

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

УДК : 616.342-002.44:579.835.1]-07-092-08-035.1-053.2

Молдован Павло Михайлович

ДИСЕРТАЦІЯ

**КЛІНІЧНО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ОПТИМІЗАЦІЇ
ЛІКУВАННЯ ХЕЛІКОБАКТЕР-АСОЦІЙОВАНОЇ ВИРАЗКИ
ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ В ДІТЕЙ**

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

_____ П.М.Молдован

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

Чернівці – 2022

АНОТАЦІЯ

П.М.Молдован. Клінічно-патогенетичне обґрунтування оптимізації лікування хелікобактер-асоційованої виразки дванадцятипалої кишки в дітей – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 – Педіатрія. – Буковинський державний медичний університет МОЗ України, Чернівці, 2022.

Метою роботи було підвищити ефективність лікування *Helicobacter pylori*-асоційованої виразки дванадцятипалої кишки (*H.pylori*-асоційована ВДПК) в дітей шляхом визначення порушень мікробіоценозу кишечника, встановлення патогенетичної ролі дефензинів альфа 1-3, кателіцидину LL37, вітаміну Д та розробки комплексної терапії.

Створено дві групи спостереження: основна група (122 особи) – діти, хворі на виразку ДПК (ВДПК) та група порівняння (83 особи) – практично здорові діти. Основна група залежно від позитивного чи негативного тесту на інфекцію *H. pylori* була розподілена на дві підгрупи (І – діти з позитивним тестом на *H.pylori* (n = 98) та ІІ - діти з негативним тестом на *H.pylori* (n = 24). Діти, хворі на *H.pylori*-асоційовану ВДПК, залежно від схеми лікування розподілені на три лікувальні групи: І лікувальна група (ІЛГ, n = 33), яка отримувала протокольну терапію, ІІ лікувальна група (ІІЛГ, n = 32), яка отримувала протокольну терапію та препарат вітаміну Д, ІІІ лікувальна група (ІІІЛГ, n = 33), яка отримувала протокольну та адьювантну терапію зі включенням препарату вітаміну Д та синбіотика.

Поширеність ВДПК серед дитячого населення Чернівецької області коливається в межах 4 – 8 %. Середній вік розвитку ВДПК у дівчаток становив $13,9 \pm 1,2$ роки, у хлопчиків – $11,7 \pm 1,3$ роки ($p > 0,05$). Серед обстежених дітей, хворих на ВДПК, відзначалася статева різниця: 73 (69,8 %) хлопчики та 49(40,2%) дівчаток ($\chi^2=3,86$, $p < 0,05$). У віковій групі 7-12 років

вірогідно частіше реєстрували вперше виявлену ВДПК, у групі 13-18 років – часто рецидивувальну ВДПК ($p_{\phi} < 0,05$).

У 112 (91,8 %) осіб реєструвався больовий синдром. Більш ніж у половини дітей, хворих на ВДПК, траплялися ознаки шлункової та кишкової диспепсії, у 81,9% - емоційна лабільність.

Найчастіше уражалась цибулина ДПК (55,7 %), у 28,6 % випадків ураження локалізувалось постбульбарно, у 12,3 % випадків реєструвалася змішана локалізація та у 4,9 % - «поцілункові виразки», майже з однаковою частотою траплялися II та III ступінь активності запалення (44,5 % та 33,7 % осіб, $p_{\phi} > 0,05$), частіше діагностовано виразкові дефекти малого розміру з переважанням порушення моторної функції шлунка у вигляді дуодено-гастрального рефлексу (34,8%) та кислототвірної функції у напрямку гіперацидності (72,9%).

У дітей, хворих на ВДПК, частіше реєстрували помірну та виражену ступінь еритеми із переважанням останньої. Атрофії слизової оболонки шлунка та ДПК не виявлено в жодної дитини, у незначної кількості обстежених пацієнтів визначали субатрофію чи гіпертрофію (7,3 та 12,2 %) та ознаки гіперплазії першого ступеня у 7,3% осіб. Майже у кожній п'ятій дитини, хворої на ВДПК, діагностовано другий ступінь зернистості.

У 98 (80,3%) пацієнтів, хворих на ВДПК, виявлено позитивний тест на інфекцію *H.pylori* з високим числом токсигенних CagA+ штамів *H.pylori* (69 осіб, 70,4%). Серед дітей, інфікованих *H.pylori*, 78,8 % мають інфікованого одного з батьків, а 51,1 % - двох. Більш ніж у половини (61,1 %) інфікованих *H.pylori* пацієнтів бактерія локалізувалася в антральному відділі шлунку.

Діти, хворі на *H. pylori*-асоційовану ВДПК, характеризувалися вищою бальною оцінкою провідних синдромів, ніж діти, хворі на *H. pylori*-негативну ВДПК ($17,38 \pm 1,1$ та $9,21 \pm 0,89$ бали відповідно, $p < 0,05$). У дітей із токсигенним штамом *H.pylori* весь комплекс синдромів виражався вищою

загальною бальною оцінкою ($21,44 \pm 1,3$, $p < 0,05$) та наявністю вираженого інтоксикаційного синдрому ($3,22 \pm 0,56$).

