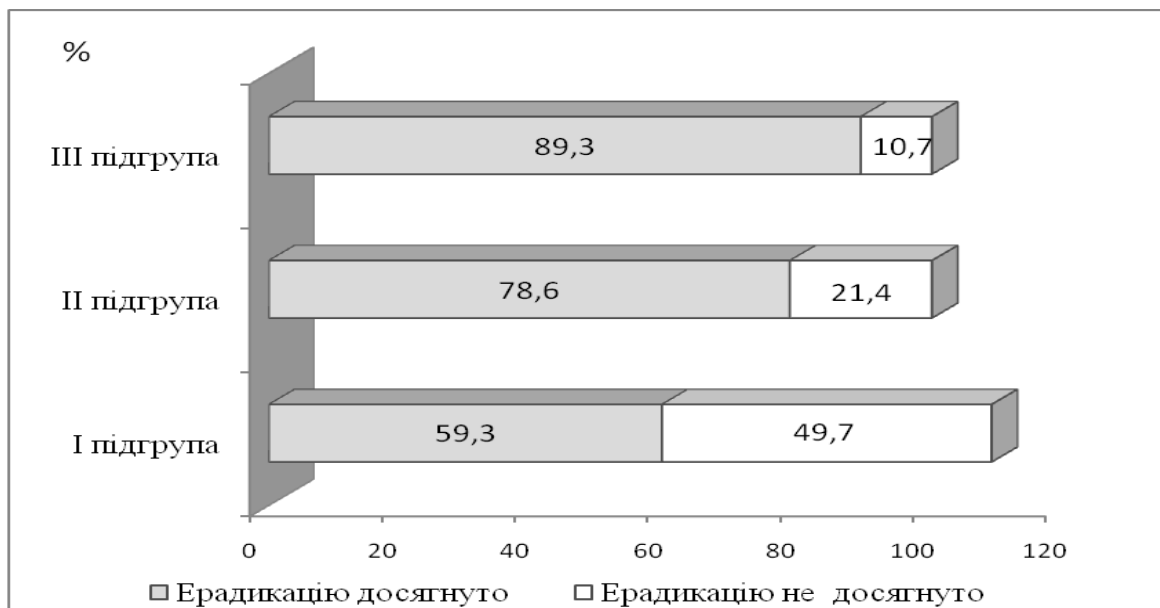


Рис. 5.1 Ефективність ерадикації в дітей основної групи залежно від схеми лікування.

Через 3 місяці після проведеного лікування в пацієнтів III групи спостерігали статистично вірогідне підвищення рівня NO у плазмі крові ((12,3±0,7) мкмоль/л, $p < 0,05$), ШРК ((12,8±0,6) см/с, $p < 0,05$), збільшення ДЧС ((0,91±0,03) см, $p < 0,05$) та одночасне зниження вмісту Et-1 в плазмі крові, слині та біоптатах CO ((0,98±0,05) пмоль/л, (0,51±0,05) пмоль/л та (1,02±0,08) пмоль/л

пмоль/л відповідно, $p < 0,05$). Через 6 місяців виявляли більш виражені зміни показників гемодинаміки, таблиця 5.9.

Термін перебування в стаціонарі дітей III підгрупи скоротився на 4 доби, осіб підгрупи II – на 2,2 доби в порівнянні з дітьми підгрупи I (рис. 5.2).

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 підгрупи та у 4 дітей I підгрупи.

Таблиця 5.9

Показники ендотеліальної дисфункції у дітей III підгрупи до та після проведеного лікування

Показники		До лікування	Через 3 місяці	Через 6 місяців
NO, мкмоль/л		8,8±0,5	12,3±0,7*	15,8±0,6*
Et-1, пмоль/л	Плазма крові	1,37±0,06	0,98±0,05*	0,79±0,06*
	Слина	0,93±0,04	0,51±0,05*	0,33±0,06*
	Біоптат СО	2,19±0,09	1,02±0,08*	0,89±0,09*
ШРК, см/с		7,3±0,5	12,8±0,6*	14,1±0,7*
ДЧС, см		0,74±0,04	0,91±0,03*	0,99±0,05*

Примітка.* – різниця вірогідна щодо показників до лікування ($p < 0,05$).

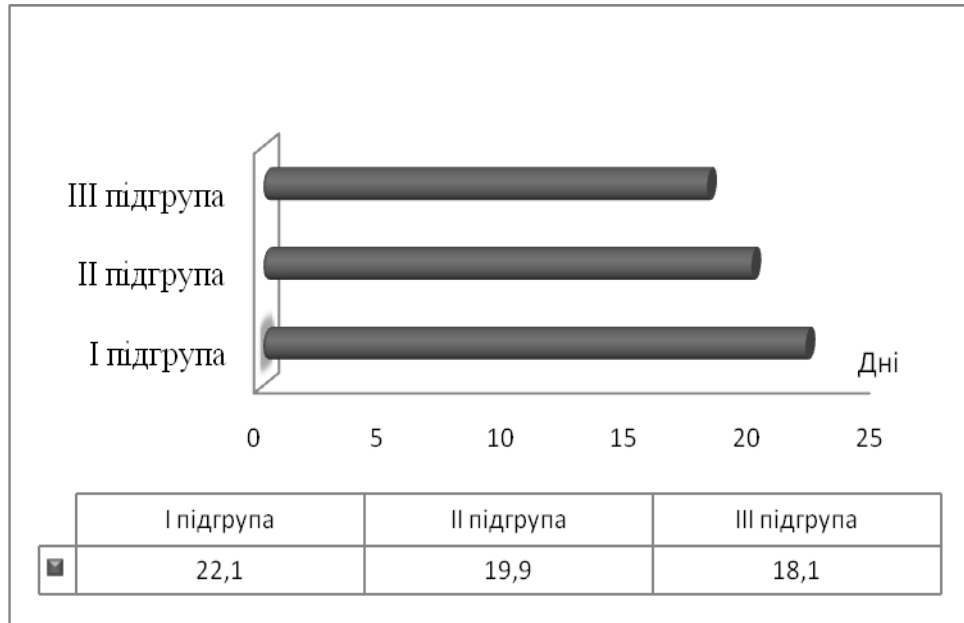


Рис. 5.2 Терміни перебування обстежених дітей у стаціонарі.

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 підгрупі дітей становила 44,4%, у II підгрупі – 35,7% та у III підгрупі – 10,7%.

Кратність зменшення частоти рецидивів у дітей II та III підгруп щодо I підгрупи представлено на рис. 5.3.

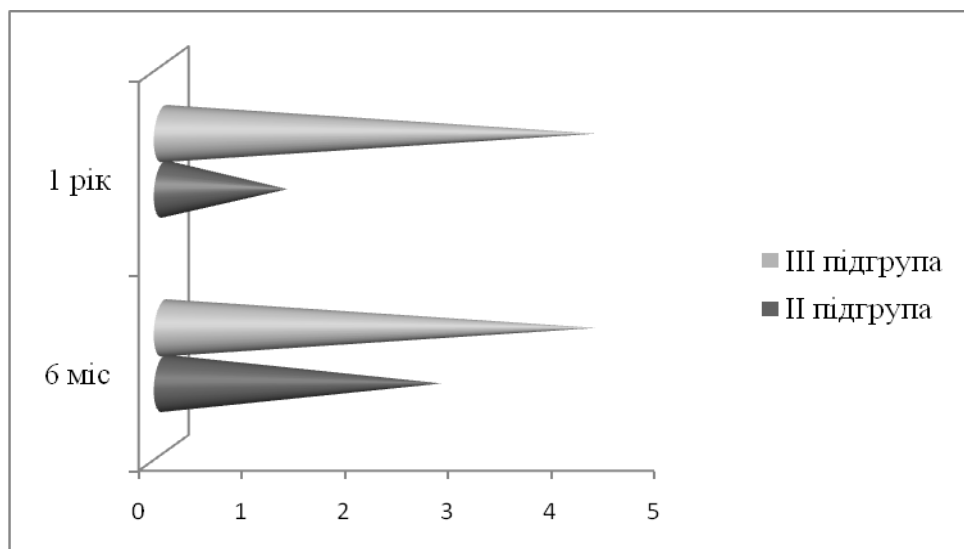


Рис. 5.3 Кратність зменшення (рази) частоти рецидивів ВХ в обстежених дітей залежно від схеми лікування.

Інтегральна оцінка ефективності запропонованих схем лікування представлена в таблиці 5.10. Дані інтегрального коефіцієнту порівняльної ефективності терапії (К) на кінець лікування свідчили, що лікування з використанням бетаргіну та альтану в 1,6 рази було ефективнішим за терапію без них.

Епідеміологічний аналіз результатів проведеного комплексного лікування ВХ показав, що відносний ризик рецидивування захворювання знизився в 0,65 рази при включенні в стандартну схему терапії донатора NO та капіляротропного препарату та у 0,52 рази при включенні в схему лікування тільки донатора NO (табл. 5.11). Отже, комплексне лікування з включенням бетаргіну та альтану забезпечує більш стійкі результати лікування захворювання як в ранні, так і в пізні строки спостереження дітей, приє 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.

Таблиця 5.10

Порівняльна оцінка клінічної ефективності різних схем лікування дітей, хворих на виразкову хворобу (бали)

Група хворих	ППП до лікування	ППП після лікування	S	K
I ПГ (n = 27)	7,72 ± 0,7	3,35 ± 1,1	4,37	1,6
III ПГ (n = 28)	7,93 ± 0,3	0,98 ± 0,16	6,95*	
I ПГ (n = 27)	7,72 ± 0,7	3,35 ± 1,1	4,37	1,4
II ПГ (n = 28)	7,64 ± 0,7	1,34 ± 0,12	6,30**	
III ПГ (n = 28)	7,93 ± 0,3	0,98 ± 0,16	6,95*	1,1
II ПГ (n = 28)	7,64 ± 0,7	1,34 ± 0,12	6,30**	

Примітки: ППП – інтегральний показник патології; S - ступінь покращання клінічної картини захворювання; K - коефіцієнт ефективності удосконаленої терапії; * - різниця вірогідна між показником у I та III підгрупі; ** - різниця вірогідна між показником у I та II підгрупі, (p<0,05).

Таблиця 5.11

Оцінка ефективності застосування комплексного лікування виразкової хвороби в дітей

Показники	ЗВР (95% СІ)	ЗВК (95% СІ)	КХНП(95% СІ)
Протокольна схема + бетаргін /Протокольна хема	0,52 (0,19-2,51) $\chi^2=7,61, p<0,05$	3,27(0,58 - 10,23) $\chi^2=7,29, p<0,05$	3,4 (2,76-4,98) $\chi^2=8,45, p<0,01$
Протокольна схема + бетаргін + альтан /Протокольна схема	0,65 (0,14-3,23) $\chi^2=3,92, p<0,05$	3,89(0,58-4,23) $\chi^2=5,61, p<0,05$	2,6 (1,59-5,45) $\chi^2=7,67, p<0,01$

Примітка. ЗВР – зниження відносного ризику; КХНП – кількість хворих, що необхідно пролікувати для досягнення одного позитивного результату; ЗВК – збільшення відносної користі; ДІ – довірчий інтервал.

КОРОТКЕ РЕЗЮМЕ ДО РОЗДІЛУ:

Застосування бетаргіну та альтану в комплексному лікуванні дітей із ерозивно-деструктивними ураженнями шлунку та дванадцятипалої кишки пришвидшує регресування основних симптомів захворювання, позитивно впливає на динаміку показників ендотеліальної дисфункції, сприяє досягненню більш стійкої ремісії, скорочує термін перебування на стаціонарному лікуванні та знижує частоту виникнення рецидивів.

Друковані роботи до розділу:

1. Сорокман ТВ, Макарова ОВ, Васкул НЯ, винахідники; Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», патентовласник. Спосіб лікування виразкової хвороби дванадцятипалої кишки в дітей у післярадикаційному періоді. Патент України № 128207. 2018 Вер 10.

2. Сорокман ТВ, Черней НЯ, винахідники; Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», патентовласник. Спосіб лікування дуоденальної виразки в дітей в поєднанні з дуоденогастральним рефлюксом. Патент України № 143834. 2020 Сер 10.

3. Сорокман ТВ, Черней НЯ. Оцінка ефективності комплексного лікування виразки дванадцятипалої кишки в дітей. Клінічна та експериментальна патологія. 2020;19(4):68-74. doi: [10.24061/1727-4338.XIX.4.74.2020.10](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XIX.4.74.2020.10)

4. Sorokman T, Chernei N, Sokolnyk S, Sokolnyk I, Popelyuk N, Shvygar L. Efficacy of eradication therapy in children with *H. Pylori*-associated diseases depending on levels of nitric oxide and vitamin D. Medical Science. 2020;24(104):1895-1903.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

У структурі соматичної патології як серед дорослих, так і серед дітей хронічні захворювання органів травлення займають друге місце [154]. В усьому світі, у тому числі у високо розвинутих країнах, кількість їх випадків постійно зростає, особливо серед дитячого населення [77].

Виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки (ВХ), як і раніше, займає одне з лідируючих місць серед шлунково-кишкових захворювань. Через високу поширеність серед дитячого населення, ВХ є актуальною та важливою медичною й соціальною проблемою [15, 20, 37].

ВХ вважають поліетіологічним, із складним патогенетичним процесом захворюванням. Не зважаючи на численні публікації, присвячені вивченню ВХ, її етіопатогенез все ще залишається предметом дискусії.

За останні роки дещо змінились погляди на патогенез ВХ, на сьогодні ВХ розглядається як системне захворювання, яке формують психосоматичні, нейровегетативні, спадкові та інші чинники, а не тільки сукупність місцевих порушень, як наслідок ацидопептичної агресії і впливу *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [34, 47, 51, 93, 181].

Не зважаючи на це, перебіг ВХ у дітей носить несприятливий характер: часто виявляються множинні дефекти слизової оболонки (СО) дванадцятипалої кишки (ДПК), зростає число рецидивувань і ускладнень захворювання, що зумовлює актуальність подальшого вивчення механізмів розвитку запально-деструктивних процесів та факторів, що мають вплив на перебіг ВХ [31, 162].

На сьогоднішній день, поряд із загальновідомими факторами виразкоутворення велика увага приділяється ендотеліальній дисфункції (ЕД). [29, 76, 102].

Проте, висвітлені дані про роль ЕД в ульцерогенезі не до кінця з'ясовані, недостатньо обґрунтовані комплексно та меншою мірою стосуються дитячого віку.

Тому, метою нашого дослідження було підвищити ефективність прогнозування перебігу та лікування виразкової хвороби дванадцятипалої кишки в дітей шляхом оптимізації діагностики та розробки патогенетичної комплексної терапії.

Для вирішення поставленої мети та завдань обстежено 179 дітей віком 8-17 років, із них 83 дітей, хворих на ВХ (основна група), 46 осіб із ерозивними захворюваннями гастродуоденальної ділянки (ЕЗ), які становили І групу порівняння (І ГП) та 50 практично здорових дітей – ІІ група порівняння (ІІ ГП).

Середній вік дітей основної групи становив $15,2 \pm 0,2$ роки, осіб І ГП – $15,0 \pm 0,3$ роки, а практично здорових дітей – $13,9 \pm 0,2$ роки ($p > 0,05$). Діти були поділені на дві підгрупи групи за віковим показником – 8-12 років і 13-17 років. У всіх групах спостереження переважали діти старшої вікової категорії: 88,0% дітей із ВХ, 89,1% осіб із ЕЗ і 68,0% дітей із групи практично здорових, що збігається з епідеміологічними дослідженнями інших авторів, про збільшення частоти виникнення ВХ з віком [98, 99]. Підвищена захворюваність органів травлення в дітей віком 10-14 років співпадає з періодом найбільш інтенсивних морфофункціональних змін в організмі дитини, коли внаслідок нерівномірного розвитку окремих органів і систем виникає дезінтеграція росту.

Розподіл за статтю показав переважання хлопців у групі дітей із ВХ (67,5%) та у групі осіб із ЕЗ (52,2%). Отримані показники співставимі з даними інших досліджень про вищу частоту ВХ у осіб чоловічої статі [55].

Переважають мешканці сільської місцевості в групі дітей із ВХ – 63,9% осіб і в групі дітей із ЕЗ – 56,5% осіб. Відомими, на сьогоднішній день, є дані про зростання захворюваності на ВХ серед жителів сіл суміжних із Чернівецькою областю [40, 41].

Сезонність загострень реєструвалася у 72,3% осіб із ВХ і у 58,7% хворих із ЕЗ. Виявлена чітка залежність загострень ВХ від осінньо-весняного періоду ($r = -0,58$, $p < 0,05$) збігалася з даними дослідження інших авторів [38, 89].

Серед дітей основної групи більшість становили хворі зі стажем ВХ більше 1-го та менше 3-ох років (43,3%), у групі осіб із ЕЗ переважала тривалість

захворювання до 1 року (47,8%), що підтверджує визначення ВХ як найбільш складної патології органів травлення, яка має довготривалий перебіг та схильність до рецидивування [38, 130, 208, 209, 211, 231].

При аналізі соціального анамнезу було встановлено, що 28,9% дітей основної групи та 19,6% осіб І ГП виховувались у неповних сім'ях, у 32,5% дітей із ВХ і у 26,0% осіб із ЕЗ обоє батьків не мали постійного місця працевлаштування.

Наявність психотравмуючої ситуації та/або несприятливого сімейного клімату відзначали 66,3% дітей основної групи та 71,7% осіб І ГП. Отримані дані щодо значущості соціального анамнезу підтверджені роботами інших авторів щодо впливу хронічного стресу на виникнення патології шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [15, 89, 233].

У нашому дослідженні жінки, чиї діти в подальшому мали виразкові чи ерозивні ушкодження СО, у 3 рази частіше хворіли під час вагітності на різноманітні респіраторні інфекції, мали гестози І або ІІ половини вагітності, загрозу викидня, гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС. Відомо, що патологія перинатального періоду призводить до гіпоксії плоду, в тому числі і до гіпоксії шлунка. В результаті може формуватись сукупна дисфункція моторно-евакуаторного та секреторного процесів у верхніх відділах ШКТ, а в подальшому – розвиток дисбалансу факторів агресії та захисних можливостей на рівні слизової оболонки.

Враховуючи важливу роль аліментарних факторів у розвитку деструктивних захворювань гастродуоденальної ділянки (ГДД) [51] проведений аналіз біологічного анамнезу дітей груп порівняння.

Виявлено, що 59,0% дітей із ВХ і 56,5% осіб із ЕЗ знаходились на штучному вигодовуванні. Більша частка хворих дітей не мали регулярного режиму харчування ($r=0,31$, $p<0,05$) та зрідка вживали теплу їжу (87,9% дітей основної групи та 89,1% осіб І ГП). Крім того, встановлено, що 62,7% дітей із ВХ і 65,2% не дотримувалися режиму дня, а свій вільний час проводили за гаджетами.

За думкою деяких дослідників [55, 89] серед факторів генетичного анамнезу спадкова схильність до хронічних захворювань органів травлення має домінуючий вплив на виникнення захворювання. У наших спадковість за захворюваннями ШКТ була обтяженою у переважній кількості дітей із ВХ (53,0%) та у 47,8% осіб із ЕЗ.

Клінічна картина обох груп спостереження базувалася на трьох основних синдромах: больовому, диспепсичному та астено-вегетативному, які є основними при даних патологіях. Отримані дані щодо провідних синдромів у клініці деструктивних захворювань ГДД співставляються з даними інших дослідників [24, 102].

Больовий синдром траплявся у 85,5% дітей основної групи та у 97,8% осіб І ГП, що збігається з даними літератури про збільшення кількості безбольових варіантів перебігу ВХ [51, 233]. У більшості випадків біль носив ниючий характер (у 47,0% дітей із ВХ і у 63,0% осіб із ЕЗ), локалізувався в епігастрії (у 85,4% дітей основної групи та у 87,0% осіб І ГП) та пілородуоденальній ділянці (у 71,0% дітей із ВХ і у 73,9% осіб із ЕЗ), виникав натще та вночі (у 26,5% дітей основної групи та у 23,9% осіб із ЕЗ). Інші автори вказують на подібні особливості больового синдрому [42, 70].

Диспепсичний синдром у хворих дітей виникав у 85,5% дітей із ВХ і у 84,8% осіб із ЕЗ та найчастіше проявляв себе печією (47,0% дітей основної групи та 41,3% осіб І ГП) та зниженням апетиту (40,9% дітей із ВХ, 45,6% дітей із ЕЗ). Схожі симптоми диспепсичного синдрому переважають і в інших дослідженнях [64, 86].

Дещо рідше реєстрували прояви астено-вегетативного синдрому – 47,0% дітей із ВХ і 47,8% осіб із ЕЗ. Частими симптомами при цьому були емоційна лабільність, яка виникала у 30,1% дітей основної групи та у 34,8% дітей І ГП, та головний біль, що траплявся у 16,9% осіб із ВХ і у 15,2% дітей із ЕЗ, що збігається з даними літератури [15, 70]. При *H. pylori*-асоційованій ВХ у 75,9% осіб реєструвався інтоксикаційний синдром.

При аналізі даних ендоскопічного методу обстеження встановлено, що у групі дітей із ЕЗ у 43,5% дітей ерозії локалізувалися на СО дванадцятипалої кишки (ДПК), у 37,0% дітей – на СО шлунка та у 19,6% осіб мала місце поєднана локалізація уражень. У дітей із ВХ у 88,0% випадків дефект локалізувався на СО ДПК, у 7,2% дітей – на СО шлунку та у 4,8% хворих – локалізація була поєднаною та спостерігалася на СО шлунку та ДПК. Виявлено, що при локалізації виразки в ДПК у 47,0% випадків ураження локалізувалось на передній стінці цибулини, що співпадає з іншими епідеміологічними дослідженнями щодо переважання виразки ДПК над виразкою шлунка з подібною частотою та локалізацією [29, 55].

У дітей із ЕЗ перевагу становили множинні ураження (69,6%). Серед хворих із ВХ переважали виразки розмірами до 5 мм (69,9%), що підтверджується літературними даними про більшу частку неускладнених виразок малого розміру в дитячому віці [9, 31].

Дослідження підтвердило дані щодо переважання *H. pylori*-асоційованої ВХ [28, 37], яку діагностовано ендоскопічно у 75,9% дітей основної групи та підтверджено наявністю антигену *CagA H. pylori* в калі у 66,3% випадків. В групі дітей із ЕЗ ендоскопічно *H. pylori* виявлено у 65,2% дітей та підтверджено наявність у 52,2% випадків.

У 39,8% дітей із ВХ і у 45,7% реєстрували наявність дуоденогастрального та/або гастроезофагеального рефлюксів. Аналіз кислототвірної функції шлунка в хворих дітей груп порівняння виявив переважання гіперацидності в осіб основної групи (72,3%) та в дітей І ГП (73,9%). На сьогодні залишається відомим, що порушення секреторної та моторної діяльності верхнього відділу ШКТ створює передумови для виникнення ВХ [9, 31].

Актуальною проблемою дитячої гастроентерології є пошук нових ефективних методів прогнозування та лікування ВХ. На сьогоднішній день все більша кількість науковців розглядають питання етіопатогенезу ВХ з позицій порушень у судинному руслі, визначаючи, що одне з провідних значень в

забезпеченні трофіки належить васкуляризації та функціональному стану мікроциркуляторного русла СО шлунка та ДПК [77, 88, 217].

Оскільки, основними та найбільш високоспецифічними маркерами ЕД вважають монооксид нітрогену (NO) та ендотелін-1 (Et-1) перспективним є їх визначення при ВХ [11, 80].

З моменту відкриття NO як сигнальної молекули в регуляції роботи серцево-судинної системи пройшло більше 20 років, з того часу вчені всього світу почали вивчати його в різних напрямках медицини і доказали його участь у багатьох фізіологічних процесах. Зокрема, NO виконує невід'ємну роль і в підтриманні нормального функціонування травної системи [35, 59].

NO виступає посередником у запальному процесі, за його допомогою посилюється ефект циклооксигенази, що призводить до збільшення утворення прозапальних ейкозаноїдів [212, 264]. NO, який виробляється макрофагами, проявляє цитотоксичні властивості стосовно бактерій і пухлин [150]. Антитромбогенна дія NO проявляється у гальмуванні агрегації та адгезії тромбоцитів, експресією фактора активації тромбоцитів та формуванні тромбу [6, 39, 105, 176, 234, 246].

Доведено, що при багатьох захворюваннях NO є однією із ключових ланок у патогенезі [50]. Також досить важливу роль NO виконує і у підтриманні нормального функціонування ШКТ. NO виступає медіатором у запальних процесах та забезпечує належну мікроциркуляцію органів травлення, а також, має вплив на шлункову секрецію та регуляцію моторики стравоходу, шлунка, кишечника та тонус сфінктерів ШКТ [59, 186, 232, 240, 248].

У групі дітей із ВХ виявлено вірогідне зниження рівня NO в порівнянні з I ГП і II ГП ($p < 0,05$). Сумарний рівень NO у слині, плазмі крові та біоптатах СО у дітей основної групи становив $(25,5 \pm 1,9)$ мкмоль/л (нітрити – $(8,6 \pm 0,6)$ мкмоль/л, нітрати – $(16,9 \pm 1,2)$ мкмоль/л) і був вірогідно нижче ніж у практично здорових дітей. У дітей із ЕЗ встановлено вірогідно нижчі показники рівня NO відносно II ГП ($p < 0,05$). Встановлено вірогідні сильні прямі кореляційні зв'язки між рівнем NO у слині, плазмі крові, біоптатах СО дітей віком 8-12 років та 13-17 років

($r=0,82$ та $r=0,84$ відповідно, $p>0,05$), що вказує на можливість використання рівня NO в слині в якості маркера концентрація NO у плазмі крові та біоптатах СО. Це, на нашу думку, може свідчити про прямий еквівалентний вміст NO у біологічних субстратах і дає підставу використовувати визначення концентрації NO у слині дітей, хворих на ВХ, як скринінговий неінвазивний метод дослідження.

Кореляційний аналіз виявив, що ВХ вірогідно корелювала з низьким рівнем сумарного NO ($r=0,90$, $p<0,05$), більше за рахунок нітритів/нітратів ($r=0,91$, $p<0,05$). Тому в подальшому розрахунок проводили за нітритами. Отримані дані збігаються з даними інших авторів, які вказують, що зниження рівня NO погіршує мікроциркуляцію та, таким чином, створює додатковий ризик пошкодження СО шлунка та ДПК, а в хворих із діагностованою ВХ є однією з можливих причин пізнього загоєння дефекту [88, 217, 248].

Наші дослідження, як і дослідження [77], не встановили гендерної та вікової залежності рівня NO в біологічних субстратах, що дозволяє використовувати даний показник незалежно від статі та віку.

Виявлено зворотній кореляційний зв'язок між рівнем NO у плазмі крові та тривалістю виразкового анамнезу ($r=-0,45$, $p<0,05$). Найнижчі показники рівня NO спостерігалися в дітей, які хворіють на ВХ та ЕЗ більше 3-ох років ($p<0,05$), що може бути результатом зниження резервних можливостей організму та передумовою для порушення репарації [6].

Рівень NO у плазмі крові обстежених дітей не вирізнявся залежно від топографії виразкового та ерозивного дефектів ($p>0,05$), однак залежав від розміру виразкового дефекту: чим більший розмір виразки тим нижчий вміст NO в плазмі ($r=-0,38$, $p<0,05$), кількості уражень СО ($r=-0,39$, $p<0,05$), що співпадає з результатами дослідження [50] та при порушенні моторної функції шлунка був дещо вищий ($p>0,05$). Це може бути пов'язано як із прямою дією NO на гладком'язові клітини, так і наявністю NO-синтази (NOS) в нейронах, що іннервують ШКТ, таким чином, підвищуючи синтез NO [39, 59, 65, 232, 257], а також за поширеної деструкції зменшується кількість епітеліальних клітин, які, в свою чергу, в травному тракті є одним із джерел NO [59, 77, 88].

За відсутності *H. pylori* встановлено вірогідно вищий рівень NO в плазмі крові порівняно з підгрупами дітей із *H. pylori*-позитивними ЕЗ та *H. pylori*-позитивною ВХ ($p < 0,05$). У обстежених дітей основної групи кореляційний аналіз виявив достовірно сильний зворотній зв'язок між рівнем NO та наявністю *H. pylori* ($r = -0,70$, $p < 0,05$). Згідно літературних джерел, NO наділений протимікробними властивостями та завдяки цьому здатний пригнічувати активність *H. pylori* [150, 154].

NO відіграє важливу роль у регуляції кислототвірної функції шлунка [39, 65]. При гіперацидних станах у дітей основної групи та в осіб І ГП спостерігався достовірно нижчий рівень NO ($p < 0,05$). Рівень NO в плазмі крові вірогідно корелював із гіперацидністю в групі дітей із ВХ ($r = -0,70$, $p < 0,05$). Ймовірно, це вказує на те, що за низького рівня NO порушується вироблення соматостатину, який, власне, блокує секрецію соляної кислоти [6, 59, 222].

Згідно літературних даних підвищення рівня NO покращує мікроциркуляцію, збільшує вироблення слизу та бікарбонатів, пригнічує запальні процеси, покращує репарацію СО та зменшує бактеріальне навантаження [88, 225].

Враховуючи важливість та актуальність ЕД в патогенезі ВХ та дані дослідження Taverner Y.J. та співавт., де ЕД розглядається як зниження рівня NO, одночасне збільшення рівня Et-1 та як наслідок порушення кровотоку ШКТ, визначали вміст Et-1 в біологічних рідинах і зміни регіонарного кровотоку черевного стовбура в обстежених дітей [248].

Et-1 відомий як потужний судинозвужуючий пептид з проліферативними, профібротичними, прооксидативними та протизапальними властивостями [142, 250]. Відомо, що підвищене утворення такого потужного вазоконстриктора, як Et-1 визначає ЕД та може випереджати появу клінічних проявів різних захворювань [163].

Et-1 – це біологічно активний пептид з широким спектром дії, на сьогодні його розглядають з позицій одного з найважливіших регуляторів функціонального

стану ендотелію. Окрім того, більшість біологічних ефектів Et-1 пов'язані з NO [85].

У дітей із ВХ спостерігався у 3,39 рази ($r=-0,89$, $p<0,05$) вищий рівень Et-1 у плазмі крові ($(2,24\pm 0,11)$ пмоль/л) у порівнянні з групою практично здорових дітей ($(0,66\pm 0,05)$ пмоль/л) та у 1,54 рази ($p<0,05$) вищий за осіб із ЕЗ ($(1,45\pm 0,08)$ пмоль/л). Також у дітей основної групи реєструвався вірогідно вищий вміст Et-1 в слині ($(0,93\pm 0,03)$ пмоль/л) та в біоптатах СО ($(1,35\pm 0,05)$ пмоль/л) ($r=-0,87$ та $r=-0,85$ відповідно ($p<0,05$)) в порівнянні з I ГП, де рівень Et-1 в слині становив $(0,74\pm 0,06)$ пмоль/л, в біоптаті СО – $(1,15\pm 0,13)$ пмоль/л та щодо II ГП, де вміст Et-1 в слині складав $(0,21\pm 0,07)$ пмоль/л, в біоптаті СО – $(0,63\pm 0,06)$ пмоль/л. Це не суперечить даним інших дослідників, які вказують на те, що зниження NO та підвищення Et-1 підвищує чутливість СО до пошкодження, а підвищений вміст останнього може значно випереджати появу клінічних проявів [44].

Для визначення змін регіонарного кровотоку визначали швидкість (ШРК) і діаметр (ДЧС) черевного стовбура. У дітей основної групи ШРК становила $(7,3\pm 0,5)$ см/с, ДЧС – $(0,72\pm 0,03)$ см. Ці показники були достовірно нижчими, ніж у дітей груп порівняння (I ГП: ШРК – $(9,9\pm 0,9)$ см/с, ДЧС – $(0,89\pm 0,04)$ см ($p<0,05$); 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 ($p<0,05$)). Дані Titus A. та співавт. [250] також доводять, що при зниженні NO та підвищенні Et-1 виникають порушення у судинному руслі у вигляді зниження ШРК та звуження ДЧС.

При аналізі вмісту Et-1 в біологічних рідинах і показників гемодинаміки у дітей всіх груп спостереження залежно від віку та статі вірогідної різниці виявлено не було ($p>0,05$). Подібні результати висвітлені [13].

Виявлено наявність прямого кореляційного зв'язку між тривалістю ВХ та рівнем Et-1 в біологічних рідинах та ($r=0,43$, $r=0,49$ та $r=0,49$ ($p<0,05$)), також встановлено, зворотній кореляційний зв'язок між ШРК і ДЧС і тривалим виразковим анамнезом ($r=-0,44$ та $r=-0,55$ ($p<0,05$)). Згідно літературних даних це

може спостерігатися внаслідок виснаження функції ендотелію щодо підтримки цитопротекції та мікроциркуляції [44, 85, 247].

Дослідження рівня Et-1 в біологічних рідинах, ШРК і ДЧС залежно від локалізації виразкового та ерозивного дефектів не встановило вірогідної різниці ($p > 0,05$), що, зокрема, вказує на неможливість використання даних показників і рівня NO для топічної діагностики ВХ і ЕЗ [50].

У групі дітей із ЕЗ виявляли вірогідно вищі показники Et-1 в біологічних рідинах ($p < 0,05$) та вірогідно нижчі показники гемодинаміки ($p < 0,05$) в підгрупі дітей із множинними ерозіями. У дітей із ВХ встановлено зворотній зв'язок між ШРК та ДЧС та розміром виразкового дефекту ($r = -0,80$ та $r = -0,62$ відповідно ($p < 0,05$)) та прямий між дефектами великих розмірів та вмістом Et-1 в плазмі крові, слині та біоптатах СО ($r = 0,78$, $r = 0,82$ та $r = 0,81$ відповідно ($p < 0,05$)). На думку науковців, у даному випадку, підвищення рівня Et-1 пов'язане зі збільшенням його виділення при ушкодженні судини [88, 217].

У ШКТ Et-1, подібно до NO, виконує роль біорегулятора та має вплив на його моторну функцію. Серед дітей із ВХ вірогідно вищий рівень Et-1 в біологічних рідинах спостерігали в підгрупі хворих із поєднанням гастроєзофагеального та дуоденогастрального рефлюксів, також виявлено вірогідно нижчі показники гемодинаміки в осіб цієї підгрупи ($p < 0,05$). З літературних джерел відомо, що при порушенні цілісності ендотелію відбувається порушення та поступове виснаження синтезуючої функції ендотелію та, як наслідок, виникає вазоконстрикція [85].

У дітей із ВХ та із ЕЗ спостерігався вірогідно вищий рівень Et-1 в біологічних рідинах у хворих на *H. pylori*-асоційоване захворювання. При аналізі між рівнем Et-1 в плазмі крові, слині та біоптатах СО в дітей із ВХ та наявністю *H. pylori* виявлено сильний прямий зв'язок ($r = 0,73$, $r = 0,85$ та $r = 0,87$ ($p < 0,05$)). Окрім того, у дітей основної групи встановлено залежність ШРК та ДЧС від бактерії *H. pylori* ($r = -0,68$ та $r = -0,65$ ($p < 0,05$)). Згідно джерел літератури, даний факт пояснюється низькою імуногенністю продуктів життєдіяльності та

мембранних антигенів *H. pylori*, окрім того, подібністю антигенів групи крові людини з його стінкою, що зупиняє імунну відповідь організму [75].

При порушенні кислототвірної функції шлунка в бік гіперацидності виникає ЕД, про що свідчить зниження рівня NO, при цьому вірогідне підвищення рівня Et-1 та зниження гемодинамічних показників ($p < 0,05$), що підтверджується роботами інших авторів [248].

Отже, в дітей із ВХ рівень Et-1 в плазмі крові, слині та біоптатах СО вірогідно вищий, при цьому показники ШПК та ДЧС вірогідно знижені щодо дітей груп порівняння ($p < 0,05$).

Зниження гемодинамічних показників і підвищення рівня Et-1 в біологічних рідинах, встановлено при тривалості ВХ більше 3-ох років, розмірах виразкових дефектів більше 10 мм, порушеннях моторної та секреторної функцій шлунка та *H. pylori*-асоційованій ВХ ($p < 0,05$).

Не виявлено залежності між рівнем Et-1 в біологічних рідинах, показниками ШПК і ДЧС та віком, статтю, а також локалізацією дефекту ($p > 0,05$).

На основі проведених досліджень з використанням багатофакторного аналізу та розрахунку епідеміологічних показників встановлено ризик розвитку захворювання та ступінь тяжкості його перебігу. Результати багатофакторного аналізу ризику розвитку ВХ можна відобразити у вигляді математичної моделі: *ризик розвитку ВХ* = $0,25\Phi_1 + 0,26\Phi_2$. Найбільш етіологічно визначальними факторами ризику розвитку ВХ у дітей за розрахунками епідеміологічних показників є наявність обтяженої спадковості по ВХ, ВШ=5,16 [95 % ДІ 2,19 - 11,34] та інфекція *H. pylori*, ВШ=4,88 [95 % ДІ 1,17-10,52].