У дітей, хворих на *H.pylori*-асоційовану ВДПК, частіше діагностовано виразкові дефекти середнього розміру (33,3 % проти 15,6%, $p_{\phi} < 0,05$), порушення моторної (67,6 % проти 40,8 %, $p_{\phi} < 0,05$) та кислототвірної (91,8 % проти 72,9 %, $p_{\phi} < 0,05$) функцій шлунка. У *H.pylori*-позитивних пацієнтів вірогідно частіше траплявся III ступінь активності запалення (19,4 % проти 4,1% у дітей із ВДПК не асоційованою із *H.pylori*, $p_{\phi} < 0,05$), субатрофія (8,1 % проти 4,1%) чи гіпертрофія слизової оболонки (10,2 % проти 4,1%) та ознаки гіперплазії першого та другого ступеня по 5,1 % осіб, у 26,5 % діагностовано другий ступінь зернистості.

Ступінь дисбіозу кишечника в середньому становив $2,03 \pm 0,72$ та залежав від наявності бактерії *H.pylori*. У дітей із *H.pylori* (+) ступінь дисбіозу був вищий, особливо за наявності CagA штаму та становив $2,23 \pm 0,91$ та $2,55 \pm 0,89$ відповідно, $p < 0,05$.

У 26 (26,5 %) дітей, хворих *H.pylori*-асоційовану ВДПК, постерігався дисбіоз I-го ступеня тяжкості зі зниженням рівня біфідо- та лактобактерій на 1-2 порядки та *E.coli* до 80% від їх загальної кількості при інших показниках мікробіоти товстої кишки в межах фізіологічної норми. У 51 (52%) пацієнта встановлено суттєве зниження рівня *E. coli* із нормальними ферментативними властивостями, зафіксовано лактозанегативні та гемолітичні штами *E. coli*, ентерококи, грибки роду *Candida*, а також зменшення кількості біфідо- та лактобактерій, що відповідає дисбіозу II-го ступеня. III-й ступінь дисбіозу встановлено у 21 (21,4 %) дітей, хворих *H.pylori*-асоційовану ВДПК. Цей стан характеризувався суттєвим зменшення кількості біфідо- і лактобактерій та кишечних паличок, збільшенням бактерій роду *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, гемолітичних ентерококів та грибків роду *Candida*.

У пацієнтів із *H.pylori* (+) встановлено зниження біфідобактерій (у 2,4 рази), лактобактерій (у 1,7 рази), ентеробактерій роду *Pantotea* (у 2,5 рази) на фоні підвищення умовно патогенних анаеробних бактерій роду *Clostridium* (у 10 разів), *P.niger* (у 6 разів), факультативних анаеробних та аеробних ентеротоксигенних та ентеропатогенних ешерихій, а також більше ніж у 3 рази умовно патогенних протеїв і стафілококів. Найбільш часто виявляються відхилення в бік зростання дріжджоподібних грибів роду *Candida*. Ці зміни посилюються за наявності токсичного CagA штаму *H.pylori*.

Середній показник активного метаболіту вітаміну Д (25(OH)D) у дітей, хворих на ВДПК, становив $27,7 \pm 1,4$ нг/мл. При цьому не встановлено гендерної та вікової залежності. У пацієнтів із позитивним тестом на *H.pylori* рівень 25(OH)D був у 1,4 рази нижчий. Найнижчий рівень 25(OH)D як у хлопчиків, так і у дівчаток зафіксовано у CagA-серопозитивних дітей. Серед дітей із токсигенним CagA штамом у 3,8 рази частіше траплявся дефіцитний стан за вітаміном Д, тоді як у дітей із нетоксигенним штамом *H.pylori* та у дітей із *H.pylori*(-) частіше виявлялась недостатність цього вітаміну. При високому ступені запалення слизової оболонки реєструються найнижчі рівні 25(OH)D у плазмі крові дітей.

Виявлено зворотній кореляційний зв'язок між рівнем 25(OH)D у плазмі крові та *H.pylori* ($r = -0,53$, $p < 0,05$), тривалістю виразкового анамнезу ($r = -0,45$, $p < 0,05$), розміром виразки ($r = -0,37$, $p < 0,05$), активністю запалення ($r = -0,56$, $p < 0,01$), станом кислототвірної функції шлунку ($r = -0,40$, $p < 0,05$), а також ефективністю ерадикації ($r = -0,66$, $p < 0,01$). Під час тяжкого перебігу ВДПК активність інфекційного агента є найвищою, а рівень 25(OH)D - найнижчим ($r = -0,78$, $p > 0,01$).

Середній рівень дефензинів альфа 1-3 (ДФА 1-3) у здорових дітей становив $13,67 \pm 0,96$ нг/мл, у дітей із ВДПК він був вірогідно вищий та становив $49,88 \pm 11,5$ нг/мл ($p = 0,001$). Вираженість клінічних симптомів не залежала від рівня ДФА 1-3. Показано, що в дітей із *H.pylori*-позитивною

ВДПК рівень ДФА 1-3 у плазмі крові вірогідно вищий порівняно з хворими, у яких відсутня інфекція *H.pylori* ($p < 0,05$). Ця різниця посилюється залежно від наявності *H.pylori* від ступеня засівання *H.pylori* слизової оболонки та токсигенного штаму *H.pylori*. Рівень ДФА 1-3 був вірогідно вищим за наявності штаму CagA(+) *H.pylori* що до такого при CagA(-): $56,5 \pm 4,7$ нг/мл та $63,7 \pm 6,1$ нг/мл відповідно, $p < 0,05$. Найвищі показники встановлені у пацієнтів, хворих на *H.pylori*-асоційовану ВДПК, із III ступенем активності, які у 1,8 рази перевищували такий показник у пацієнтів, хворих на *H.pylori*-асоційовану ВДПК, із I ступенем активності запального процесу.