Оцінюючи наведені компоненти багатофакторного аналізу результатів обстеження хворих на ВХ дітей, тяжкість перебігу захворювання можна представити у вигляді математичної моделі: *тяжкість перебігу захворювання* = $0,28\Phi_1 + 0,43\Phi_2$. Використання отриманих результатів в якості математичної моделі хворих на ВХ може бути впроваджено в лікувальних закладах для прогнозування характеру перебігу захворювання та частоти розвитку рецидивів.

Тяжкість перебігу ВХ за результатами епідеміологічного дослідження зумовлюють дві групи факторів: Et-1 (ВШ=2,52, [95 % ДІ 1,12 - 5,70]), NO (ВШ=2,64, [95 % ДІ 1,02 - 7,34]), CagA штами *H. pylori* (ВШ=5,18, [95 % ДІ 1,56-12,43]), вираженість клінічної симптоматики (ВШ=5,23, [95 % ДІ 1,24-12,45]) та ступінь запалення СО шлунка та ДПК (ВШ=5,12, [95 % ДІ 1,35-11,33]).

Тяжкість перебігу ВХ зростає у 2,77 ([95 % ДІ 0,41 - 8,86], $\chi^2=10,11$, $p=0,002$) рази за наявності в дитини немодифікаційних факторів, у 3,26 ([95 % ДІ 0,45 - 11,68], $\chi^2=15,53$, $p=0,0003$) рази внаслідок впливу модифікаційних факторів та у 3,45 ([95 % ДІ 0,29 - 11,11], $\chi^2=14,79$, $p=0,0005$) рази при впливі комбінації ознак обох груп предикторів.

Встановлено, що провідними предикторами ризику розвитку рецидивів захворювання є наявність CagA штамів *H. pylori* (ВШ=6,12, [95 % ДІ 1,61-13,22]), постерадикаційного синдрому (ВШ=4,66, [95 % ДІ 1,73-12,54]), обтяжена спадковість (ВШ=3,56, [95 % ДІ 0,49-7,18]) тощо.

За результатами 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.

Згідно отриманих результатів зрозумілою є необхідність призначення комплексного лікування ВХ із включенням препаратів для корекції ЕД. Тому до стандартної терапії додатково включали капіляротропні препарати та донатори NO, а саме альтан та бетаргін.

Діти основної групи були розподілені на три підгрупи, залежно від схеми лікування: I підгрупа (27 дітей) – діти, які отримували тільки стандартне лікування; II підгрупа (28 дітей) – діти, які окрім протокольної схеми приймали цитраргінін по 10 мл, після попереднього розведення у 50 мл дистильованої води, двічі на добу протягом 2-ох тижнів; III підгрупа (28 дітей) – діти, які отримували комплексне лікування та окрім стандартної схеми отримували цитраргінін по 10 мл, попередньо розвівши у 50 мл дистильованої води, двічі на добу впродовж 2-ох тижнів та альтан по 1 таблетці (0,01) двічі на добу впродовж 3-ох тижнів. За

віком, гендерною приналежністю та місцем проживання підгрупи спостереження вірогідно не відрізнялись ($p > 0,05$).

Після проведеного курсу лікування достовірно найшвидший регрес симптомів захворювання досягнуто в дітей III ПГ ($p < 0,05$), а через 1 місяць після комплексного лікування контрольне ендоскопічне дослідження виявило ознаки повної ендоскопічної ремісії у 67,9% дітей цієї підгрупи, що вірогідно частіше порівняно з дітьми II та I підгруп ($p < 0,05$). У 89,3% дітей III ПГ досягнуто повної ерадикації *H.pylori*, у 78,6% осіб II підгрупи та у 59,3% дітей підгрупи I ($p < 0,05$).

Слід відмітити, що через 3 місяці після проведеного лікування в пацієнтів III групи спостерігали статистично вірогідне підвищення рівня NO в плазмі крові, ШРК, збільшення ДЧС та одночасне зниження вмісту Et-1 в плазмі крові, слині та біоптатах СО.

Таким чином, комплексна терапія із додаванням альтану та цитраргіну в схеми лікування здійснює позитивний вплив на ЕД, про що також свідчать ще більш виражені зміни гемодинамічних показників через 6 місяців після лікування.

Окрім того, термін перебування в стаціонарі дітей III підгрупи скоротився на 4 доби, осіб підгрупи II – на 2,2 доби в порівнянні з дітьми підгрупи I.

Ранні рецидиви через 3 місяці після лікування реєструвалися у 1 дитини II підгрупи та у 4 дітей I підгрупи. Через 6 місяців у дітей, які отримували протокольну терапію ознаки загострення з'явилися у 29,6% випадків, у 10,7% осіб, які окрім традиційного лікування приймали цитраргінін і тільки у 7,1% хворих, які отримували цитраргінін і альтан.

Через 1 рік частота рецидивування у I підгрупі дітей становила 44,4%, у II підгрупі – 35,7% та у III підгрупі – 10,7%, це підтверджує стійкість отриманих результатів комплексної терапії ВХ у дітей II та III підгруп.

Дані інтегрального коефіцієнту порівняльної ефективності терапії (К) на кінець лікування свідчили, що лікування з використанням бетаїну та альтану в 1,6 рази було ефективнішим за терапію без них, при цьому відносний ризик рецидивування захворювання знизився в 0,52 рази при включенні в схему

лікування донатора NO та в 0,65 рази при включенні в стандартну схему окрім донатора NO ще капіляротропного препарату.

За результатами проведеного дослідження встановлено, що у дітей із ВХ та ЕЗ розвивається дисфункція ендотелію, яка більш виражена при *H. pylori*-асоційованій патології. Найбільш етіологічно визначальними факторами ризику розвитку ВХ у дітей за розрахунками епідеміологічних показників є наявність обтяженої спадковості по ВХ та інфекція *H. pylori*, а ендотеліальна дисфункція відноситься до предикторів тяжкості перебігу патології. Досліджувані нами 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.

ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні на основі вивчення клінічно-лабораторних і ендоскопічних особливостей виразкової хвороби в дітей шляхом анкетування, дослідження рівнів монооксиду нітрогену та ендотеліну-1 у біологічних субстратах, показників регіонарного кровотоку в черевному стовбурі вирішено актуальне наукове завдання, яке полягало в підвищенні ефективності прогнозування перебігу та лікування виразкової хвороби дванадцятипалої кишки з застосуванням бетаргіну та альтану в комплексній терапії.

1. Визначено клінічно-анамнестичні ((обтяжена спадковість по виразковій хворобі, виражений больовий синдром у гостру фазу захворювання (85,5%) з поступовим переважанням диспепсичного (85,5%) і астено-вегетативного синдромів (47,0%) та приєднанням інтоксикаційного синдрому в дітей із інфекцією *H. pylori* (75,9%), часто рецидивувальний перебіг (27,7%)), ендоскопічні ((переважання виразки дванадцятипалої кишки (88,0%) з найчастішою локалізацією в цибулині ДПК (61,4%) та переважно малих розмірів (69,9%), насичена гіперемія слизової оболонки (50,6%), II-III ступінь активності запалення (78,2%), ерозії з локалізацією в антрумі та цибулині ДПК (43,5%)) та функціональні (підвищення кислототвірної функції у 72,3% дітей) особливості дітей, хворих на виразкову хворобу.

2. Рівні монооксиду нітрогену в біологічних субстратах дітей, хворих на виразкову хворобу, характеризуються одновекторністю та вірогідно нижчі щодо дітей групи порівняння (у слині $13,6 \pm 0,9$, у плазмі крові $8,6 \pm 0,6$, у біоптатах слизової оболонки $7,6 \pm 0,6$ мкмоль/л проти $26,4 \pm 1,9$, $16,1 \pm 0,9$, $13,23 \pm 0,34$ мкмоль/л, $p < 0,05$), не залежать від віку, статі та локалізації дефекту ($p > 0,05$). Вірогідно нижчий показник монооксиду нітрогену в плазмі крові зафіксовано при тривалості виразкової хвороби більше 3-ох років, розмірі дефекту більше 10 мм та підвищенні кислототвірної функції шлунка ($p < 0,05$).

3. Рівні ендотеліну-1 у біологічних субстратах дітей, хворих на виразкову хворобу, вірогідно вищі (у слині $0,93 \pm 0,03$, у плазмі крові $1,35 \pm 0,06$, у біоптатах слизової оболонки $2,24 \pm 0,11$ пмоль/л), а показники швидкості регіонарного кровотоку ($7,2 \pm 0,6$ см/с) та діаметра черевного стовбура ($0,73 \pm 0,05$ см) вірогідно нижчі щодо дітей груп порівняння ($p < 0,05$). Достовірно нижчі показники гемодинаміки та вищі рівні ендотеліну-1 в біологічних субстратах встановлено при виразковому анамнезі більше 3-ох років, виразкових дефектах великих розмірів, наявності гастроєзофагеального та дуоденогастрального рефлюксів, гіперацидності ($p < 0,05$). Не виявлено залежності між рівнем ендотеліну-1 у біологічних субстратах, гемодинамічними показниками та віком, статтю або локалізацією дефекту ($p > 0,05$).

4. *H. pylori*-асоційована виразкова хвороба встановлена у 75,9% дітей основної групи, у 66,3% випадках із CagA+ штамом. За наявності інфекції *H. pylori* реєструється найбільш виражена ендотеліальна дисфункція, про що свідчать достовірні кореляційні зв'язки між рівнем ендотеліну-1 ($r=0,73$), монооксидом нітрогену ($r=-0,70$) у біологічних субстратах дітей, швидкістю регіонарного кровотоку ($r=-0,68$) і діаметром ($r=-0,65$) черевного стовбура ($p < 0,05$) та інфекцією *H. pylori*. Ця різниця посилюється залежно від ступеня засівання *H. pylori* слизової оболонки, стадії та активності запального процесу ($p < 0,01$). Вираженість ендотеліальної дисфункції зменшується після ерадикації *H. pylori* ($p < 0,05$), однак показники не досягають рівня відповідних значень у здорових дітей.

5. Виділено найбільш значимі прогностичні критерії розвитку виразкової хвороби ((обтяжений спадковий анамнез (BP=3,44), стать (BP=2,39), перинатальні чинники (BP=2,27), стрес (OR=4,58), штучне вигодовування на 1-му році життя (BP=2,03), порушення режиму харчування (BP=2,32), *H. pylori* (BP=2,86)), тяжкості перебігу ((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)) та 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).

6. Застосування бетаргіну та альтану в комплексному лікуванні дітей, хворих на виразкову хворобу, позитивно впливає на клінічну картину, динаміку рівня монооксиду нітрогену, ендотеліну-1, покращує показники гемодинаміки та морфологічних змін слизової оболонки, підвищує ефективність ерадикації на 19,3% та скорочує термін перебування у стаціонарі на 4 доби при коефіцієнті ефективності лікування 1,6. Зниження відносного ризику розвитку рецидиву захворювання становить 0,65 ($\chi^2=3,92$, $p<0,05$), а кількість хворих для отримання одного позитивного результату - 2,6.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для підвищення ефективності діагностики та прогнозування перебігу виразкової хвороби в дітей поряд із використанням протокольних клінічних і лабораторно-інструментальних методів обстеження необхідно визначати показники функціонального стану ендотелію відповідно до запропонованого діагностично-прогностичного алгоритму:

1) скринінг слини;

2) при рівні монооксиду нітрогену <28 мкмоль/л за нітритами та ендотеліну-1 $>0,25$ пмоль/л у слині проводити:

а) визначення рівня монооксиду нітрогену (норма >18 мкмоль/л за нітритами) і ендотеліну-1 (норма $<0,70$ пмоль/л) у плазмі крові та біоптатах слизової оболонки (норма >14 мкмоль/л та $<0,65$ пмоль/л);

б) дослідження швидкості регіонарного кровотоку (норма >14 см/с) та діаметра черевного стовбура (норма $>1,0$ см).

3) при рівні в плазмі крові монооксиду нітрогену <8 мкмоль/л та ендотеліну-1 $>1,7$ пмоль/л, швидкості регіонарного кровотоку <7 см/с і діаметрі черевного стовбура $<0,60$ см прогнозується тяжкий та рецидивуючий перебіг виразкової хвороби.

2. До схеми лікування хворих на виразкову хворобу дітей із виявленими порушеннями ендотеліальної функції (зниження рівня монооксиду нітрогену, підвищення рівня ендотеліну-1 та порушення регіональної гемодинаміки), поряд із протокольною терапією рекомендується включати донатор монооксиду нітрогену бетаргін у дозі 10 мл двічі на добу після попереднього розведення у 50 мл дистильованої води впродовж двох тижнів та капіляротропний препарат альтан по 1 таблетці (0,01) двічі на добу впродовж трьох тижнів.

3. З метою аналізу ефективності запропонованого лікування рекомендується визначати показники ендотеліальної дисфункції в комплексному контрольному обстеженні дітей із виразковою хворобою через через 4 тижні після проведеної терапії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Андреев ДН, Дичева ДТ, Маев ИВ. Возможности оптимизации эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в современной клинической практике. Терапевтический архив. 2017;89(2):94-90. doi: [10.17116/terarkh201789284-90](https://doi.org/10.17116/terarkh201789284-90)
2. Антипкін ЮГ, Волосовець ОП, Майданник ВГ, Березенко ВС, Моїсеєнко РО, Виговська ОВ, та ін. Стан здоров'я дитячого населення – майбутнє країни (частина 1). Здоров'є ребенка. 2018;13(1):1-11. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0551.13.1.2018.127059>
3. Афонасьева ТМ. Эндотелиальная дисфункция. Возможность ранней диагностики. Здоровье и образование в XXI веке. 2016;18(11):101-4.
4. Балалыкин АС. Эндоскопия. Ленинград: Медицина; 1987. 285 с.
5. Березницький ЯС, Сулима ВП, Ярошенко КО. Вибір методу ендоскопічного гемостазу при гострих шлунково-кишкових кровотечах. Шпитальна хірургія. Журнал імені ЛЯ. Ковальчука. 2016;2:108-11.
6. Бобик ЛР, Левинська НІ, Піддубна АА, Вівсянник ВВ. Метаболічні особливості ерозивно-виразкових уражень шлунка та дванадцятипалої кишки у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. Молодий вчений. 2018;11:13-6.
7. Бовгар ЯВ, Сіцінська Ю. Вміст ІЛ-6 при впливі токсигенних штамів (*CagA*, *VacA*) *H. pylori* у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2. Хист. 2017;19:65.
8. Бордин ДС, Эмбутниекс ЮВ, Хомерики СГ, Войнован ИН. Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori*. Методические рекомендации. Москва; 2019. 36 с.
9. Борисенко МІ. Морфологічний та функціональний стан слизової оболонки верхніх відділів травного тракту у дітей з виразковою хворобою

дванадцятипалої кишки. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2015;8(1):17-8.

10. Бубняк МР. Ендоваскулярна діагностика, лікування і профілактика гострих гостро-дуоденальних кровотеч. Львів; 2019. 22 с.

11. Васина ЛВ, Петрищев НН, Власов ТД. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017;16(1):4-15. doi: <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2017-16-1-4-15>

12. Вдовиченко ВІ, Швидкий ЯБ, Острогляд АВ. Феномен *Helicobacter pylori*-негативної виразки та його місце в клінічній практиці. Сучасна гастроентерологія. 2017;6;102-7.

13. Внукова АС. Особливості моторно-секреторних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця із супутньою гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою. Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. 2019;2:72-5. doi: <https://dx.doi.org/10.15407/internalmed2019.02.072>

14. Володин ДВ. Хронический гастрит и язвенная болезнь, ассоциированные и неассоциированные с персистенцией *Helicobacter pylori* инфекции (патогенез, диагностика, лечение, прогноз) [автореферат]. Москва; 2017. 39 с.

15. Воробьева АВ. Особенности течения хронического гастродуоденита у детей (обзор литературы). Вестник новых медицинских технологий. Электронный журнал [Интернет]. 2016[цитировано 2019 Май 18];1:229-34. Доступно: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/8-2.pdf> doi: [10.12737/18573](https://doi.org/10.12737/18573)

16. Герасимов АА. Последние достижения в коррекции функционального состояния эндотелия. Современные проблемы науки и образования. 2015;3:125.

17. Глушко ЛВ, Рудник ВТ, Чаплинська НВ. Застосування донатора оксиду азоту L-аргініну в терапії хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. Буковинський медичний вісник. 2015;19(2):44-7. doi: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XIX.2.74.2015.72>

18. Гордієнко АД, Карнау АС. Вплив альтану на метаболізм печінки лабораторних тварин за експериментального гепатиту викликаного

парацетамолом. Ветеринарія, технології тваринництва та природокористування. 2018;1:91-4.

19. Гордієнко АД, Мажурна НВ. Біохімічні показники сироватки і печінки щурів при медикаментозному гепатиті та їх зміни за коригуючого впливу поліфенольного препарату альтан. Проблеми зооінженерії та ветеринарної медицини. 2017;3(Ч 2):205-9.

20. Григорьев ПЯ. Диагностика и лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Москва: Медицина; 1986. 224 с.

21. Деркач НВ, Малоштан ЛН, Фаттал Анас, Бородин НВ. Изучение жаропонижающих и ulcerогенных свойств препарата «Феносин». Український біофармацевтичний журнал. 2015;3:68-70.

22. Дзюбак СР, Орел ЮМ, Марущак МІ. Дослідження вмісту активних метаболітів нітроген (II) оксиду (NO) в крові при хронічному гастриті у курців чоловічої статті, які протягом тривалого часу перебувають у несприятливому психоемоційному середовищі. Вісник наукових досліджень. 2019;1:127-30. doi: <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2019.1.9974>

23. Дзюбановський ІЯ, Війтович ЛЄ. Неускладнена виразкова хвороба шлунка: прогнозування перебігу і лікувальна тактика. Шпитальна хірургія. 2016;3:101-3. doi: [10.11603/2414-4533.2016.3.6805](https://doi.org/10.11603/2414-4533.2016.3.6805)

24. Дзюбановський ІЯ, Війтович ЛЄ. Результати прогнозування при неускладненій виразковій хворобі шлунка. Галицький лікарський вісник. 2016;23(3 Ч 1):94-6.

25. Долецкий СЯ. Эндоскопия органов пищеварительного тракта у детей. Москва: Медицина; 1984. 280 с.

26. Дробот ЕВ. Региональная гемодинамика у больных язвенной болезнью. Москва: Академия естествознания; 2008. 81 с.

27. Дудар ІО, Лобода ОМ, Шіфріс ІМ, Савчук ВМ, Красюк ЕК. Донатори оксиду азоту в лікуванні ішемічної хвороби серця у хворих на хронічну хворобу нирок. Актуальні проблеми нефрології. 2018;24:34-6.

28. Дудник ВМ, Буглова НО. Вміст Тол-подібного рецептора 4 у дітей із виразкою дванадцятипалої кишки залежно від наявності *H. pylori* інфекції. Буковинський медичний вісник. 2016;20(1):30-3. doi: <https://doi.org/10.24061/68226>
29. Дудник ВМ, Буглова НО. Діагностичне значення ТОЛ-подібних рецепторів 4 у дітей із виразкою дванадцятипалої кишки. Клінічна та експериментальна патологія. 2016;15(1):63-6. doi: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XV.1.55.2016.15>
30. Дудник ВМ, Буглова НО. Особливості клінічного перебігу та ускладнень виразкової хвороби дванадцятипалої кишки у дітей. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2015;8(1):33.
31. Дудник ВМ, Буглова НО. Оцінка лікування виразки дванадцятипалої кишки у дітей з точки зору відновлення репаративної функції. Journal of Education, Health and Sport. 2016;6(8):21-30.
32. Дужий ІД, Мунтян СО, Дубницький ВЮ, Харченко СВ, Сміянов ВА. Прогноз смертності від виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки для різних статево-вікових груп населення України. Медичні перспективи. 2016;21(1):134-9.
33. Дутка П. Прогностичне значення показників активності пероксидації та антиоксидантних реакцій у хворих на виразкові кровотечі. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2017;16(3):62-4. doi: <https://doi.org/10.24061/1727-0847.16.3.2017.79>
34. Єсипова СІ, Дмитришин БЯ, Бовкун ОА, Дмитришин ОА. Педіатричні критерії Риму IV: зміни та порівняння з Римськими критеріями III. Сімейна медицина. 2018;1:20-3.
35. Жаринова ВЮ. Эндотелиальная дисфункция как мультидисциплинарная проблема. Кровообіг та гемостаз. 2015;1-2:9-15.
36. Залигіна ЄВ, Подплетня ОА. Використання екстракту густого водно-спиртового з незрілих плодів горіха волоського в корекції експериментального виразкового ураження шлунку. Інформаційний лист про нововведення в сфері

охорони здоров'я [Інтернет]. 2017[цитовано 2019 Гру 28];53. Доступно: <http://repo.dma.dp.ua/3842/2/53-2017.pdf>

37. Зверков ИВ, Масловский ЛВ. Сравнительная эффективность разных эрадикационных схем в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;159(11):44-7. doi: [10.31146/1682-8658-ecg-159-11-44-47](https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-159-11-44-47)

38. Ивашкин ВТ, Шептулин АА, Маев ИВ, Баранская ЕК, Трухманов АС, Лапина ТЛ, и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016;26(6):40-54. doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-6-40-54>

39. Киреева КВ, Канькова НЮ, Шабунина ЕИ, Жукова ЕА, Лаврова АЕ, Колесов СА, и др. Изменение содержания производных оксида азота у детей с воспалительными заболеваниями пищевода и желудка. Медицинский альманах. 2015;4:118-21.

40. Кізлова НМ. Медико-соціальне обґрунтування удосконалення моделі профілактики виразкової хвороби шлунку та дванадцятипалої кишки [дисертація]. Вінниця; 2017. 185 с.

41. Кізлова НМ, Комар ОМ, Трилевич ОД. Особливості захворюваності, поширеності виразкової хвороби шлунку та дванадцятипалої кишки серед різних верств населення з аналізом основних показників наданої медичної допомоги в Вінницькій області та Україні. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2017;21(2):524-9.

42. Комісарова ТО. Клінічна характеристика виразкової хвороби дванадцятипалої кишки в дітей. ВІМСО Journal. 2019;2019:317.

43. Короткевич АГ, Аксенов ПВ. К эндоскопической классификации хронических гастритов. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;152(4): 53-9.

44. Криворучко ІА, Гончарова НМ, Андреещев СА, Яворська ТП. Стан печінкового і спланхнічного кровотоку за різних типів ускладнених псевдокіст підшлункової залози. Клінічна хірургія. 2015;5:5-9.
45. Ляховський ВІ, Городова-Андреева ТВ, Кизименко ОО. Сучасні реалії та перспективи застосування ангініну як донатора оксиду азоту в лікуванні гнійних ран. Хірургія України. 2018;2:93-7. doi: <https://doi.org/10.30978/SU2018293>
46. Маев ІВ, Андреев ДН, Дичева ДТ, Кучерявий ЮА, Заборовский АВ, Парцвания-Виноградова ЕВ. Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori*: положения консенсуса МААСТРИХТ V (2015 г.). Архив внутренней медицины. 2017;2:85-94. doi: [10.20514/2226-6704-2017-7-2-85-94](https://doi.org/10.20514/2226-6704-2017-7-2-85-94)
47. Майданник ВГ. Римські критерії IV (2016): що нового? Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2016;10(1):8-18.
48. Макеева НІ, Казанов ВЯ, Губар СО, Чумак ТО, укладачі. Функціональні та органічні захворювання стравоходу та шлунка у дітей: методичні вказівки. Харків; 2016. 32 с.
49. Маланчук ЛМ, Кривицька ГО, Маланчук АС. Оцінка концентрації оксиду азоту в крові як маркера гестаційної ендотеліальної дисфункції. Лікарська справа. 2018;3-4:144-7. doi: [10.31640/JVD.3-4.2018\(23\)](https://doi.org/10.31640/JVD.3-4.2018(23))
50. Марушко РВ. Прогнозування, діагностика, профілактика та лікування захворювань кишечника у дітей раннього віку [дисертація]. Київ; 2016. 360 с.
51. Мельник ДВ. Виразкова хвороба дванадцятипалої кишки у дітей шкільного віку (огляд літератури). Сімейна медицина. 2018;3:125-8.
52. Мельник ДВ. Виразкова хвороба дванадцятипалої кишки у школярів: медичні та епідеміологічні особливості [автореферат]. Київ; 2019. 27 с.
53. Мельник ДВ. Влив факторів ризику на розвиток виразкової хвороби дванадцятипалої кишки серед дітей шкільного віку. Сімейна медицина. 2018;5–6:97–9.
54. Мельник ДВ. Проблеми виразкової хвороби дванадцятипалої кишки у дітей шкільного віку. Здоров'я суспільства. 2017;6(3):33-8. doi: [10.22141/2306-2436.7.4.2018.148359](https://doi.org/10.22141/2306-2436.7.4.2018.148359)

55. Мельник ДВ. Профілактичні заходи при гастроентерологічній патології в дітей шкільного віку. Здоров'я суспільства. 2018;7(3–4):171-5. doi: [10.22141/2306-2436.6.3.2017.123488](https://doi.org/10.22141/2306-2436.6.3.2017.123488)
56. Мельникова ЮС, Макарова ТП. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. Казанский медицинский журнал. 2015;96(4):659-65. doi: [10.17750/KMJ2015-659](https://doi.org/10.17750/KMJ2015-659)
57. Михеева ОМ, Лазебник ЛБ, Белостоцкий НИ, Хомерики СГ. Клинико-экспериментальное обоснование положительного воздействия гипотензивных препаратов на дефект слизистой оболочки желудка при язвенной болезни. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2007;(5):11-20.
58. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 29.01.2013 № 59. [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2013[цитовано 2020 Лют 20]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0059282-13#Text>
59. Олещук ОМ, Чорномидз АВ. Значення системи оксиду азоту у функціонуванні шлунка в нормі та при патології. Медична та клінічна хімія. 2016;18(2):84-95. doi: <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2016.v0.i2.6679>
60. Осичнюк ЛМ. Якість життя дітей з хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2015;8(1):71.
61. Очерedyкo ОМ, Кізлова НМ. Медико-соціальне обґрунтування програми реабілітації хворих з виразковою хворобою шлунка та дванадцятипалої кишки. Експериментальна і клінічна медицина. 2015;3:168-72.
62. Палій ІГ. Стандарти діагностики та лікування кислото залежних і Helicobacter pylori-асоційованих захворювань. Український медичний часопис. 2017;3:90-4.
63. Панкратова НА, Павлов ПВ, Шифрин ОС. Распространенность эрозивно-язвенных поражений желудка и инфекции Helicobacter pylori у больных язвенным колитом. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии,

колопроктологии. 2019;29(3):74-80. doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-3-74-80>

64. Пасечко НВ, Гаврилюк МЄ, Ярема НІ, Боб АО, Наумова ЛВ, Савченко ІІ, та ін. Досвід проведення ерадикаційної терапії *Helicobacter pylori* у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2018;3:107-11. doi: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2018.v0.i3.9314>

65. Пасієшвілі ЛМ. Оцінка внеску поліморфних варіантів гена ендотеліальної NO-синтази у формування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби при супутньому ожирінні. Сучасна гастроентерологія. 2017;3:12-7.

66. Петрушенко ВВ, Собко ВС, Гребенюк ДІ, Радьога ЯВ. Ефективність ендоскопічного гемостазу у пацієнтів із високим ризиком рецидиву гастродуоденальних кровотеч виразкового генезу. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2017;16(4):83-5. doi: <https://doi.org/10.24061/1727-0847.16.4.2017.102>

67. Пиманов СИ, Макаренко ЕВ. Оптимизированные эрадикационные протоколы: рекомендации Американской коллегии гастроэнтерологов, МААСТРИХТ V/Флорентийского и Торонтского консенсусов. Медицинский совет. 2017;15:10-7.

68. Приймак КВ. Частота та структура деструктивних ускладнень виразкової хвороби у дітей. ВІМСО Journal. 2018;2018:326.

69. Рева ТВ. Зміни функціонального стану ендотелію при гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі на тлі гіпотиреозу. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2015;14(2):58-60. doi: <https://doi.org/10.24061/1727-0847.14.2.2015.14>

70. Репецкая МН, Бурдина ОМ. Современные особенности течения хронического гастродуоденита у детей. Пермський медицинский журнал. 2017;34(3):19-24.

71. Русяев ВЮ, Шептулин ДА, Шульпекова НВ, Шульпекова ЮО. Рабепразол в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и

функціональної диспепсії. Медицинский совет. 2018;12:70-6. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-12-70-76>

72. Салтикова ГВ. Захворювання верхнього відділу травного каналу у дітей, проблеми діагностики крізь призму сучасних Європейських рекомендацій. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2019;13(2):14-9.

73. Синяченко ОВ, Гмошинський МВ, Єрмолаєва МВ, Пилипенко ВВ. Роль коморбідної патології при виразкових гастродуоденальних кровотечах. Буковинський медичний вісник. 2018;22(4):107-12. doi: [10.24061/2413-0737.XXII.4.88.2018.94](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXII.4.88.2018.94)

74. Сірчак Є.С, Пацкун СВ. Поширеність *Helicobacter pylori* серед пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та хронічним гастритом. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2017;2:70-5. doi: [10.11603/1811-2471.2017.v0.i2.7653](https://doi.org/10.11603/1811-2471.2017.v0.i2.7653)

75. Сіцинська Ю. Клініко-патогенетичні особливості та лікування пептичної виразки шлунка і дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу [дисертація]. Чернівці; 2017. 264 с.

76. Сіцинська Ю. Судинно-ендотеліальна дисфункція у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2. Медичний форум. 2015;5(Ч 1):62-5.

77. Сокольник СО. Прогнозування, профілактика та лікування шлунково-кишкових кровотеч у дітей, хворих на виразкову хворобу [дисертація]. Чернівці; 2015. 333 с.

78. Степанов ЮМ. Эффективная эрадикация *Helicobacter pylori*: от теории к практике. Здоров'я України 21 сторіччя. 2017;17:45.

79. Степанов ЮМ, Скирда ПЮ, Петішко ОП. Хвороби органів травлення – актуальна проблема клінічної медицини. Гастроентерологія. 2019;53(1):1-6. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2308-2097.53.1.2019.163450>

80. Степанова ТВ, Иванова АН, Терешкина НЕ, Попыхова ЭБ, Лагутина ДД. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое

значение (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 2019;64(1):34-41.

81. Степанова ТВ, Иванов АН, Попыхова ЭБ, Лагутина ДД. Молекулярные маркеры эндотелиальной дисфункции. Современные проблемы науки и образования. 2019;1:37.

82. Телішевська НЗ, Снігур ОЮ. Роль окремих екзогенних факторів у розвитку виразкової хвороби гастродуоденальної ділянки в дітей. Хист. 2017;19:368.

83. Ткач СМ. Практические подходы к оптимизации диагностики и лечения инфекции *Helicobacter pylori* в Украине. Сучасна гастроентерологія. 2018;1:74-9.

84. Токаренко АИ, Сурмыло НН, Жаафар Акерми. Состояние портального кровотока при заболеваниях органов пищеварения в период реабилитации. Актуальні питання медичної науки та практики. 2010;2(76 Кн 1):236-45.

85. Фадеєнко ГД, Гальчінська ВЮ, Чернова ВМ, Кушнір ІЕ, Соломенцева ТА. Роль дисфункції ендотелію в розвитку та прогресуванні гастроезофагеальної рефлюксної хвороби в поєднанні з ішемічною хворобою серця. Сучасна гастроентерологія. 2016;6:12-7.

86. Фомина ЛА. Кальциевый дисбаланс в патогенезе симптоматических гастродуоденальных язв, ассоциированных с нестероидными противовоспалительными средствами, и эффективность блокаторов медленных кальциевых каналов в их лечении. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;151(3):58-63.

87. Фролова-Романюк ЕЮ. Шлунково-кишкові кровотечі: діагностика і тактика лікування. Гострі та невідкладні стани у практиці лікаря. 2016;3-4:32-5.

88. Хамрабаева ФИ. Использование математических методов исследования в диагностике хронических гастродуоденальных язв. Сучасна гастроентерологія. 2018;5:95-9. doi: <https://doi.org/10.30978/MG-2018-5-95>

89. Хіміон ЛВ, Ященко ОБ, Данилюк СВ, Ситюк ТО. Сучасні підходи до діагностики та ведення хворих на виразкову хворобу шлунка та

дванадцятипалої кишки на первинному рівні медичної допомоги. Сімейна медицина. 2018;1:6-12.

90. Циммерман ЯС. Нерешенные и спорные проблемы современной гастроэнтерологии. Москва: МЕДпресс-информ; 2013. Глава 4, Язвенная болезнь: актуальные проблемы этиологии, патогенеза, дифференцированного лечения; с. 85-107.

91. Чернобровый ВМ. Экспресс методика внутрижелудочной рН-метрии. Лабораторное дело. 1990;(3):13-7.

92. Шабров АВ, Апресян АГ, Добкес АЛ, Ермолов СЮ, Ермолова ТВ, Манасян СГ, и др. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(6):733-42.

93. Шадрін ОГ, Марушко РВ, Місник ВП, Марушко ТЛ. Діагностика та лікування функціональних захворювань кишечника у дітей раннього віку (Клінічні рекомендації). Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2019;9(2):105-16. doi: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.IX.2.32.2019.17>

94. Шадрін ОГ, Няньковський СЛ, Бекетова ГВ, Добрянський ДО, Белоусова ОЮ, Клименко АВ, та ін. Особливості діагностики та підходи до лікувально-профілактичного харчування дітей раннього віку з функціональними розладами травної системи. Київ; 2016. 28 с.

95. Швець ОВ. Маастрихт V: ключові положення в алгоритмах і схемах. Сучасна гастроентерологія. 2017;1:48-50.

96. Швець ОВ, Бондаренко ОО, Агібалов ОМ, Корольова НІ, Беляєва НВ, Ксенчин ОО. Результати мультицентрового дослідження ефективності ерадикації *Helicobacter pylori*, проведеної згідно з рекомендаціями Маастрихтського консенсусу V. Сучасна гастроентерологія. 2019;1:87-92. doi: <https://doi.org/10.30978/MG-2019-1-87>

97. Шекера ОГ, Мельник ДВ. Виразкова хвороба дванадцятипалої кишки у школярів. Сімейна медицина. Довідковий інформаційно-аналітичний бюлетень. 2018;2:32-3.

98. Шекера ОГ, Мельник ДВ. Поширеність серед дітей хвороб органів травлення та виразкової хвороби дванадцятипалої кишки - актуальна проблема сімейної медицини. Сімейна медицина. 2017;1:16-20.
99. Шекера ОГ, Яблонський ПМ, Мельник ДВ. Визначення періодичності проведення диспансерних оглядів дітей шкільного віку з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки за допомогою формалізованої моделі. Сімейна медицина. 2017;2:12-6.
100. Шептулин АА, Лапина ТЛ, Кайбышева ВО. Новое в изучении инфекции *Helicobacter pylori* и основные положения Согласительного совещания «Маастрихт-V» (2016). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017;27(1):35-43. doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-1-35-43>
101. Щукіна НМ, Гладченко ОМ, Молоштан ЛМ. Гастропротекторна дія фамоброку, сухого екстракту капусти броколі, альтану та фамотидину на моделі гострої спирто-преднізолонової виразки шлунка. Sciences of Europe. 2017;1(20):77-80.
102. Ярема ІВ. Деякі особливості перебігу виразкової хвороби в дітей залежно від тривалості захворювання. Хист. 2016;18:448.
103. Яцюк СО, Палій ІГ, Заїка СВ, Ткачук ІВ. Проблемні питання діагностики, лікування та контролю ерадикації інфекції *Helicobacter pylori* на етапі надання первинної медико-санітарної допомоги (за результатами опитування лікарів первинної ланки). Сучасна гастроентерологія. 2019;1:23-36. doi: <https://doi.org/10.30978/MG-2019-1-23>
104. Abadi AT, Kusters JG. Management of *Helicobacter pylori* infections. BMC Gastroenterol [Internet]. 2016[cited 2019 Apr 27];16(1):94. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4983046/pdf/12876_2016_Article_496.pdf doi: [10.1186/s12876-016-0496-2](https://doi.org/10.1186/s12876-016-0496-2)
105. Abdellatif KRA, Fadaly WAA, Elshaier YAMM, Ali WAM, Kamel GM. Non-acidic 1,3,4-trisubstituted-pyrazole derivatives as lonazolac analogs with

promising COX-2 selectivity, anti-inflammatory activity and gastric safety profile. *Bioorg Chem.* 2018;77:568-78. doi: [10.1016/j.bioorg.2018.02.018](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.02.018)

106. Agréus L, Talley NJ, Jones M. Value of the "Test & Treat" Strategy for Uninvestigated Dyspepsia at Low Prevalence Rates of *Helicobacter pylori* in the Population. *Helicobacter.* 2016;21(3):186-91. doi: [10.1111/hel.12267](https://doi.org/10.1111/hel.12267)

107. Ahmed LA. Nicorandil: A drug with ongoing benefits and different mechanisms in various diseased conditions. *Indian J Pharmacol.* 2019;51(5):296-301. doi: [10.4103/ijp.IJP_298_19](https://doi.org/10.4103/ijp.IJP_298_19)

108. Akbari N, Hormati A, Sharifipour E, Hejazi SA, Jafari F, Mousavi-Aghdas SA, et al. Migraine, dyspepsia, and *Helicobacter pylori*: Zeroing in on the culprit. *Iran J Neurol.* 2019;18(1):19-24.