Виявлено прямий зв'язок між рівнем ДФА 1-3 в дітей основної групи й наявністю *H.pylori* ($r = 0,73$, $p < 0,01$), активністю запалення ($r = 0,69$, $p < 0,01$), розміром виразки ($r = 0,47$, $p < 0,01$), показниками кислототвірної функції шлунку ($r = 0,61$, $p < 0,05$) та тривалістю виразкового анамнезу ($r = 0,45$, $p < 0,05$).

У здорових дітей рівень кателіцидину (КЛ LL-37) становив $106,67 \pm 12,96$ нг/мл, у дітей із ВДПК він був вірогідно вищий та становив $269,88 \pm 28,55$ нг/мл ($p = 0,001$). Рівень КЛ LL-37 в дітей із *H.pylori*-позитивною ВДПК у 3,2 рази ($p < 0,05$).

Різниця в показниках КЛ LL-37 становить 3,3 рази при високому ступені засівання *H.pylori*, у 3,4 рази за наявності токсигенного штаму бактерії, у 2 рази при високому ступені активності запального процесу в слизовій оболонці.

Виявлено прямий зв'язок між рівнем КЛ LL-37 у дітей основної групи та наявністю *H.pylori* ($r = 0,77$, $p < 0,01$), активністю запалення ($r = 0,78$, $p < 0,05$) із показниками кислототвірної функції шлунку ($r = 0,66$, $p < 0,05$), тривалістю виразкового анамнезу ($r = 0,53$, $p < 0,05$) та розміром виразки ($r = 0,54$, $p < 0,05$).

Встановлено, що у переважної більшості дітей ІЛГ та ІІЛГ після проведеного лікування відбувалось скорочення терміну суб'єктивних і об'єктивних проявів ВДПК у порівнянні із результатами дітей ІЛГ. У дітей ІІЛГ больовий синдром зникав на $3,2 \pm 0,3$ дні швидше, диспепсичний – на

2,4 ± 0,5 дні, астено-вегетативний – на 3,7 ± 0,4 дні ($p < 0,05$), інтоксикаційний на 5,1 ± 0,4 дні ($p < 0,05$). Більш виражена динаміка клінічних симптомів спостерігалася в дітей ІІЛГ: больовий синдром зникав на 6,2 ± 0,7 дні швидше ($p < 0,05$), диспепсичний – на 3,0 ± 0,5 дні ($p < 0,05$), астено-вегетативний – на 2,9 ± 0,7 дні, інтоксикаційний на 8,2 ± 0,4 дні ($p < 0,01$).

Гастроендоскопічне дослідження через 1 місяць після лікування у 69,7% дітей ІІЛГ виявило ознаки повної ендоскопічної ремісії порівняно з дітьми ІІЛГ та ІЛГ (59,3 % та 36,3 % відповідно, $p_f < 0,05$). Ендоскопічний показник хронічного запалення після лікування за візуально-аналоговою шкалою був найвищий у дітей ІЛГ (2,89 ± 0,5 од.) та вірогідно нижчий у дітей ІІЛГ (1,98 ± 0,2 од., $p < 0,05$). У дітей, які отримували модифіковані схеми терапії, зменшувалася кількість пацієнтів із активним ступенем запалення слизової оболонки гастродуоденальної ділянки: ІЛГ на 5,2 %, ІІЛГ на 12,1 %, ІІІЛГ на 24,2 % ($p_f < 0,05$).

Найвищий показник успішної ерадикації *H.pylori* досягнуто у дітей ІІІЛГ та ІІЛГ, які отримували модифіковане лікування, на відміну від пацієнтів ІЛГ, які отримували протокольну терапію (90,9 %, 81,2 % та 63,6 % відповідно, $\chi^2=8,99$, $p < 0,01$). Виявлено вірогідні зв'язки між тривалістю захворювання і ефективністю антигелікобактерної терапії ($r=-0,66$, $p < 0,05$) та частотою рецидивування і ефективністю ерадикації ($r=-0,59$, $p < 0,05$).

Після проведеного лікування в дітей ІЛГ статистичної різниці у показниках активного метаболіту вітаміну Д (25(OH)D) у плазмі крові не виявлено ($p > 0,05$) на відміну від дітей ІІЛГ та ІІІЛГ, у яких після лікування відзначено вірогідно вищі рівні 25(OH)D (43,2 ± 2,2 нг/мл та 54,7 ± 3,9 нг/мл, $p > 0,05$).

Тільки у дітей ІІІЛГ концентрації ДФА1-3 (17,7 ± 3,9 нг/мл) та КЛ LL37 (117,7 ± 23,9) були вірогідно нижчі після отриманого курсу лікування ($p > 0,01$), хоча вони і не досягали показників у здорових дітей (13,67 ± 0,96 нг/мл та 106,67 ± 12,96 нг/мл відповідно). У дітей, в яких досягнута

ерадикація бактерії *H.pylori*, концентрація ДФА1-3 та КЛ LL37 у плазмі крові після курсу лікування була у 1,3 рази та у 1,8 рази (відповідно) нижча у порівнянні з концентрацією цих пептидів у плазмі крові дітей, в яких ерадикація *H. pylori* не була досягнута.

Включення синбіотика в схему лікування дітей ІІЛГ сприяло нормалізації частоти випорожнень у 87,9 % осіб, а на 10-у добу - у 96,9 % осіб, тоді як у дітей ІЛГ нормалізація випорожнень на 7-у добу спостерігалася тільки у 62,8 % осіб, а на 10-у добу – у 81,2 % осіб ($\chi^2= 6,67$, $p<0,05$).