109. Alarcón T, Llorca L, Perez-Perez G. Impact of the Microbiota and Gastric Disease Development by *Helicobacter pylori*. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2017;400:253-75. doi: [10.1007/978-3-319-50520-6_11](https://doi.org/10.1007/978-3-319-50520-6_11)

110. Alimoradi H, Greish K, Gamble AB, Giles GI. Controlled Delivery of Nitric Oxide for Cancer Therapy. *Pharm Nanotechnol.* 2019;7(4):279-303. doi: [10.2174/2211738507666190429111306](https://doi.org/10.2174/2211738507666190429111306)

111. Amedei A, Morbidelli L. Circulating Metabolites Originating from Gut Microbiota Control Endothelial Cell Function. *Molecules* [Internet]. 2019[cited 2019 Dec 23];24(21):3992. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6864778/pdf/molecules-24-03992.pdf>
doi: [10.3390/molecules24213992](https://doi.org/10.3390/molecules24213992)

112. Amorim MM, Pereira JO, Monteiro KM, Ruiz AL, Carvalho JE, Pinheiro H, et al. Antiulcer and antiproliferative properties of spent brewer's yeast peptide extracts for incorporation into foods. *Food Funct.* 2016;7(5):2331-7. doi: [10.1039/c6fo00030d](https://doi.org/10.1039/c6fo00030d)

113. Aydin O, Pehlivanlı F. Is the Platelet to Lymphocyte Ratio a Potential Biomarker for Predicting Mortality in Peptic Ulcer Perforation? *Surg Infect (Larchmt).* 2019;20(4):326-31. doi: [10.1089/sur.2018.288](https://doi.org/10.1089/sur.2018.288)

114. Bagheri N, Azadegan-Dehkordi F, Rafieian-Kopaei M, Rahimian G, Asadi-Samani M, Shirzad H. Clinical relevance of *Helicobacter pylori* virulence factors in

- Iranian patients with gastrointestinal diseases. *Microb Pathog.* 2016;100:154-62. doi: [10.1016/j.micpath.2016.09.016](https://doi.org/10.1016/j.micpath.2016.09.016)
115. Bagheri N, Azadegan-Dehkordi F, Rahimian G, Rafieian-Kopaei M, Shirzad H. Role of Regulatory T-cells in Different Clinical Expressions of *Helicobacter pylori* Infection. *Arch Med Res.* 2016;47(4):245-54. doi: [10.1016/j.arcmed.2016.07.013](https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2016.07.013)
116. Bagheri N, Razavi A, Pourgheysari B, Azadegan-Dehkordi F, Rahimian G, Pirayesh A, et al. Up-regulated Th17 cell function is associated with increased peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori*-infection. *Infect Genet Evol.* 2018;60:117-25. doi: [10.1016/j.meegid.2018.02.020](https://doi.org/10.1016/j.meegid.2018.02.020)
117. Bagheri N, Shirzad H, Elahi S, Azadegan-Dehkordi F, Rahimian G, Shafigh M, et al. Downregulated regulatory T cell function is associated with increased peptic ulcer in *Helicobacter pylori*-infection. *Microb Pathog.* 2017;110:165-75. doi: [10.1016/j.micpath.2017.06.040](https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.06.040)
118. Bagheri N, Salimzadeh L, Shirzad H. The role of T helper 1-cell response in *Helicobacter pylori*-infection. *Microb Pathog.* 2018;123:1-8. doi: [10.1016/j.micpath.2018.06.033](https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.06.033)
119. Bagheri N, Shirzad H, Elahi S, Azadegan-Dehkordi F, Rahimian G, Shafigh M, et al. Downregulated regulatory T cell function is associated with increased peptic ulcer in *Helicobacter pylori*-infection. *Microb Pathog.* 2017;110:165-75. doi: [10.1016/j.micpath.2017.06.040](https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.06.040)
120. Bardou M, Fortinsky KJ, Chapelle N, Luu M, Barkun A. An update on the latest chemical therapies for reflux esophagitis in children. *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20(2):231-9. doi: [10.1080/14656566.2018.1549224](https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1549224)
121. Barton M, Yanagisawa M. Endothelin: 30 Years From Discovery to Therapy. *Hypertension.* 2019;74(6):1232-65. doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12105](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12105)
122. Benavides-Ward A, Vasquez-Achaya F, Silva-Caso W, Aguilar-Luis MA, Mazulis F, Urteaga N, et al. *Helicobacter pylori* and its relationship with variations of gut microbiota in asymptomatic children between 6 and 12 years. *BMC Res Notes* [Internet]. 2018[cited 2019 Apr 11];11(1):468. Available from:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6043948/pdf/13104_2018_Article_3565.pdf doi: [10.1186/s13104-018-3565-5](https://doi.org/10.1186/s13104-018-3565-5)

123. Blanchard TG, Czinn SJ. Identification of *Helicobacter pylori* and the evolution of an efficacious childhood vaccine to protect against gastritis and peptic ulcer disease. *Pediatr Res*. 2017;81(1-2):170-6. doi: [10.1038/pr.2016.199](https://doi.org/10.1038/pr.2016.199)

124. Blossé A, Lehours P, Wilson KT, Gobert AP. *Helicobacter*: Inflammation, immunology, and vaccines. *Helicobacter* [Internet]. 2018[cited 2019 Apr 23];1:e12517. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/hel.12517> doi: [10.1111/hel.12517](https://doi.org/10.1111/hel.12517)

125. Boeing T, da Silva LM, Somensi LB, Cury BJ, Michels Costa AP, Petreanu M, et al. Antiulcer mechanisms of *Vernonia condensata* Baker: A medicinal plant used in the treatment of gastritis and gastric ulcer. *J Ethnopharmacol*. 2016;184:196-207. doi: [10.1016/j.jep.2016.02.049](https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.02.049)

126. Boltin D. Probiotics in *Helicobacter pylori*-induced peptic ulcer disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016;30(1):99-109. doi: [10.1016/j.bpg.2015.12.003](https://doi.org/10.1016/j.bpg.2015.12.003)

127. Brawner KM, Kumar R, Serrano CA, Ptacek T, Lefkowitz E, Morrow CD, et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with an altered gastric microbiota in children. *Mucosal Immunol*. 2017;10(5):1169-77. doi: [10.1038/mi.2016.131](https://doi.org/10.1038/mi.2016.131)

128. Brzozowski T, Magierowska K, Magierowski M, Ptak-Belowska A, Pajdo R, Kwiecien S, et al. Recent Advances in the Gastric Mucosal Protection Against Stress-induced Gastric Lesions. Importance of Renin-angiotensin Vasoactive Metabolites, Gaseous Mediators and Appetite Peptides. *Curr Pharm Des*. 2017;23(27):3910-22. doi: [10.2174/1381612823666170220160222](https://doi.org/10.2174/1381612823666170220160222)

129. Bruno G, Rocco G, Zaccari P, Porowska B, Mascellino MT, Severi C. *Helicobacter pylori* Infection and Gastric Dysbiosis: Can Probiotics Administration Be Useful to Treat This Condition? *Can J Infect Dis Med Microbiol* [Internet]. 2018[cited 2019 Apr 23];2018:6237239. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6151681/pdf/CJIDMM2018-6237239.pdf> doi: [10.1155/2018/6237239](https://doi.org/10.1155/2018/6237239)

130. Budnevsky AV, Cherednikov EF, Popov AV, Ovsyannikov ES, Kravchenko AY, Kuranosov AY, et al. A Complex, Multidisciplinary Approach to Prevention of Gastro-Duodenal Bleeding in Therapeutic Patients of a General Hospital. *International journal of biomedicine*. 2017;7(3):204-7. doi: [10.21103/article7\(3\)_oa8](https://doi.org/10.21103/article7(3)_oa8)
131. Burgard M, Kotilea K, Mekhael J, De Prez C, Vanderpas J, Cadranel S, et al. Evolution of *Helicobacter pylori* associated with gastroduodenal ulcers or erosions in children over the past 23 years: Decline or steady state? *Helicobacter* [Internet]. 2019[cited 2019 Apr 28];e12629. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/hel.12629> doi: [10.1111/hel.12629](https://doi.org/10.1111/hel.12629)
132. Cardile S, Martinelli M, Barabino A, Gandullia P, Oliva S, Di Nardo G, et al. Italian survey on non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal bleeding in children. *World J Gastroenterol*. 2016;22(5):1877-83. doi: [10.3748/wjg.v22.i5.1877](https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i5.1877)
133. Chakraborty S, Ain R. Nitric-oxide synthase trafficking inducer is a pleiotropic regulator of endothelial cell function and signaling. *J Biol Chem*. 2017;292(16):6600-20. doi: [10.1074/jbc.M116.742627](https://doi.org/10.1074/jbc.M116.742627)
134. Chakravarty K, Gaur S. Role of Probiotics in Prophylaxis of *Helicobacter pylori* Infection. *Curr Pharm Biotechnol*. 2019;20(2):137-45. doi: [10.2174/1389201020666190227203107](https://doi.org/10.2174/1389201020666190227203107)
135. Chen X, Xia C, Li Q, Jin L, Zheng L, Wu Z. Comparisons Between Bacterial Communities in Mucosa in Patients With Gastric Antrum Ulcer and a Duodenal Ulcer. *Front Cell Infect Microbiol* [Internrt]. 2018[cited Apr 30];8:126. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5952031/> doi: [10.3389/fcimb.2018.00126](https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00126)
136. Cheung KS, Leung WK. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: Risk, prevention and management. *World J Gastroenterol*. 2017;23(11):1954-63. doi: [10.3748/wjg.v23.i11.1954](https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i11.1954)
137. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(2):212-39. doi: [10.1038/ajg.2016.563](https://doi.org/10.1038/ajg.2016.563)

138. Chung KT, Shelat VG. Perforated peptic ulcer - an update. *World J Gastrointest Surg.* 2017;9(1):1-12. doi: [10.4240/wjgs.v9.i1.1](https://doi.org/10.4240/wjgs.v9.i1.1)
139. Chornenka ZA, Yasinska ET, Grytsiuk MI. Effect of prolonged and intermittent treatment on the clinical course of peptic ulcer. *Wiad Lek.* 2018;71(1 pt 2):128-34.
140. Cui J, Cui H, Yang M, Du S, Li J, Li Y, et al. Tongue coating microbiome as a potential biomarker for gastritis including precancerous cascade. *Protein Cell.* 2019;10(7):496-509. doi: [10.1007/s13238-018-0596-6](https://doi.org/10.1007/s13238-018-0596-6)
141. da Silva EAW, da Silva NMJW, Rodrigues RR, Adad SJ, de Lima Pereira SA, Ribeiro BM, et al. Arginase-1 and Treg Profile Appear to Modulate Inflammatory Process in Patients with Chronic Gastritis: IL-33 May Be the Alarm Cytokine in H. pylori-Positive Patients. *Mediators Inflamm [Internrt].* 2019[cited May 26];2019:2536781. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6610761/pdf/MI2019-2536781.pdf> doi: [10.1155/2019/2536781](https://doi.org/10.1155/2019/2536781)
142. Davenport AP, Hyndman KA, Dhaun N, Southan C, Kohan DE, Pollock JS, et al. Endothelin. *Pharmacol Rev.* 2016;68(2):357-418. doi: [10.1124/pr.115.011833](https://doi.org/10.1124/pr.115.011833)
143. de Jesus Souza M, de Moraes JA, Da Silva VN, Helal-Neto E, Uberti AF3, Scopel-Guerra A, et al. Helicobacter pylori urease induces pro-inflammatory effects and differentiation of human endothelial cells: Cellular and molecular mechanism. *Helicobacter [Internrt].* 2019[cited May 26];24(3):e12573. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/hel.12573> doi: [10.1111/hel.12573](https://doi.org/10.1111/hel.12573)
144. De Witte C, Schulz C, Smet A, Malfertheiner P, Haesebrouck F. Other Helicobacters and gastric microbiota. *Helicobacter.* 2016;21(1):62-8. doi: [10.1111/hel.12343](https://doi.org/10.1111/hel.12343)
145. Estevam RB, Wood da Silva NMJ, Wood da Silva, Fonseca FM, Oliveira AG, Nogueira, et al. Modulation of galectin-3 and galectin 9 in gastric mucosa of patients with chronic gastritis and positive Helicobacter pylori infection. *Pathol Res Pract.* 2017;213(10):1276-81. doi: [10.1016/j.prp.2017.08.005](https://doi.org/10.1016/j.prp.2017.08.005)

146. Fallone CA, Moss SF, Malfertheiner P. Reconciliation of Recent *Helicobacter pylori* Treatment Guidelines in a Time of Increasing Resistance to Antibiotics. *Gastroenterology*. 2019;157(1):44-53. doi: [10.1053/j.gastro.2019.04.011](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.04.011)
147. Fändriks L, von Bothmer C, Johansson B, Holm M, Bölin I, Pettersson A. Water extract of *Helicobacter pylori* inhibits duodenal mucosal alkaline secretion in anesthetized rats. *Gastroenterology*. 1997;113(5):1570-5. doi: [10.1053/gast.1997.v113.pm9352859](https://doi.org/10.1053/gast.1997.v113.pm9352859)
148. Fazeli Z, Alebouyeh M, Tavirani MR, Yadegar A, Farzi N, Zali MR. Functional Cytotoxin Associated Gene A in *Helicobacter pylori* Strains and Its Association with Integrity of Cag-pathogenicity Island and Histopathological Changes of Gastric Tissue. *Arch Clin Infect Dis* [Internet]. 2017[cited 2019 May 13];12(3):e62955. Available from: <https://neoscriber.org/cdn/serve/31449/8b3df0fbca189eed28283a336ab44a86766c967b/archcid-12-03-62955.pdf> doi: [10.5812/archcid.62955](https://doi.org/10.5812/archcid.62955)
149. Forgerini M, Mieli S, Mastroianni PC. Safety assessment of omeprazole use: a review. *Sao Paulo Med J*. 2018;136(6):557-70. doi: [10.1590/1516-3180.2018.0019220318](https://doi.org/10.1590/1516-3180.2018.0019220318)
150. Galkina SI, Golenkina EA, Viryasova GM, Romanova YM, Sud'ina GF. Nitric Oxide in Life and Death of Neutrophils. *Curr Med Chem*. 2019;26(31):5764-80. doi: [10.2174/0929867326666181213093152](https://doi.org/10.2174/0929867326666181213093152)
151. Garcia V, Sessa WC. Endothelial NOS: perspective and recent developments. *Br J Pharmacol*. 2019;176(2):189-96. doi: [10.1111/bph.14522](https://doi.org/10.1111/bph.14522)
152. Ghasemi A, Jeddi S. Anti-obesity and anti-diabetic effects of nitrate and nitrite. *Nitric Oxide*. 2017;70:9-24. doi: [10.1016/j.niox.2017.08.003](https://doi.org/10.1016/j.niox.2017.08.003)
153. Ghasemi A, Mohammad N, Mautner J, Karsabet MT, Ardjmand A, Moniri R. Immunization with recombinant FliD confers protection against *Helicobacter pylori* infection in mice. *Mol Immunol*. 2018;94:176-82. doi: [10.1016/j.molimm.2018.01.001](https://doi.org/10.1016/j.molimm.2018.01.001)
154. Gobert AP, Wilson KT. Human and *Helicobacter pylori* interactions determine the outcome of gastric diseases. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2017;400:27-52. doi: [10.1007/978-3-319-50520-6_2](https://doi.org/10.1007/978-3-319-50520-6_2)

155. Gottlieb Y, Elhasid R, Berger-Achituv S, Brazowski E, Yerushalmy-Feler A, Cohen S. Neutrophil extracellular traps in pediatric inflammatory bowel disease. *Pathol Int.* 2018;68(9):517-23. doi: [10.1111/pin.12715](https://doi.org/10.1111/pin.12715)
156. Gould NJ, Davidson KL, Nwokolo CU, Arasaradnam RP. A systematic review of the role of DNA methylation on inflammatory genes in ulcerative colitis. *Epigenomics.* 2016;8(5):667-84. doi: [10.2217/epi-2016-0006](https://doi.org/10.2217/epi-2016-0006)
157. Gremse D, Gold BD, Pilmer B, Hunt B, Korczowski B, Perez MC. Dual Delayed-Release Dexlansoprazole for Healing and Maintenance of Healed Erosive Esophagitis: A Safety Study in Adolescents. *Dig Dis Sci.* 2019;64(2):493-502. doi: [10.1007/s10620-018-5325-8](https://doi.org/10.1007/s10620-018-5325-8)
158. Guo C, Liu F, Zhu L, Wu F, Cui G, Xiong Y, et al. Analysis of culturable microbiota present in the stomach of children with gastric symptoms. *Braz J Microbiol.* 2019;50(1):107-15. doi: [10.1007/s42770-018-0030-5](https://doi.org/10.1007/s42770-018-0030-5)
159. Han T, Tang Y, Li J, Xue B, Gong L, Li J, et al. Nitric oxide donor protects against acetic acid-induced gastric ulcer in rats via S-nitrosylation of TRPV1 on vagus nerve. *Sci Rep [Internet].* 2017[cited 2020 Dec 10];7(1):2063. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-02275-1> doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02275-1>
160. Hardbower DM, Asim M, Murray-Stewart T, Casero RA Jr, Verriere T, Lewis ND, et al. Arginase 2 deletion leads to enhanced M1 macrophage activation and upregulated polyamine metabolism in response to *Helicobacter pylori* infection. *Amino Acids.* 2016;48(10):2375-88. doi: [10.1007/s00726-016-2231-2](https://doi.org/10.1007/s00726-016-2231-2)
161. Havens JM, Castillo-Angeles M, Nitzschke SL, Salim A. Disparities in peptic ulcer disease: A nationwide study. *Am J Surg.* 2018;216(6):1127-8. doi: [10.1016/j.amjsurg.2018.08.025](https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2018.08.025)
162. He Y, Wong IC, Li X, Anand S, Leung WK, Siu CW, et al. The association between non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and gastrointestinal bleeding: a meta-analysis of observational studies. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82(1):285-300. doi: [10.1111/bcp.12911](https://doi.org/10.1111/bcp.12911)

163. Houde M, Desbiens L, D'Orléans-Juste P. Endothelin-1: Biosynthesis, Signaling and Vasoreactivity. *Adv Pharmacol.* 2016;77:143-75. doi: [10.1016/bs.apha.2016.05.002](https://doi.org/10.1016/bs.apha.2016.05.002)
164. Howell KJ, Kraiczy J, Nayak KM, Gasparetto M, Ross A, Lee C, et al. DNA Methylation and Transcription Patterns in Intestinal Epithelial Cells From Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Diseases Differentiate Disease Subtypes and Associate With Outcome. *Gastroenterology.* 2018;154(3):585-98. doi: [10.1053/j.gastro.2017.10.007](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.10.007)
165. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, van Tilburg M. Functional Disorders: Children and Adolescents. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1456-68. doi: [10.1053/j.gastro.2016.02.015](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.015)
166. Huston JM, Kreiner L, Ho VP, Sanders JM, Duane TM. Role of Empiric Anti-Fungal Therapy in the Treatment of Perforated Peptic Ulcer Disease: Review of the Evidence and Future Directions. *Surg Infect (Larchmt)* [Internet]. 2019[cited 2019 Apr 15]. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/sur.2019.062> doi: [10.1089/sur.2019.062](https://doi.org/10.1089/sur.2019.062)
167. Jang JY. Recent Developments in the Endoscopic Treatment of Patients with Peptic Ulcer Bleeding. *Clin Endosc.* 2016;49(5):417-20. doi: [10.5946/ce.2016.135](https://doi.org/10.5946/ce.2016.135)
168. Javed S, Skoog EC, Solnick JV. Impact of Helicobacter pylori Virulence Factors on the Host Immune Response and Gastric Pathology. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2019;421:21-52. doi: [10.1007/978-3-030-15138-6_2](https://doi.org/10.1007/978-3-030-15138-6_2)
169. Jones NL, Koletzko S, Goodman K, Bontems P, Cadranel S, Casswall T, et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of Helicobacter pylori in Children and Adolescents (Update 2016). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(6):991-1003. doi: [10.1097/MPG.0000000000001594](https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001594)
170. Iannone A, Giorgio F, Russo F, Riezzo G, Girardi B, Pricci M, et al. New fecal test for non-invasive Helicobacter pylori detection: A diagnostic accuracy study. *World J Gastroenterol.* 2018;24(27):3021-9. doi: [10.3748/wjg.v24.i27.3021](https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i27.3021)
171. Kabaria S, Patel KG, Ahlawat S. A Rare Complication of Peptic Ulcer Disease. *Gastroenterology.* 2019;157(4):936-7. doi: [10.1053/j.gastro.2019.05.048](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.05.048)

172. Kafshdooz T, Akbarzadeh A, Majdi Seghinsara A, Pourhassan M, Nasrabadi HT, Milani M. Role of Probiotics in Managing of Helicobacter Pylori Infection: A Review. *Drug Res (Stuttg)*. 2017;67(2):88-93. doi: [10.1055/s-0042-116441](https://doi.org/10.1055/s-0042-116441)
173. Kalach N, Bontems P, Raymond J. Helicobacter pylori infection in children. *Helicobacter* [Internet]. 2017[cited 2019 May 17];22(Suppl 1):e12414. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/hel.12414> doi: [10.1111/hel.12414](https://doi.org/10.1111/hel.12414)
174. Kasiri KA, Khoshdel A, Karimi A, Sedehi M, Kasiri N. Comparison of amoxicillin and metronidazole effect on three-drug regimen for the treatment of Helicobacter pylori infection in children. *J Adv Pharm Technol Res*. 2017;8(2):63-6. doi: [10.4103/japtr.JAPTR_162_16](https://doi.org/10.4103/japtr.JAPTR_162_16)
175. Kassem E, Naamna M, Mawassy K, Beer-Davidson G, Muhsen K. Helicobacter pylori infection, serum pepsinogens, and pediatric abdominal pain: a pilot study. *Eur J Pediatr*. 2017;176(8):1099-1105. doi: [10.1007/s00431-017-2955-3](https://doi.org/10.1007/s00431-017-2955-3)
176. Kaur A, Pathak DP, Sharma V, Narasimhan B, Sharma P, Mathur R, et al. Synthesis, biological evaluation and docking study of N-(2-(3,4,5-trimethoxybenzyl)benzoxazole-5-yl) benzamide derivatives as selective COX-2 inhibitor and anti-inflammatory agents. *Bioorg Chem*. 2018;81:191-202. doi: [10.1016/j.bioorg.2018.07.007](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.07.007)
177. Khukhlina OS, Drozd VYu, Antoniv AA, Kopchuk TH, Kotsiubiichuk ZIa. Pathogenetic role of nitrogen monoxide efficiency of pharmacotherapy in patients with gastroesophageal reflux disease and stable angina of tension. *Wiad Lek*. 2019;72(5 Cz 1):753-6.
178. Kienesberger S, Cox LM, Livanos A, Zhang XS, Chung J, Perez-Perez GI, et al. Gastric Helicobacter pylori Infection Affects Local and Distant Microbial Populations and Host Responses. *Cell Rep*. 2016;14(6):1395-407. doi: [10.1016/j.celrep.2016.01.017](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.01.017)
179. Kiss S, Zsikla V, Frank A, Willi N, Cathomas G. Helicobacter-negative gastritis: polymerase chain reaction for Helicobacter DNA is a valuable tool to elucidate the diagnosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(8):924-32. doi: [10.1111/apt.13564](https://doi.org/10.1111/apt.13564)

180. Komori H, Ueyama H, Nagahara A, Akazawa Y, Takeda T, Matsumoto K, et al. A prospective randomized trial of a potassium competitive acid blocker vs proton pump inhibitors on the effect of ulcer healing after endoscopic submucosal dissection of gastric neoplasia. *J Int Med Res.* 2019;47(4):1441-52. doi: [10.1177/0300060519828514](https://doi.org/10.1177/0300060519828514)
181. Koppen IJ, Nurko S, Saps M, Di Lorenzo C, Benninga MA. The pediatric Rome IV criteria: what's new? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;11(3):193-201. doi: [10.1080/17474124.2017.1282820](https://doi.org/10.1080/17474124.2017.1282820)
182. Kotilea K, Kalach N, Homan M, Bontems P. Helicobacter pylori Infection in Pediatric Patients: Update on Diagnosis and Eradication Strategies. *Paediatr Drugs.* 2018;20(4):337-51. doi: [10.1007/s40272-018-0296-y](https://doi.org/10.1007/s40272-018-0296-y)
183. Kotilea K, Mekhael J, Salame A, Mahler T, Miendje-Deyi VY, Cadranel S, et al. Eradication rate of Helicobacter Pylori infection is directly influenced by adherence to therapy in children. *Helicobacter* [Internet]. 2017[cited 2019 Jun 23];22(4):12383. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/hel.12383> doi: [10.1111/hel.12383](https://doi.org/10.1111/hel.12383)
184. Krag M, Marker S, Perner A, Wetterslev J, Wise MP, Schefold JC, et al. Pantoprazole in Patients at Risk for Gastrointestinal Bleeding in the ICU. *N Engl J Med.* 2018;379(23):2199-208. doi: [10.1056/NEJMoa1714919](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714919)
185. Kronsteiner B, Bassaganya-Riera J, Philipson C, Viladomiu M, Carbo A, Abedi V, et al. Systems-wide analyses of mucosal immune responses to Helicobacter pylori at the interface between pathogenicity and symbiosis. *Gut Microbes.* 2016;7(1):3-21. doi: [10.1080/19490976.2015.1116673](https://doi.org/10.1080/19490976.2015.1116673)
186. Kumar S, Gupta E, Kaushik S, Jyoti A. Neutrophil Extracellular Traps: Formation and Involvement in Disease Progression. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2018;17(3):208-20.
187. Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. *Lancet.* 2017;390(10094):613-624. doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)32404-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32404-7)
188. Lanas-Gimeno A, Lanas A. Risk of gastrointestinal bleeding during anticoagulant treatment. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16(6):673-85. doi: [10.1080/14740338.2017.1325870](https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1325870)

189. Lee EJ, Lee YJ, Park JH. Usefulness of Ultrasonography in the Diagnosis of Peptic Ulcer Disease in Children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2019;22(1):57-62. doi: [10.5223/pghn.2019.22.1.57](https://doi.org/10.5223/pghn.2019.22.1.57)
190. Leja M, Grinberga-Derica I, Bilgilier C, Steininger C. Review: Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* [Internet]. 2019[cited 2020 Oct 18];24(Suppl 1):e12635. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/hel.12635> doi: [10.1111/hel.12635](https://doi.org/10.1111/hel.12635)
191. Li L, Zhou X, Xiao S, Ye F, Zhang G. The Effect of *Helicobacter pylori* Eradication on the Gastrointestinal Microbiota in Patients with Duodenal Ulcer. *J Gastrointest Liver Dis*. 2016;25(2):139-46. doi: [10.15403/jgld.2014.1121.252.hpe](https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.252.hpe)
192. Li N, Yang J, Zhang J, Liang C, Wang Y, Chen B, et al. Correlation of Gut Microbiome Between ASD Children and Mothers and Potential Biomarkers for Risk Assessment. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2019;17(1):26-38. doi: [10.1016/j.gpb.2019.01.002](https://doi.org/10.1016/j.gpb.2019.01.002)
193. Liang M, Liwen Z, Juan D, Yun Z, Yanbo D, Jianping C. A rare case report of fungal esophagitis combined with giant gastric ulcer in an immunocompetent patient. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2019[cited 2019 Jan 23];98(3):e14158. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00005792-201901180-00071> doi: [10.1097/MD.00000000000014158](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014158)
194. Liu JZ, Xue Y, Zhou LY. Detection of gastritis-associated pathogens by culturing of gastric juice and mucosa. *Int J Clin Exp Pathol*. 2018;11(4):2214-20.
195. Llorca L, Pérez-Pérez G, Urruzuno P, Martínez MJ, Iizumi T, Gao Z, et al. Characterization of the Gastric Microbiota in a Pediatric Population According to *Helicobacter pylori* Status. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(2):173-8. doi: [10.1097/INF.0000000000001383](https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001383)
196. Lloyd BR, Leiman DA. An Updated Approach to Evaluation and Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *South Med J*. 2019;112(7):392-8. doi: [10.14423/SMJ.0000000000000997](https://doi.org/10.14423/SMJ.0000000000000997)

197. Long X, Zhao X, Wang W, Zhang Y, Wang H, Liu X, et al. Protective effect of silkworm pupa oil on hydrochloric acid/ethanol-induced gastric ulcers. *J Sci Food Agric*. 2019;99(6):2974-86. doi: [10.1002/jsfa.9511](https://doi.org/10.1002/jsfa.9511)
198. Lopetuso LR, Napoli M, Rizzatti G, Scaldaferri F, Franceschi F, Gasbarrini A. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;12(9):899-906. doi: [10.1080/17474124.2018.1503946](https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1503946)
199. Lukáš M. Therapy for peptic ulcer disease. *Vnitr Lek*. 2018;64(6):595-9.
200. Lupu VV, Burlea M, Nistor N, Streanga V, Starcea MI, Paduraru G, et al. Correlation between esophageal pH-metry and esophagitis in gastroesophageal reflux disease in children. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2018[cited 2019 May 7];97(37):e12042. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6156075/> doi: [10.1097/MD.00000000000012042](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012042)
201. Magierowski M, Magierowska K, Kwiecien S, Brzozowski T. Gaseous Mediators Nitric Oxide and Hydrogen Sulfide in the Mechanism of Gastrointestinal Integrity, Protection and Ulcer Healing. *Molecules*. 2015;20(5):9099-123. doi: [10.3390/molecules20059099](https://doi.org/10.3390/molecules20059099)
202. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of Helicobacter pylori infection — the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6-30. doi: [10.1136/gutjnl-2016-312288](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312288)
203. Mărginean MO, Meliț LE, Mocanu S, Săsăran V. Ibuprofen, a Potential Cause of Acute Hemorrhagic Gastritis in Children - A Case Report. *J Crit Care Med (Targu Mures)* [Internet]. 2018[cited 2019 Aug 19];4(4):143-6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6296277/> doi: [10.2478/jccm-2018-0022](https://doi.org/10.2478/jccm-2018-0022)
204. McNicholl AG, O'Morain CA, Megraud F, Gisbert JP. Protocol of the European Registry on the management of Helicobacter pylori infection (Hp-EuReg). *Helicobacter* [Internet]. 2019[cited 2019 Aug 21];24(5):e12630. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/hel.12630> doi: [10.1111/hel.12630](https://doi.org/10.1111/hel.12630)

205. Meira ATDS, Tanajura D, Viana IDS. Clinical and endoscopic evaluation in patients with gastroesophageal symptoms. *Arq Gastroenterol*. 2019;56(1):51-4. doi: [10.1590/S0004-2803.201900000-16](https://doi.org/10.1590/S0004-2803.201900000-16)
206. Meza CA, La Favor JD, Kim DH, Hickner RC. Endothelial Dysfunction: Is There a Hyperglycemia-Induced Imbalance of NOX and NOS? *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019[cited 2020 Jan 30];20(15):3775. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6696313/pdf/ijms-20-03775.pdf> doi: [10.3390/ijms20153775](https://doi.org/10.3390/ijms20153775)
207. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, Connolly SJ, Dyal L, Shestakovska O, et al. Pantoprazole to Prevent Gastroduodenal Events in Patients Receiving Rivaroxaban and/or Aspirin in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2019;157(2):403-12. doi: [10.1053/j.gastro.2019.04.041](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.04.041)
208. Mohammad S, Chandio B, Shaikh A, Soomro AA, Rizwan A. Endoscopic Findings in Patients Presenting with Upper Gastrointestinal Bleeding. *Cureus* [Internet]. 2019[cited 2019 Apr 28];11(3):e4280. Available from: <https://www.cureus.com/articles/18571-endoscopic-findings-in-patients-presenting-with-upper-gastrointestinal-bleeding> doi: [10.7759/cureus.4280](https://doi.org/10.7759/cureus.4280)
209. Mönkemüller K, Soehendra N. Endoscopic treatments for gastrointestinal bleeding: a story of cleverness and success. *Endoscopy*. 2019;51(1):5-6. doi: [10.1055/a-0790-8509](https://doi.org/10.1055/a-0790-8509)
210. Morhardt TL, Winter HS. Measurement of Microvascular Function in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;68(5):608-9. doi: [10.1097/MPG.0000000000002299](https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002299)
211. Munoz Abraham AS, Osei H, Martino A, Kazmi S, Saxena S, Fitzpatrick CM, et al. Analysis of the Kid's Inpatient Database and Report of Two Cases Treated by Laparoscopic Omental Patch Repair. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2019;29(2):248-55. doi: [10.1089/lap.2018.0186](https://doi.org/10.1089/lap.2018.0186)
212. Nath P, Maitra S. Physiological relevance of nitric oxide in ovarian functions: An overview. *Gen Comp Endocrinol*. 2019;279:35-44. doi: [10.1016/j.ygcn.2018.09.008](https://doi.org/10.1016/j.ygcn.2018.09.008)

213. Nejadi S, Karkhah A, Darvish H, Validi M, Ebrahimpour S, Nouri HR, et al. Influence of *Helicobacter pylori* virulence factors CagA and VacA on pathogenesis of gastrointestinal disorders. *Microb Pathog.* 2018;117:43-8. doi: [10.1016/j.micpath.2018.02.016](https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.02.016)
214. Olivera-Severo D, Uberti AF, Marques MS, Pinto MT, Gomez-Lazaro M, Figueiredo C, et al. A New Role for *Helicobacter pylori* Urease: Contributions to Angiogenesis. *Front Microbiol* [Internet]. 2017[cited 2019 Jul 22];8:1883. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5623709/pdf/fmicb-08-01883.pdf> doi: [10.3389/fmicb.2017.01883](https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01883)
215. Omori J, Fujimori S, Kosugi Y, Yukiko K, Takagi S, Nishimoto T, et al. Pilot Study Indicates *Helicobacter pylori* Infection May Induce Small Intestinal Mucosal Injury. *Digestion.* 2019;99(1):66-71. doi: [10.1159/000494415](https://doi.org/10.1159/000494415)
216. Ortiz-Princz D, Daoud G, Salgado-Sabel A, Cavazza ME. *Helicobacter pylori* infection in children: should it be carefully assessed? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(9):1798-813.
217. Pantea M, Negovan A, Voidăzan S, Macarie M, Mocan S, Bătagă S. Statins and gastroduodenal endoscopic lesions: A case-control study. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2018[cited 2019 Apr 12];97(50):e13579. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6319985/> doi: [10.1097/MD.00000000000013579](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013579)
218. Pachathundikandi SK, Blaser N, Backert S. Mechanisms of Inflammasome Signaling, microRNA Induction and Resolution of Inflammation by *Helicobacter pylori*. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2019;421:267-302. doi: [10,1007 / 978-3-030-15138-6_11](https://doi.org/10.1007/978-3-030-15138-6_11)
219. Pohl D, Keller PM, Bordier V, Wagner K. Review of current diagnostic methods and advances in *Helicobacter pylori* diagnostics in the era of next generation sequencing. *World J Gastroenterol.* 2019;25(32):4629-60. doi: [10.3748/wjg.v25.i32.4629](https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i32.4629)
220. Quintana-Hayashi MP, Rocha R, Padra M, Thorell A, Jin C, Karlsson NG, et al. BabA-mediated adherence of pediatric ulcerogenic *H. pylori* strains to gastric mucins