На фоні терапії з використанням синбіотика у хворих на *H.pylori*-асоційовану ВДПК спостерігається позитивна динаміка у складі кишкового мікробіому: підвищення кількості хворих із еубіозом на 21,2 % та значне зменшення кількості хворих із дисбіозом ІІ та ІІІ ступеня (на 30,3 % та 41,6 % відповідно).

Термін перебування в стаціонарі у дітей ІІЛГ скоротився до 3,2 доби, у дітей ІІІЛГ - на 6,7 доби у порівнянні з ІЛГ. Через три місяці після виписки зі стаціонару ранні рецидиви спостерігалися у 9,9 % дітей ІІЛГ, у 15,6 % дітей ІІІЛГ та у 36,4 % дітей ІЛГ.

Через 6 місяців ознаки загострення з'явилися у 27,2 % дітей, які отримували тільки стандартну терапію, у 9,3 % осіб, які окрім традиційного лікування приймали препарат вітаміну Д і тільки у 6 % хворих, які отримували модифіковану терапію зі включенням препарату вітаміну Д та синбіотика ($\chi^2= 6,99$, $p<0,05$). Через рік частота рецидивування у ІЛГ дітей становила 36,4 %, у ІІЛГ дітей – 33,3 % ($\chi^2= 1,67$, $p>0,05$) та у ІІІЛГ – 15,5 % ($\chi^2= 7,67$, $p<0,05$).

Аналіз результатів проведеного комплексного лікування показав, що відносний ризик рецидивування захворювання знизився у 0,56 рази [95% ДІ: 0,19 - 1,99], $\chi^2=3,86$, $p<0,05$ при включенні в стандартну схему терапії

препарату вітаміну Д та у 0,64 рази [95% ДІ: 0,22 – 2,34], $\chi^2=7,69$, $<0,05$ при включенні в схему лікування препарату вітаміну Д та синбіотика.

Стан мікробіоценозу кишечника, показники антимікробних пептидів та вітаміну Д 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 препарату вітаміну Д та синбіотика для відновлення мікробіоценозу кишечника.

Комплексне лікування забезпечує більш стійкі результати лікування захворювання як у ранні, так і в пізні строки спостереження дітей, підвищує результат ерадикації бактерії *H.pylori*, сприяє більш швидкій позитивній динаміці основних клінічних синдромів та біологічно активних речовин (активного метаболіту вітаміну Д, ДФА1-3, КЛ LL37), нормалізації функціонального стану шлунка та мікробіоценозу порожнини кишечника, що створює умови для одужання та переходу патологічного процесу в неактивний стан.

Ключові слова: діти, *Helicobacter pylori*, виразка дванадцятипалої кишки, клініка, мікробіота, дисбіоз, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, пробіотики, вітамін Д, пептиди, дефензини альфа 1-3, кателіцидин LL37, контроль захворювання.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Сорокман ТВ, Молдован ПМ, Макарова ОВ. Перспектива застосування антимікробних пептидів як антигелікобактерних засобів у педіатричній практиці (огляд літератури). Сучасна педіатрія. Україна. 2020;8 (112):47-54. doi:10.15574/SP.2020.112.47.
2. Сорокман ТВ, Молдован ПМ, Черней НЯ, Попелюк НО. Стан мікробіоценозу кишечника в дітей, хворих на хелікобактерасоційовану

- виразку дванадцятипалої кишки. Здоров'я дитини. 2021;16(2):29-34. doi: 10.22141/2224-0551.16.2.2021.229875.
3. Сорокман ТВ, Молдован ПМ, Хлуновська ЛЮ, Лозюк ІЯ. Динаміка запальних змін слизової оболонки шлунка в дітей із виразкою дванадцятипалої кишки. Здоров'я дитини. 2021;16(4):35-38. doi:10.22141/2224-0551.16.4.2021.236907.
 4. Сорокман ТВ, Молдован ПМ, Макарова ОВ. Характеристика харчового раціону дітей шкільного віку та частота патології шлунково-кишкового тракту. Здоров'я дитини. 2021;16(5):22-27. doi: [10.22141/2224-0551.16.5.2021.239712](https://doi.org/10.22141/2224-0551.16.5.2021.239712).
 5. Сорокман ТВ, Молдован ПМ, Попелюк НО, Парфьонова ІВ. Епідеміологічні аспекти інфікування *Helicobacter pylori* в дітей. Актуальна інфектологія. 2021;1(9):28-32. doi:10.22141/2312-413X.9.1.2021.228824.
 6. Sorokman TV, Sokolnyk SV, Moldovan PM, Chernei NYa, Ostapchuk VG. Improvement of eradication therapy in children with duodenal ulcer associated with *Helicobacter pylori*. Wiadomości Lekarskie. 2022;75(1p.2):215-222. doi:10.36740/WLek202201212.
 7. Сорокман ТВ, Молдован ПМ, Колеснік ДІ, Сокольник ІС, Макарова ОВ. Ендогенні поліпептидні фактори росту в дітей, хворих на виразку дванадцятипалої кишки. Сучасна педіатрія. Україна. 2022;122(2):27-31. doi:
 8. Сорокман ТВ, Молдован ПМ. Ефективність модифікованої схеми лікування *H.pylori*-асоційованої виразки дванадцятипалої кишки в дітей. Здоров'я дитини. 2022; 17(5):230-235. doi: [10.22141/2224-0551.17.5.2022.1522](https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.5.2022.1522).
 9. Молдован ПМ, Сорокман ТВ. Вплив ендогенних антимікробних пептидів (HNPS1-3 ТА LL-37) на перебіг виразки дванадцятипалої кишки у дітей. БМВ. Т. 26, № 3 (103). С. 68-72. doi:10.24061/2413-0737.XXVI.3.103.2022.11.
 10. Sorokman Tamila, Moldovan Pavlo. Modulator of the immune system: 1,25(oh)(2)d(3). III International Scientific and Practical Conference «Priority

directions of science and technology development» (22-24 Nov 2020, Kiev). P.146.