- at neutral and acidic pH. *Virulence*. 2018;9(1):1699-717. doi: [10.1080/21505594.2018.1532243](https://doi.org/10.1080/21505594.2018.1532243)
221. Rafailidis V, Partovi S, Dikkes A, Nakamoto DA, N, Staub D. Evolving clinical applications of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in the abdominal aorta. *Cardiovasc Diagn Ther* [Internet]. 2018[cited 2020 Dec 24];8(Suppl 1):S118-30. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5949595/pdf/cdt-08-S1-S118.pdf> doi: [10.21037/cdt.2017.09.09](https://doi.org/10.21037/cdt.2017.09.09)
222. Rana R, Wang SL, Li J, Wang YX, Rao QW, Yang CQ. Helicobacter pylori infection: a recent approach to diagnosis and management. *J Biomed*. 2017; 2(1):45–56. doi:[10.7150/jbm.17612](https://doi.org/10.7150/jbm.17612)
223. Rau W, Hohaus C, Jessen E. A Differential Approach to Form and Site of Peptic Ulcer. *Sci Rep* [Internet]. 2019[cited 2019 Aug 19];9(1):8683. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6582142/pdf/41598_2019_Article_44893.pdf doi: [10.1038/s41598-019-44893-x](https://doi.org/10.1038/s41598-019-44893-x)
224. Reusens H, Dassonville M, Steyaert H. Laparoscopic Repair for Perforated Peptic Ulcer in Children. *Eur J Pediatr Surg*. 2017;27(3):251-4. doi: [10.1055/s-0036-1586201](https://doi.org/10.1055/s-0036-1586201)
225. Rocha BS, Lundberg JO, Radi R, Laranjinha J. Role of nitrite, urate and pepsin in the gastroprotective effects of saliva. *Redox Biol*. 2016;8:407-14. doi: [10.1016/j.redox.2016.04.002](https://doi.org/10.1016/j.redox.2016.04.002)
226. Sabbagh P, Mohammadnia-Afrouzi M, Javanian M, Babazadeh A, Koppolu V, Vasigala VR, et al. Diagnostic methods for Helicobacter pylori infection: ideals, options, and limitations. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(1):55-66. doi: [10.1007/s10096-018-3414-4](https://doi.org/10.1007/s10096-018-3414-4)
227. Sabbagh P, Javanian M, Koppolu V, Vasigala VR, Ebrahimpour S. Helicobacter pylori infection in children: an overview of diagnostic methods. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(6):1035-45. doi: [10.1007/s10096-019-03502-5](https://doi.org/10.1007/s10096-019-03502-5)
228. Saberi S, Schmidt A, Eybpoosh S, Esmaili M, Talebkhan Y, Mohajerani N, et al. Helicobacter pylori Strains from Duodenal Ulcer Patients Exhibit Mixed babA/B

- Genotypes with Low Levels of BabA Adhesin and Lewis b Binding. *Dig Dis Sci*. 2016;61(10):2868-77. doi: [10.1007/s10620-016-4217-z](https://doi.org/10.1007/s10620-016-4217-z)
229. Sakata Y, Yasudo H, Uchida M, Saito M, Azuma Y, Hasegawa S. Diagnostic Utility of Ultrasonography for Duodenal Ulcers in Pediatric Cases in Japan. *Front Pediatr* [Internet]. 2019[cited 2020 Dec 13];7:547. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6984193/pdf/fped-07-00547.pdf> doi: [10.3389/fped.2019.00547](https://doi.org/10.3389/fped.2019.00547)
230. Salem NA, Wahba MA, Eisa WH, El-Shamarka M, Khalil W. Silver oxide nanoparticles alleviate indomethacin-induced gastric injury: a novel antiulcer agent. *Inflammopharmacology*. 2018;26(4):1025-35. doi: [10.1007/s10787-017-0424-2](https://doi.org/10.1007/s10787-017-0424-2)
231. Samiei Siboni F, Alimoradi Z, Atashi V, Khatooni M. Quality of Life in Different Chronic Diseases and Its Related Factors. *Int J Prev Med* [Internet]. 2019[cited 2019 Aug 24];10:65. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6547796/> doi: [10.4103/ijpvm.IJPVM_429_17](https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_429_17)
232. Sanders KM, Ward SM. Nitric oxide and its role as a non-adrenergic, non-cholinergic inhibitory neurotransmitter in the gastrointestinal tract. *Br J Pharmacol*. 2019;176(2):212-27. doi: [10.1111/bph.14459](https://doi.org/10.1111/bph.14459)
233. Saps M, Moreno-Gomez JE, Ramírez-Hernández CR, Rosen JM, Velasco-Benitez CA. A nationwide study on the prevalence of functional gastrointestinal disorders in school-children. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2017;74(6):407-12. doi: [10.1016/j.bmhmx.2017.05.005](https://doi.org/10.1016/j.bmhmx.2017.05.005)
234. Schulz C, Schütte K, Koch N, Vilchez-Vargas R, Wos-Oxley ML, Oxley APA, et al. The active bacterial assemblages of the upper GI tract in individuals with and without *Helicobacter* infection. *Gut*. 2018;67(2):216-25. doi: [10.1136/gutjnl-2016-312904](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312904)
235. Scopel-Guerra A, Olivera-Severo D, Staniscuaski F, Uberti AF, Callai-Silva N, Jaeger N, et al. The impact of *Helicobacter pylori* urease upon platelets and consequent contributions to inflammation. *Front Microbiol* [Internet]. 2017[cited 2019 Aug 11];8:2447. Available from:

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5733092/
10.3389/fmicb.2017.02447](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5733092/10.3389/fmicb.2017.02447)

doi:

236. Sellmann C, Degen C, Jin CJ, Nier A, Engstler AJ, Alkhatib DH, et al. Oral arginine supplementation protects female mice from the onset of non-alcoholic steatohepatitis. *Amino Acids*. 2017;49(7):1215-25. doi: [10.1007/s00726-017-2423-4](https://doi.org/10.1007/s00726-017-2423-4)
237. Semenenro SB, Karatieieva SU, Slobodian KV, Bakun OV, Yurkiv OI. Peculiarities of the influence nitrogen monoxide synthesis blockade on circadian organization of kidney acid-regulating function under conditions of pineal gland hyperfunction. *Wiad Lek*. 2018;71(9):1681-4.
238. Sgambato D, Miranda A, Romano L, Romano M. Gut microbiota and gastric disease. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2017;63(4):345-54. doi: [10.23736/S1121-421X.17.02380-7](https://doi.org/10.23736/S1121-421X.17.02380-7)
239. Sierra D, Wood M, Kolli S, Felipez LM. Pediatric Gastritis, Gastropathy, and Peptic Ulcer Disease. *Pediatr Rev*. 2018;39(11):542-9. doi: [10.1542/pir.2017-0234](https://doi.org/10.1542/pir.2017-0234)
240. Som S, Dutta Banik G, Maity A, Chaudhuri S, Pradhan M. Exhaled nitric oxide as a potential marker for detecting non-ulcer dyspepsia and peptic ulcer disease. *J Breath Res*. 2018;12(2):026005. doi: [10.1088/1752-7163/aa8efb](https://doi.org/10.1088/1752-7163/aa8efb)
241. Somensi LB, Costa P, Boeing T, Mariano LNB, Longo B, Magalhães CG, et al. Gastroprotective properties of Lupeol-derived ester: Pre-clinical evidences of Lupeol-stearate as a potent antiulcer agent. *Chem Biol Interact* [Internet]. 2020[cited 2020 Dec 28];321:108964. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009279719311809?via%3Dihub> doi: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2020.108964>
242. Sood MR, Matta SR. Approach to a Child with Functional Abdominal Pain. *Indian J Pediatr*. 2016;83(12-13):1452-8. doi: [10.1007/s12098-016-2111-5](https://doi.org/10.1007/s12098-016-2111-5)
243. Sovtsov SA. The role of in-hospital protocols in diagnosis and treatment of ulcerative gastroduodenal bleeding. *Khirurgiia (Mosk)*. 2018;(8):56-60. doi: [10.17116/hirurgia2018856](https://doi.org/10.17116/hirurgia2018856)

244. Syrjänen K. A panel of serum biomarkers (GastroPanel) in non-invasive diagnosis of atrophic gastritis. Systematic review and meta-analysis. *Anticancer Research*. 2016;36(10):5133-44. doi: [10.21873/anticancerres.11083](https://doi.org/10.21873/anticancerres.11083)
245. Syrjänen K, Eskelinen M, Peetsalu A, Sillakivi T, Sipponen P, Härkönen M, et al. GastroPanel® Biomarker Assay: The Most Comprehensive Test for *Helicobacter pylori* Infection and Its Clinical Sequelae. A Critical Review. *Anticancer Res*. 2019;39(3):1091-1104. doi: [10.21873/anticancerres.13218](https://doi.org/10.21873/anticancerres.13218)
246. Takeuchi K, Amagase K. Roles of Cyclooxygenase, Prostaglandin E-2 and EP Receptors in Mucosal Protection and Ulcer Healing in the Gastrointestinal Tract. *Current pharmaceutical design*. 2018;24(18):2002-11. doi: [10.2174/1381612824666180629111227](https://doi.org/10.2174/1381612824666180629111227)
247. Tanrikulu Y, Sen Tanrikulu C, Sabuncuoglu MZ, Kokturk F, Temi V, Bicakci E. Is the neutrophil-to-lymphocyte ratio a potential diagnostic marker for peptic ulcer perforation? A retrospective cohort study. *Am J Emerg Med*. 2016;34(3):403-6. doi: [10.1016/j.ajem.2015.11.009](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2015.11.009)
248. Taverne YJ, de Wijs-Meijler D, Te Lintel Hekkert M, Moon-Massat PF, Dubé GP, Duncker DJ, et al. Normalization of hemoglobin-based oxygen carrier-201 induced vasoconstriction: targeting nitric oxide and endothelin. *J Appl Physiol* (1985). 2017;122(5):1227-37. doi: [10.1152/jappphysiol.00677.2016](https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00677.2016)
249. Tejero J, Shiva S, Gladwin MT. Sources of vascular nitric oxide and reactive oxygen species and their regulation. *Physiol rev*. 2019;99(1):311-79. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00036.2017>
250. Titus A, Marappa-Ganeshan R. Physiology, Endothelin [Internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020[updated 2019 Dec 14; cited 2020 Jan 27]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551627/>
251. Tsikas D. Circulating and excretory nitrite and nitrate: their value as measures of nitric oxide synthesis, bioavailability and activity is inherently limited Nitric Oxide. 2015;45:1-3. doi: [10.1016/j.niox.2015.01.001](https://doi.org/10.1016/j.niox.2015.01.001)
252. Tziona P, Theodosios-Nobelos P, Rekka EA. Medicinal Chemistry Approaches of Controlling Gastrointestinal Side Effects of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs.

- Endogenous Protective Mechanisms and Drug Design. *Med Chem.* 2017;13(5):408-20. doi: [10.2174/1573406413666170209123433](https://doi.org/10.2174/1573406413666170209123433)
253. Viridis A, Masi S, Colucci R, Chiriaco M, Uliana M, Puxeddu I, et al. Microvascular Endothelial Dysfunction in Patients with Obesity. *Curr Hypertens Rep* [Internet]. 2019[cited 2020 Jan 27];21(4):32. Available from: <https://search.proquest.com/openview/a9bd452d045c280bdf8842e1ef857c7a/1?pq-origsite=gscholar&cbl=326347> doi: [10.1007/s11906-019-0930-2](https://doi.org/10.1007/s11906-019-0930-2)
254. Wallace JL. Nitric oxide in the gastrointestinal tract: opportunities for drug development. *Br J Pharmacol.* 2019;176(2):147-54. doi: [10.1111/bph.14527](https://doi.org/10.1111/bph.14527)
255. Winderman R, Rabinowitz SS, Vaidy K, Schwarz SM. Measurement of Microvascular Function in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;68(5):662-8. doi: [10.1097/MPG.0000000000002252](https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002252)
256. Wu HM, Wei J, Wang K, Qi Y, Wang FY. Mucus protectors: Promising therapeutic strategies for inflammatory bowel disease. *Med Hypotheses.* 2018;120:55-9. doi: [10.1016/j.mehy.2018.08.013](https://doi.org/10.1016/j.mehy.2018.08.013)
257. Yaguchi J, Yaguchi S. Evolution of nitric oxide regulation of gut function. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116(12):5607-12. doi: [10.1073/pnas.1816973116](https://doi.org/10.1073/pnas.1816973116)
258. Yamamoto K, Takahashi O, Arioka H, Kobayashi D. Evaluation of risk factors for perforated peptic ulcer. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2018[cited Aug 23];18(1):28. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5815199/pdf/12876_2018_Article_756.pdf doi: [10.1186/s12876-018-0756-4](https://doi.org/10.1186/s12876-018-0756-4)
259. Yan X, Kuang H, Zhu Z, Wang H, Yang J, Duan X, et al. Gastroduodenal perforation in the pediatric population: a retrospective analysis of 20 cases. *Pediatr Surg Int.* 2019;35(4):473-7. doi: [10.1007/s00383-018-4420-4](https://doi.org/10.1007/s00383-018-4420-4)
260. Yeo SH, Yang CH. Peptic Ulcer Disease Associated with Helicobacter pylori Infection. *Korean J Gastroenterol.* 2016;67(6):289-99. doi: [10.4166/kjg.2016.67.6.289](https://doi.org/10.4166/kjg.2016.67.6.289)
261. Yucel O. Interactions between Helicobacter pylori and gastroesophageal reflux disease. *Esophagus.* 2019;16(1):52-62. doi: [10.1007/s10388-018-0637-5](https://doi.org/10.1007/s10388-018-0637-5)

262. Zabala Torres B, Lucero Y, Lagomarcino AJ, Orellana-Manzano A, George S, Torres JP, et al. Prevalence and dynamics of *Helicobacter pylori* infection during childhood. *Helicobacter* [Internet]. 2017[cited Aug 23];22(5):e12399. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/hel.12399> doi: [10.1111/hel.12399](https://doi.org/10.1111/hel.12399)
263. Zagari RM, Rabitti S, Greenwood DC, Eusebi LH, Vestito A, Bazzoli F. Systematic review with meta-analysis: diagnostic performance of the combination of pepsinogen, gastrin-17 and anti-*Helicobacter pylori* antibodies serum assays for the diagnosis of atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(7):657-67. doi: [10.1111/apt.14248](https://doi.org/10.1111/apt.14248)
264. Zhou X, Zhang J, Feng G, Shen J, Kong D, Zhao Q. Nitric Oxide-Releasing Biomaterials for Biomedical Applications. *Curr Med Chem*. 2016;23(24):2579-2601. doi: [10.2174/0929867323666160729104647](https://doi.org/10.2174/0929867323666160729104647)

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Сорокман ТВ, Черней НЯ. Рівні оксиду азоту й ендотеліну-1 у крові при *Helicobacter pylori*-асоційованій виразковій хворобі в дітей. Здоров'я дитини. 2019;14(5):295-300. doi: [10.22141/2224-0551.14.5.2019.177404](https://doi.org/10.22141/2224-0551.14.5.2019.177404)
2. Сорокман ТВ, Черней НЯ. Показники регіонарного кровотоку в черевному стовбурі дітей, хворих на виразку дванадцятипалої кишки. Здоров'я дитини. 2020;15(7):9-13. doi: [10.22141/2224-0551.15.7.2020.219231](https://doi.org/10.22141/2224-0551.15.7.2020.219231)
3. Сорокман ТВ, Черней НЯ. Оцінка ефективності комплексного лікування виразки дванадцятипалої кишки в дітей. Клінічна та експериментальна патологія. 2020;19(4):68-74. doi: [10.24061/1727-4338.XIX.4.74.2020.10](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XIX.4.74.2020.10)
4. Сорокман ТВ, Молдован ПМ, Черней НЯ, Попелюк НО. Стан мікробіоценозу кишечника в дітей, хворих на хелікобактерасоційовану виразку дванадцятипалої кишки. Здоров'я дитини. 2021;19(2):27-32. doi: [10.22141/2224-0551.16.2.2021.229875](https://doi.org/10.22141/2224-0551.16.2.2021.229875)
5. Sorokman T, Chernei N, Sokolnyk S, Sokolnyk I, Popelyuk N, Shvygar L. Efficacy of eradication therapy in children with *H. Pylori*-associated diseases depending on levels of nitric oxide and vitamin D. Medical Science. 2020;24(104):1895-1903.
6. Sokolnyk SV, Sorokman TV, Bodnar GB, Moldovan PM, Loziuk IY, Vaskul NY. Marker profile of digestive system organs comorbid pathology in children. Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(11):272-8. doi: [10.12775/JEHS.2020.10.10.026](https://doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.10.026)
7. Sorokman T, Chernei N, Sokolnyk S, Sokolnyk I, Popelyuk N. The influence of *Helicobacter pylori* on the level of endotelin-1 and nitrogen oxide in the blood of children with the duodenal ulcer. Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(11):261-72. doi: [10.12775/JEHS.2020.10.11.026](https://doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.11.026)
8. Сорокман ТВ, Васкул НЯ. Особливості імунної відповіді на інфекцію *Helicobacter pylori* у дітей із хронічною гастродуоденальною патологією та лямбліозом. В: Хухліна ОС, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Особливості коморбідного перебігу захворювань та їх фармакотерапія в

клініці внутрішньої медицини; 2017 Жов 5-6; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2017, с. 113-4.

9. Сорокман ТВ, Васкул НЯ, Лозюк ІЯ. Особливості перебігу виразкової хвороби у дітей, ускладненої виразковою кровотечею. В: Матеріали Всеукр. наук.-метод. конф., присвяч. 25-річчю медичного інституту Сумського державного університету Перспективи розвитку медичної науки і освіти; 2017 Лис 16-17; Суми. Суми: СумДУ; 2017, с. 109-10.

10. Сорокман ТВ, Васкул НЯ. Коморбідність при захворюваннях травної системи у дітей. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків. Проблемні питання коморбідних станів у дітей та підлітків; 2017 Лис 16-17; Харків. Харків; 2017, с. 132.

11. Сорокман ТВ, Черней НЯ Вплив інфекції *Helicobacter pylori* на рівень монооксиду нітрогену в дітей, що хворіють на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки. В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 99-ї підсумкової наук. конф. професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2018 Лют 12, 14, 19; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2018, с. 232.

12. Черней НЯ. Рівень монооксиду нітрогену в дітей, які хворіють на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки, залежно від тривалості захворювання. В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 100-ї підсумкової наук. конф. професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (присвяченої 75-річчю БДМУ); 2019 Лют 11, 13, 18; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2019, с. 339.

13. Черней НЯ. Зміни рівня монооксиду нітрогену в плазмі крові у дітей, хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки, залежно від розміру виразкового дефекту. В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 101-ї підсумкової наук. конф. професорсько-викладацького персоналу Вищого

державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2020 Лют 10, 12, 17; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2020, с. 308.