11. Moldovan P, Sorokman T. Indicators of eradication *Helicobacter pylori* in children with different levels of vitamin D. Abstracts of the 2nd International scientific and practical conference «European scientific discussions». Potere della ragione Editore. (26-28 Dec 2020 Rome, Italy). P.73-76.

12. Молдован ПМ. Ефективність використання ад'ювантної терапії в ерадикаційній схемі у дітей із *Helicobacter pylori*–асоційованою виразкою ДПК. Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією. Під редакцією Макєвої НІ, Ярович МВ, Чайки ХА. Матеріали Української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування» (17-18 березня 2021 р., Харків, Україна). С.145-146.

13. Moldovan P, Sorokman T. Features of duodenal ulcer in children. Collection of abstracts. XIV International Scientific and Practical Internet Conference «Innovation in science and technology» (January 25 – 26, 2021, USA, Boston). P.90-92.

14. Молдован ПМ. Клінічні особливості хелікобактер-асоційованої виразкової хвороби в дітей. Матеріали XXV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених (12-14.04.2021р., Тернопіль, Україна). С. 155.

15. Молдован ПМ. Порушення кишкового мікробіоценозу в дітей із виразкою дванадцятипалої кишки. Тези науково-практичної конференції з міжнародною участю «ІХ наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології» (17–18 червня 2021 р., Дніпро, Україна). С.94.

16. Сорокман ТВ, Остапчук ВГ, Молдован ПМ. Порушення внутрішньосекреторної функції підшлункової залози у дітей із виразкою дванадцятипалої кишки. Тези науково-практичної конференції

з міжнародною участю «IX наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології» (17–18 червня 2021 р., Дніпро, Україна). Гастроентерологія. 2021;55(2):100.

17. Сорокман ТВ, Остапчук ВГ, Молдован ПМ. Частота виявлення антитіл до еластази у дітей, хворих на виразку дванадцятипалої кишки. Тези науково-практичної конференції з міжнародною участю «IX наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології» (17–18 червня 2021 р., Дніпро, Україна). Гастроентерологія. 2021;55(2):100.

18. Молдован ПМ. Клінічні особливості хелікобактер-асоційованої патології верхніх відділів шлунково-кишкового тракту в дітей. Матеріали VII науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю Державної установи «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України» (24 лютого 2022 р., Харків, Україна). С.21-22.

19. Moldovan P. Connection between the presence of toxic strains of H.pylori and the content of antimicrobial peptides in the serum of children with peptic ulcer. Proceedings of the 4th International scientific and practical conference. Barca Academy Publishing. (May 8-10 2022, Barcelona, Spain). P. 21-27.

ANNOTATION

P.M. Moldovan. Clinical-Pathogenic Substantiation to Improve the Treatment of Helicobacter-associated Duodenal Ulcer in Children - Qualification research paper with manuscript rights.

Dissertation for the Doctor of Philosophy degree in specialty 228 – Pediatrics. – Bukovinian State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2022.

The aim of the work was to increase the effectiveness of the treatment of *Helicobacter pylori*-associated duodenal ulcer (*H.pylori*-associated duodenal ulcer) in children by determining intestinal microbiocenosis disorders, establishing the pathogenetic role of defensins alpha 1-3, cathelicidin LL37, vitamin D and developing complex therapy.

Two observation groups were created: the main group (122 people) - children with duodenal ulcers (DU) and the comparison group (83 people) - practically healthy children. The main group, depending on the positive or negative test for *H.pylori* infection, was divided into two subgroups (I - children with a positive test for *H. pylori* (n = 98) and II - children with a negative test for *H.pylori* (n = 24). Depending on the treatment scheme, children with *H.pylori*-associated DU were divided into three treatment groups: treatment group I (ITG, n = 33), which received protocol therapy, treatment group II (IITG, n = 32), which received protocol therapy and vitamin D, III treatment group (IIITG, n = 33), which received protocol and adjuvant therapy with the inclusion of vitamin D and synbiotics.

The prevalence of DU among children of the Chernivtsi region ranges from 4 to 8%. The average age of DU development in girls was 13.9 ± 1.2 years, in boys 11.7 ± 1.3 years ($p > 0.05$). There was a gender difference among the examined children with DU: 73 (69.8%) boys and 49 (40.2%) girls ($\chi^2 = 3.86$, $p < 0.05$). In the age group of 7-12 years, the first detected DU was probably registered more often, in the group of 13-18 years - often recurrent DU ($p \neq 0.05$).

Pain syndrome was registered in 112 (91.8%). More than half of the children with DU had signs of gastric and intestinal dyspepsia, 81.9% had emotional lability.

The bulb of the duodenum was most often affected (55.7 %), in 28.6 % of cases the lesion was localized postbulbar, in 12.3 % of cases mixed localization was registered and in 4.9 % - "kissing ulcers", II and III occurred with almost the same frequency the degree of inflammation activity (44.5% and 33.7% of people, $p > 0.05$), small ulcerative defects with a predominance of impaired motor function of the stomach in the form of the duodeno-gastric reflex (34.8 %) and acid-forming function in direction of hyperacidity (72.9 %).

Moderate and pronounced degree of erythema with a predominance of the latter was more often recorded in children suffering from DU. Atrophy of the mucous membrane of the stomach and gastric mucosa was not detected in any child, subatrophy or hypertrophy was determined in a small number of examined patients (7.3 and 12.2 %) and signs of hyperplasia of the first degree in 7.3 % of people. Almost every fifth child with DU was diagnosed with the second degree of granularity.

A positive test for *H.pylori* infection with a high number of toxigenic CagA+ strains of *H.pylori* (69 people, 70.4%) was found in 98 (80.3%) patients with DU. Among children infected with *H.pylori*, 78.8 % have one infected parent, and 51.1 % have two. In more than half (61.1%) of patients infected with *H.pylori*, the bacterium was localized in the antral part of the stomach.

Children with *H.pylori*-associated DU were characterized by a higher score of leading syndromes than children with *H.pylori*-negative DU (17.38 ± 1.1 and 9.21 ± 0.89 points, respectively, $p < 0.05$). In children with a toxigenic strain of *H.pylori*, the entire complex of syndromes was expressed by a higher overall score (21.44 ± 1.3 , $p < 0.05$) and the presence of a pronounced intoxication syndrome (3.22 ± 0.56).

In children with *H.pylori*-associated DU, medium-sized ulcer defects (33.3% vs. 15.6%, $p < 0.05$), motor disorders (67.6% vs. 40.8%, $p < 0.05$) and acid-forming (91.8% vs. 72.9%, $p < 0.05$) functions of the stomach were more often diagnosed. In *H.pylori*-positive patients, the III degree of inflammatory activity probably occurred more often (19.4% vs. 4.1% in children with DU not associated with *H.pylori*, $p < 0.05$), subatrophy (8.1% vs. 4.1%) or hypertrophy of the mucous membrane (10.2% vs. 4.1%) and signs of first- and second-degree hyperplasia in 5.1% of people, 26.5% were diagnosed with second-degree granulation.

The degree of intestinal dysbiosis was 2.03 ± 0.72 on average and depended on the presence of *H.pylori* bacteria. In children with *H.pylori* (+), the degree of dysbiosis was higher, especially in the presence of CagA strain and was 2.23 ± 0.91 and 2.55 ± 0.89 , respectively, $p < 0.05$.

In 26 (26.5 %) children with *H. pylori*-associated DU, dysbiosis of the 1st degree of severity was observed with a decrease in the level of bifidobacteria and lactobacilli by 1-2 levels, and *E.coli* up to 80 % of their total number in others indicators of the microbiota of the large intestine within the physiological norm. In 51 (52 %) patients, a significant decrease in the level of *E. coli* with normal enzymatic properties was established, lactose-negative and hemolytic strains of *E. coli*, enterococci, fungi of the *Candida* genus were recorded, as well as a decrease in the number of bifido- and lactobacteria, which corresponds to grade II dysbiosis. III-rd degree of dysbiosis was established in 21 (21.4 %) children with *H. pylori*-associated DU. This condition was characterized by a significant decrease in the number of bifido- and lactobacilli and *Escherichia coli*, an increase in bacteria of the genus *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, hemolytic enterococci and fungi of the genus *Candida*.

In patients with *H.pylori* (+) a decrease in bifidobacteria (2.4 times), lactobacilli (1.7 times), enterobacteria of the genus *Pantotea* (2.5 times) against the background of an increase in conditionally pathogenic anaerobic bacteria of the

genus *Clostridium* (in 10 times), *P.niger* (6 times), facultative anaerobic and aerobic enterotoxigenic and enteropathogenic *Escherichia*, as well as more than 3 times conditionally pathogenic *Proteus* and staphylococci was noted. Deviations towards the growth of yeast-like fungi of the genus *Candida* are most often detected. These changes are intensified by the presence of a toxic CagA strain of *H.pylori*.

The average indicator of the active metabolite of vitamin D (25(OH)D) in children with DU was 27.7 ± 1.4 ng/ml. At the same time, no gender and age dependence was established. In patients with a positive test for *H.pylori*, the level of 25(OH)D was 1.4 times lower. The lowest level of 25(OH)D in both boys and girls was recorded in CagA-seropositive children. Children with a toxigenic CagA strain were 3.8 times more likely to be vitamin D deficient, while children with a non-toxigenic *H.pylori* strain and children with *H.pylori* (-) were more likely to be deficient in this vitamin. With a high degree of mucosal inflammation, the lowest levels of 25(OH)D in children's blood plasma were recorded.

An inverse correlation was found between the level of 25(OH)D in the blood plasma and *H.pylori* ($r = -0.53$, $p < 0.05$), the duration of the ulcer history ($r = -0.45$, $p < 0.05$), the size of the ulcer ($r = -0.37$, $p < 0.05$), the activity of inflammation ($r = -0.56$, $p < 0.01$), the state of acid-forming function of the stomach ($r = -0.40$, $p < 0.05$), as well as the effectiveness of eradication ($r = -0.66$, $p < 0.01$). During the severe course of DU, the activity of the infectious agent is the highest, and the level of 25(OH)D - the lowest ($r = -0.78$, $p > 0.01$).