14. Черней НЯ. Особливості больового синдрому в дітей, хворих на виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки. В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 102-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2021 Лют 08, 10, 15; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021, с. 304-5.

15. Черней НЯ. Показники ендотеліну-1 та NO в слині дітей, хворих на деструктивні захворювання верхній відділів шлунково-кишкового тракту. В: Матеріали LXI Міжнар. наук.-практ. інтернет-конференції Сучасні виклики науки XXI століття; 2021 Лют 15; Харків. Харків; 2021, с. 248-50.

16. Черней НЯ. Постпрандіальна реакція судин черевної порожнини в дітей із виразкою дванадцятипалої кишки. В: Матеріали Української наук.-практ. конф. лікарів-педіатрів з міжнар. участю Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією; 2021 Бер 17-18; Харків. Харків; 2021, с. 199-200.

17. Сорокман ТВ, Макарова ОВ, Васкул НЯ, винахідники; Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», патентовласник. Спосіб лікування виразкової хвороби дванадцятипалої кишки в дітей у післярадикаційному періоді. Патент України № 128207. 2018 Вер 10.

18. Сорокман ТВ, Черней НЯ, винахідники; Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», патентовласник. Спосіб лікування дуоденальної виразки в дітей в поєднанні з дуоденогастральним рефлюксом. Патент України № 143834. 2020 Сер 10.

19. Сорокман ТВ, Черней НЯ, винахідники; Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», патентовласник. Спосіб неінвазивної діагностики ендотеліальної дисфункції в дітей із дуоденальною виразкою. Патент України № 143833. 2020 Сер 10.

20. Сорокман ТВ, Сокольник СВ, Швигар ЛВ, Макарова ОВ, Васкул НЯ, Лозюк ІЯ. Генетичні основи виразкової хвороби. Чернівці: Медуніверситет; 2017. 214 с.

21. Сорокман ТВ, Сокольник СВ, Черней НЯ, Молдован ПМ. Поєднана патологія шлунково-кишкового тракту та щитоподібної залози у дітей. Чернівці: Медуніверситет; 2019. 215 с.

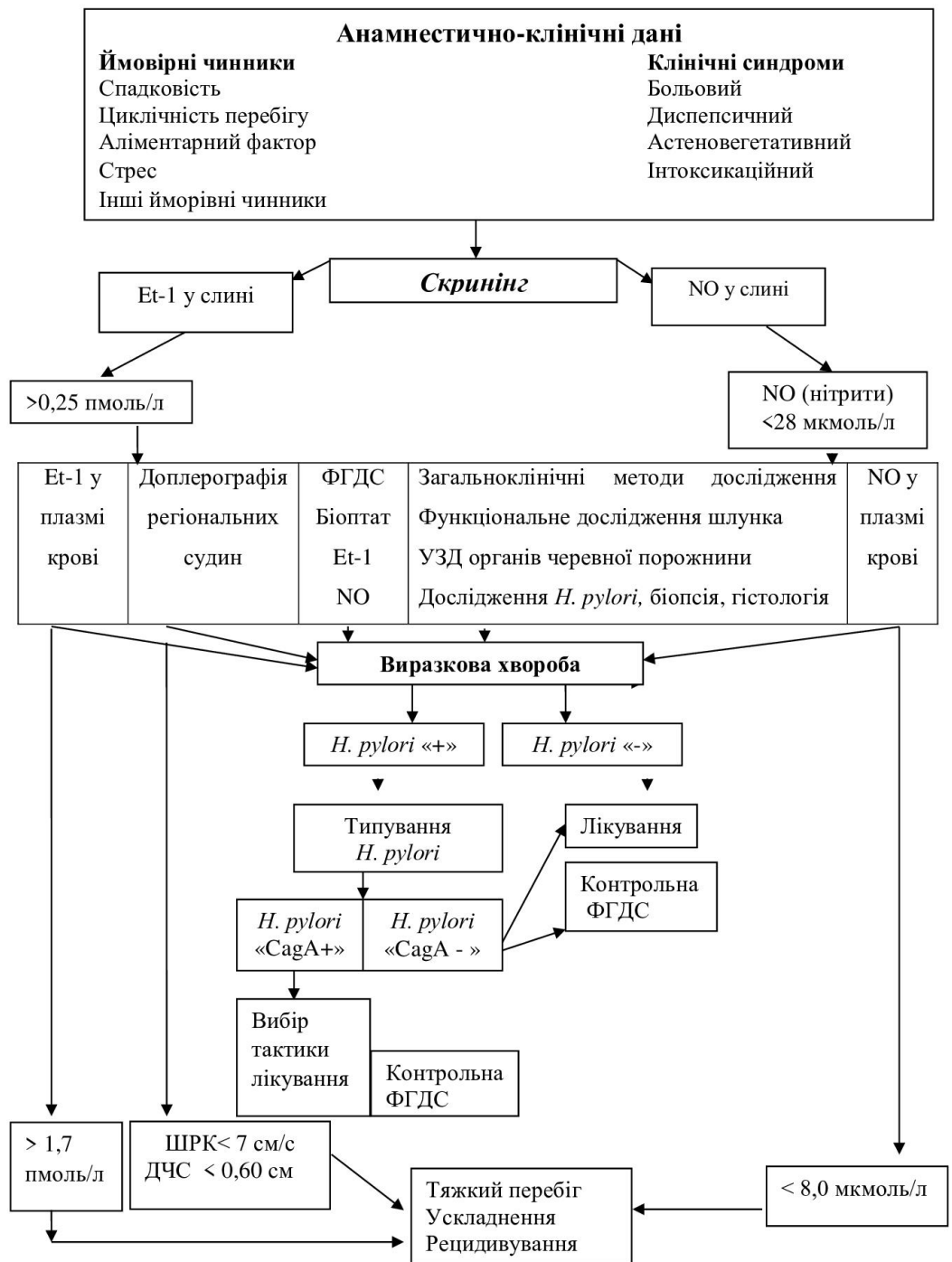


Рис. Диференційований діагностично-прогностичний алгоритм виразкової хвороби в дітей.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
головний лікар



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: «Спосіб лікування хронічного ерозивного гастродуоденіту в дітей».
2. Ким запропонована: аспірантом кафедри педіатрії та медичної генетики ВДНЗУ «БДМУ» Васкул Н.Я., професором кафедри Сорокман Т.В., м. Чернівці.
3. Джерело інформації: Сорокман Т.В., Васкул Н.Я. Спосіб лікування хронічного ерозивного гастродуоденіту в дітей. Патент на корисну модель № 128210 А 6131/07 (2006.1). Опубл. 10.09.2018, бюл. №17. Патентовласник БДМУ.

4. Де впроваджено: КНД Львівська дитяча клінічна лікарня 2019

1. Строки впровадження: 2019-2020 рр.
2. Загальна кількість спостережень: 45 дітей.
3. Результати й ефективність застосування методу:

Показники	За даними	
	розробників	організації, що впровадила
Середній термін нормалізації клінічного стану, дні	зменшився на 20%	зменшився на 25%

4. Зауваження та пропозиції: рекомендувати до подальшого впровадження у відповідні медичні заклади України.

Відповідальний за впровадження:
Аспірант кафедри Васкул Н.Я. *Васкул*

«25» XI 2020 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: «Спосіб лікування виразки дванадцятипалої кишки в дітей».
2. Ким запропонована: аспірантом кафедри педіатрії та медичної генетики ВДНЗУ «БДМУ» Васкул Н.Я., професором кафедри Сорокман Т.В., асистентом Лозюк І.Я. м.Чернівці.
3. Джерело інформації: Сорокман Т.В., Васкул Н.Я., Лозюк І.Я. Спосіб лікування виразки дванадцятипалої кишки в дітей. Патент на корисну модель №121382. А61К 31/00. Заявка u201702401, опубл. 11.12.2017, бюл. №23. Патентовласник БДМУ
4. Де впроваджено: КНП Мська дитяча клінічна лікарня з о/р
3. Строки впровадження: 2018-2020 рр.
4. Загальна кількість спостережень: 32 дітей.
5. Результати й ефективність застосування методу:

Показники	За даними	
	розробників	організації, що впровадила
Середній термін нормалізації клінічного стану, дні	зменшився на 20%	зменшився на 22%

6. Зауваження та пропозиції: рекомендувати до подальшого впровадження у відповідні медичні заклади України.

Відповідальний за впровадження:

Аспірант кафедри Васкул Н.Я. *Васкул*

«25» XI 2020 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: «Спосіб лікування виразкової хвороби дванадцятипалої кишки в дітей у післярадикаційному періоді».
2. Ким запропонована: Васкул Н.Я., Сорокман Т.В., м.Чернівці, кафедра педіатрії та медичної генетики, ВДНЗУ «БДМУ».
3. Джерело інформації: Патент на корисну модель №143834.G01N 33/48 (2006.01) A61P 1/04 (2006.01) 10.08.2020, Бюл.№ 15. Патентовласник БДМУ.
4. Де впроваджено: КНП Міська дитяча клінічна лікарня 2020
5. Строки впровадження: 2020 р.
6. Загальна кількість спостережень: 45 дітей.
7. Результати й ефективність застосування методу:

Показники	За даними	
	розробників	організації, що впровадила
Середній термін нормалізації клінічного стану, дні	зменшився на 20%	зменшився на 23%

1. Зауваження та пропозиції: рекомендувати до подальшого впровадження у відповідні медичні заклади України.

Відповідальний за впровадження:

Васкул Н.Я.

«25» 4 2020 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



09.09.2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: «Спосіб лікування хронічного ерозивного гастродуоденіту в дітей».
2. Ким запропонована: аспірантом кафедри педіатрії та медичної генетики ВДНЗУ «БДМУ» Васкул Н.Я., професором кафедри Сорокман Т.В., м. Чернівці.
3. Джерело інформації: Сорокман Т.В., Васкул Н.Я. Спосіб лікування хронічного ерозивного гастродуоденіту в дітей. Патент на корисну модель № 128210 А 6131/07 (2006.1). Опубл. 10.09.2018, бюл. №17. Патентовласник БДМУ.
4. Де впроваджено: ОКНТ «Чернівецька обласна клінічна лікарня»
5. Строки впровадження: 2019-2020 рр.
6. Загальна кількість спостережень: 45 дітей.
7. Результати й ефективність застосування методу:

Показники	За даними	
	розробників	організації, що впровадила
Середній термін нормалізації клінічного стану, дні	зменшився на 20%	зменшився на 25%

1. Зауваження та пропозиції: рекомендувати до подальшого впровадження у відповідні медичні заклади України.

Відповідальний за впровадження:
Аспірант Васкул Н.М.



09.09.2020 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



09.09.2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: «Спосіб лікування виразки дванадцятипалої кишки в дітей».
2. Ким запропонована: аспірантом кафедри педіатрії та медичної генетики ВДНЗУ «БДМУ» Васкул Н.Я., професором кафедри Сорокман Т.В., асистентом Лозюк І.Я. м.Чернівці.
3. Джерело інформації: Сорокман Т.В., Васкул Н.Я., Лозюк І.Я. Спосіб лікування виразки дванадцятипалої кишки в дітей. Патент на корисну модель №121382. А61К 31/00. Заявка u201702401, опубл. 11.12.2017, бюл. №23. Патентовласник БДМУ.
4. Де впроваджено: ОКНТ «Чернівецька обласна клінічна лікарня».
5. Строки впровадження: 2018-2020 рр.
6. Загальна кількість спостережень: 32 дітей.
7. Результати й ефективність застосування методу:

Показники	За даними	
	розробників	організації, що впровадила
Середній термін нормалізації клінічного стану, дні	зменшився на 20%	зменшився на 22%

3. Зауваження та пропозиції: рекомендувати до подальшого впровадження у відповідні медичні заклади України.

Відповідальний за впровадження:
Сорокман Т.В.

«09» 09 2020 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: «Спосіб лікування виразкової хвороби дванадцятипалої кишки в дітей у післярадикаційному періоді».
2. Ким запропонована: Васкул Н.Я., Сорокман Т.В., м.Чернівці, кафедра педіатрії та медичної генетики, ВДНЗУ «БДМУ».
3. Джерело інформації: Патент на корисну модель №143834.G01N 33/48 (2006.01) A61P 1/04 (2006.01) 10.08.2020, Бюл.№ 15.Патентовласник БДМУ.
4. Де впроваджено: ОК № 17 «Знайтисиротки обласного медичного центру»
5. Строки впровадження: 2020 р.
6. Загальна кількість спостережень: 45 дітей.
7. Результати й ефективність застосування методу:

Показники	За даними	
	розробників	організації, що впровадила
Середній термін нормалізації клінічного стану, дні	зменшився на 20%	зменшився на 23%

1. Зауваження та пропозиції: рекомендувати до подальшого впровадження у відповідні медичні заклади України.

Відповідальний за впровадження:

Сорокман Т.В.

«25» XI 2020 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

« 23 » XII 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: «СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ВИРАЗКИ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ В ДІТЕЙ».
2. Ким запропонована: м. Чернівці, Театральна пл., 2, кафедра педіатрії та медичної генетики» ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», доктором медичних наук, професором Сорокман Т.В.
3. Джерело інформації: Патент на корисну модель № 121382. «СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ВИРАЗКИ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ В ДІТЕЙ» /Сорокман Т.В., Васкул Н.Я., Лозюк І.Я. Опубл. 11.12.2017, Бюл. № 23
4. Строки впровадження: 2019 р.
5. Загальна кількість спостережень: 35 дітей.
6. Результати й ефективність застосування методу:

Показники	За даними	
	розробників	організації, що впровадила
Ендоскопічна ремісія	У 88,4%	У 87%

7. Зауваження та пропозиції: рекомендувати до подальшого впровадження у відповідні медичні заклади України.

8. Відповідальний за впровадження:

Асистент кафедри педіатрії та медичної генетики БДМУ
Васкул Н. Я.

Професор, д.мед.н., ІФНМУ А.Б.Волосянко А.Б.Волосянко

« 23 » XII 2019 р.



ЗАТВЕРДЖУЮ»

«18» 12 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: «Спосіб лікування виразки дванадцятипалої кишки в дітей».
2. Ким запропонована: аспірантом кафедри педіатрії та медичної генетики ВДНЗУ «БДМУ» Васкул Н.Я., професором кафедри Сорокман Т.В., асистентом Лозюк І.Я. м.Чернівці.
3. Джерело інформації: Сорокман Т.В., Васкул Н.Я., Лозюк І.Я. Спосіб лікування виразки дванадцятипалої кишки в дітей. Патент на корисну модель №121382. А61К 31/00. Заявка u201702401, опубл. 11.12.2017, бюл. №23. Патентовласник БДМУ
4. Де впроваджено: ДНП Тернопільська обласна дитяча лікарня "РДЛ"
3. Строки впровадження: 2018-2020 рр.
4. Загальна кількість спостережень: 32 дітей.
5. Результати й ефективність застосування методу:

Показники	За даними	
	розробників	організації, що впровадила
Середній термін нормалізації клінічного стану, дні	зменшився на 20%	зменшився на 22%

- б. Зауваження та пропозиції: рекомендувати до подальшого впровадження у відповідні медичні заклади України.

Відповідальний за впровадження:

«18» 12 2020 р.

Савченко Т.А.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: «Спосіб лікування хронічного ерозивного гастродуоденіту в дітей».
2. Ким запропонована: аспірантом кафедри педіатрії та медичної генетики ВДНЗУ «БДМУ» Васкул Н.Я., професором кафедри Сорокман Т.В., м. Чернівці.
3. Джерело інформації: Сорокман Т.В., Васкул Н.Я. Спосіб лікування хронічного ерозивного гастродуоденіту в дітей. Патент на корисну модель № 128210 А 6131/07 (2006.1). Опубл. 10.09.2018, бюл. №17. Патентовласник БДМУ.

4. Де впроваджено: на ККЛ «Дітська обласна дитяча клінічна лікарня»
1. Строки впровадження: 2019-2020 рр.
 2. Загальна кількість спостережень: 45 дітей.
 3. Результати й ефективність застосування методу:

Показники	За даними	
	розробників	організації, що впровадила
Середній термін нормалізації клінічного стану, дні	зменшився на 20%	зменшився на 25%

4. Зауваження та пропозиції: рекомендувати до подальшого впровадження у відповідні медичні заклади України.

Відповідальний за впровадження:

« 1 » 06 2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: «Спосіб лікування виразки дванадцятипалої кишки в дітей».
2. Ким запропонована: аспірантом кафедри педіатрії та медичної генетики ВДНЗУ «БДМУ» Васкул Н.Я., професором кафедри Сорокман Т.В., асистентом Лозюк І.Я. м.Чернівці.
3. Джерело інформації: Сорокман Т.В., Васкул Н.Я., Лозюк І.Я. Спосіб лікування виразки дванадцятипалої кишки в дітей. Патент на корисну модель №121382. А61К 31/00. Заявка u201702401, опубл. 11.12.2017, бюл. №23. Патентовласник БДМУ
4. Де впроваджено: Комунальне некомерційне підприємство дитяча клінічна лікарня Святої Зінаїди Сумської міської ради
3. Строки впровадження: 2018-2020 рр.
4. Загальна кількість спостережень: 32 дітей.
5. Результати й ефективність застосування методу:

Показники	За даними	
	розробників	організації, що впровадила
Середній термін нормалізації клінічного стану, дні	зменшився на 20%	зменшився на 22%

6. Зауваження та пропозиції: рекомендувати до подальшого впровадження у відповідні медичні заклади України.

Відповідальний за впровадження:

«23» 12 2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: «Спосіб лікування виразки дванадцятипалої кишки в дітей».
2. Ким запропонована: аспірантом кафедри педіатрії та медичної генетики ВДНЗУ «БДМУ» Васкул Н.Я., професором кафедри Сорокман Т.В., асистентом Лозюк І.Я. м.Чернівці.
3. Джерело інформації: Сорокман Т.В., Васкул Н.Я., Лозюк І.Я. Спосіб лікування виразки дванадцятипалої кишки в дітей. Патент на корисну модель №121382. А61К 31/00. Заявка u201702401, опубл. 11.12.2017, бюл. №23. Патентовласник БДМУ
4. Де впроваджено: КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня»
3. Строки впровадження: 2018-2020 рр.
4. Загальна кількість спостережень: 32 дітей.
5. Результати й ефективність застосування методу:

Показники	За даними	
	розробників	організації, що впровадила
Середній термін нормалізації клінічного стану, дні	зменшився на 20%	зменшився на 22%

6. Зауваження та пропозиції: рекомендувати до подальшого впровадження у відповідні медичні заклади України.

Відповідальний за впровадження:

« 1 » 08 2020 р.