The average level of defensins alpha 1-3 (DFA 1-3) in healthy children was 13.67 ± 0.96 ng/ml, in children with DU it was significantly higher and was 49.88 ± 11.5 ng/ml ($p = 0.001$). The expression of clinical symptoms did not depend on the level of DFA 1-3. It was shown that in children with *H.pylori*-positive DU, the level of DFA 1-3 in blood plasma is probably higher compared to patients who did not have *H.pylori* infection ($p < 0.05$). This difference is enhanced depending on the presence of *H.pylori*, the degree of *H. pylori* seeding of the mucosa and the toxigenic strain of *H.pylori*. The level of DFA 1-3 was probably higher in the

presence of the CagA(+) *H. pylori* strain than in the case of CagA(-): 56.5 ± 4.7 ng/ml and 63.7 ± 6.1 ng/ml, respectively, $p < 0.05$. The highest indicators were found in patients with *H. pylori*-associated DU, with III degree of activity, which were 1.8 times higher than this indicator in patients with *H. pylori*-associated DU, with I degree of activity of the inflammatory process.

A direct relationship was revealed between the level of DFA 1-3 in children of the main group and the presence of *H. pylori* ($r=0.73$, $p < 0.01$), inflammation activity ($r=0.69$, $p < 0.01$), ulcer size ($r=0.47$, $p < 0.01$), indicators of acid-forming function of the stomach ($r=0.61$, $p < 0.05$) and duration of ulcer history ($r=0.45$, $p < 0.05$).

In healthy children, the level of cathelicidin (CL LL-37) was 106.67 ± 12.96 ng/ml, in children with DU it was significantly higher and was 269.88 ± 28.55 ng/ml ($p=0.001$). The level of CL LL-37 in children with *H. pylori*-positive DU increased by 3.2 times ($p < 0.05$).

The difference in CL LL-37 indicators is 3.3 times with a high degree of *H. pylori* seeding, 3.4 times with the presence of a toxigenic strain of bacteria, and 2 times with a high degree of activity of the inflammatory process in the mucous membrane.

A direct relationship was revealed between the level of CL LL-37 in children of the main group and the presence of *H. pylori* ($r=0.77$, $p < 0.01$), inflammation activity ($r=0.78$, $p < 0.05$) and indicators of acid-forming stomach function ($r=0.66$, $p < 0.05$), duration of ulcer anamnesis ($r=0.53$, $p < 0.05$), ulcer size ($r=0.54$, $p < 0.05$).

It was established that in the vast majority of children in IITG and IIITG, after the treatment, there was a reduction in the duration of subjective and objective manifestations of DU in comparison with the results of children in ITG. In IITG children, the pain syndrome disappeared 3.2 ± 0.3 days faster, dyspeptic – by 2.4 ± 0.5 days, astheno-vegetative – by 3.7 ± 0.4 days ($p < 0.05$), intoxication for 5.1 ± 0.4 days ($p < 0.05$). A more pronounced dynamics of clinical symptoms was observed in IIITG children: the pain syndrome disappeared 6.2 ± 0.7 days faster

($p < 0.05$), the dyspeptic syndrome disappeared by 3.0 ± 0.5 days ($p < 0.05$), asthenovegetative – for 2.9 ± 0.7 days, intoxication for 8.2 ± 0.4 days ($p < 0.01$).

Gastroendoscopic examination 1 month after treatment showed signs of complete endoscopic remission in 69.7% of IIITG children compared to IITG and ITG children (59.3% and 36.3%, respectively, $p < 0.05$). The endoscopic indicator of chronic inflammation after treatment according to the visual analog scale was the highest in ITG children (2.89 ± 0.5 units) and probably lower in IIITG children (1.98 ± 0.2 units, $p < 0.05$). In children who received modified therapy schemes, the number of patients with an active degree of inflammation of the mucous membrane of the gastroduodenal region decreased: ITG by 5.2 %, IITG by 12.1 %, IIITG by 24.2 % ($p < 0.05$).

The highest rate of successful *H. pylori* eradication was achieved in IIITG and IITG children who received modified treatment, in contrast to ITG patients who received protocol therapy (90.9 %, 81.2% and 63.6 %, respectively, $\chi^2=8$, 99, $p < 0.01$). Probable relationships were found between the duration of the disease and the effectiveness of anti-*Helicobacter* therapy ($r = -0.66$, $p < 0.05$) and the frequency of recurrence and the effectiveness of eradication ($r = -0.59$, $p < 0.05$).

After the treatment, no statistical difference in the active metabolite of vitamin D (25(OH)D) in the blood plasma was found ($p > 0.05$) in ITG children, in contrast to IITG and IIITG children, who after treatment had significantly higher levels of 25 (OH)D (43.2 ± 2.2 ng/ml and 54.7 ± 3.9 ng/ml, $p > 0.05$).

Only in children of IIITG, the concentrations of DFA1-3 (17.7 ± 3.9 ng/ml) and CL LL37 (117.7 ± 23.9) were significantly lower after the course of treatment ($p > 0.01$), although they did not reach the indicators in healthy children (13.67 ± 0.96 ng/ml and 106.67 ± 12.96 ng/ml, respectively). In children in whom the eradication of *H. pylori* bacteria was achieved, the concentration of DFA1-3 and CL LL37 in the blood plasma after the course of treatment was 1.3 times and 1.8 times (respectively) lower compared to the concentration of these peptides in the blood plasma children in whom eradication of *H. pylori* was not achieved.

The inclusion of a synbiotic in the treatment scheme of IIITG children contributed to the normalization of the frequency of bowel movements in 87.9% of people, and on the 10th day - in 96.9 % of people, while in ITG children, the normalization of bowel movements on the 7th day was observed only in 62.8 % of people, and on the 10th day - in 81.2 % of people ($\chi^2= 6.67$, $p<0.05$).

Against the background of therapy with the use of synbiotics, positive dynamics in the composition of the intestinal microbiome are observed in patients with *H. pylori*-associated DU: an increase in the number of patients with eubiosis by 21.2 % and a significant decrease in the number of patients with dysbiosis of II and III degree (by 30.3 % and 41.6 %, respectively).

The length of stay in the hospital in IITG children decreased to 3.2 days, in IIITG children - by 6.7 days compared to ITG. Three months after hospital discharge, early relapses were observed in 9.9 % of IIITG children, 15.6 % of IITG children, and 36.4 % of ITG children.

After 6 months, signs of exacerbation appeared in 27.2 % of children who received only standard therapy, in 9.3 % of people who, in addition to traditional treatment, took a vitamin D, and only in 6% of patients who received modified therapy that included the vitamin D and synbiotics ($\chi^2= 6.99$, $p<0.05$). After one year, the recurrence rate in ITG children was 36.4 %, in IITG children - 33.3 % ($\chi^2=1.67$, $p>0.05$) and in IIITG - 15.5% ($\chi^2= 7.67$, $p <0.05$).

The analysis of the results of the comprehensive treatment showed that the relative risk of disease recurrence decreased by 0.56 times [95% CI: 0.19 - 1.99], $\chi^2=3.86$, $p<0.05$ when the drug was included in the standard therapy scheme of vitamin D and by 0.64 times [95% CI: 0.22 – 2.34], $\chi^2=7.69$, <0.05 when including vitamin D and synbiotics in the treatment regimen.

The state of intestinal microbiocenosis, indicators of antimicrobial peptides and vitamin D probably changed after the eradication of *H.pylori*, but did not reach the level of the corresponding values in healthy children, which indicates the need

for pathogenetic treatment with the inclusion of vitamin D and synbiotics in the treatment regimen to restore intestinal microbiocenosis.

Complex treatment provides more stable results of the disease treatment both in the early and late periods of observation of children, increases the result of the eradication of the *H.pylori* bacterium, promotes faster positive dynamics of the main clinical syndromes and biologically active substances (the active metabolite of vitamin D, DFA1-3, CL LL37), normalization of the functional state of the stomach and microbiocenosis of the intestinal cavity, which creates conditions for recovery and transition of the pathological process to an inactive state.

Key words: children, *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer, clinic, microbiota, dysbiosis, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, probiotics, vitamin D, peptides, defensins alpha 1-3, cathelicidin LL37, disease control.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ЗМІСТ	21
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКРОЧЕНЬ	23
ВСТУП	24
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПОГЛЯТИ НА ПАТОГЕНЕЗ ТА ЛІКУВАННЯ ВИРАЗКИ ДВАНADЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ В ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	32
1.1. Поширеність виразки дванадцятипалої кишки в дітей	32
1.2. Нові ланки патогенезу виразки дванадцятипалої кишки в дітей	34
1.3. Сучасні підходи до лікування хелікобактер-асоційованої виразки дванадцятипалої кишки в дітей	45
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	52
2.1. Методи дослідження	54
2.2. Клінічна характеристика обстежених дітей	58
РОЗДІЛ 3. ПОШИРЕНІСТЬ ТА КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХЕЛІКОБАКТЕР-АСОЦІЙОВАНОЇ ПАТОЛОГІЇ ВЕРХНІХ ВІДДІЛІВ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ В ДІТЕЙ	64
3.1. Поширеність хелікобактер-асоційованої патології верхніх відділів шлунково-кишкового тракту в дітей	64
3.2. Клінічно-параклінічні фенотипи перебігу виразки дванадцятипалої кишки в дітей	72
РОЗДІЛ 4. СТАН МІКРОБІОЦЕНОЗУ КИШЕЧНИКА, ВМІСТ АКТИВНОГО МЕТАБОЛІТУ ВІТАМІНУ Д ТА АНТИМІКРОБНИХ ПЕПТИДІВ У ПЛАЗМІ КРОВІ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ХЕЛІКОБАКТЕР-АСОЦІЙОВАНУ ВИРАЗКУ ДВАНADЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ	89
4.1. Стан мікробіоценозу кишечника в дітей, хворих на хелікобактер- асоційовану виразку дванадцятипалої кишки.	96

4.2. Вміст активного метаболіту вітаміну Д (25(OH)D) у плазмі крові дітей	
4.3. Динаміка концентрації антимікробних пептидів (кателіцидину LL37 та дефензиви альфа 1-3) у плазмі крові дітей за наявності інфекції <i>Helicobacter pylori</i>	105
РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ВИРАЗКИ ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ В ДІТЕЙ	120
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	136
ВИСНОВКИ	151
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	154
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	155
ДОДАТОК А	192

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ

АП	антимікробні пептиди
ВДПК	виразка дванадцятипалої кишки
25(OH)D	вітамін Д
ДПК	дванадцятипала кишка
ДФА 1-3	дефензини альфа 1-3
ЗВР	зниження відносного ризику
ЗВК	збільшення відносної користі
КЛ LL37	кателіцидин LL37
СО	слизова оболонка
<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
OR	відношення шансів
RR	відносний ризик
r	коефіцієнт кореляції Пірсона
ϕ	критерій вірогідності за методом кутового перетворення Фішера
χ^2	непараметричний критерій Пірсона
p	рівень величини вірогідності

ВСТУП

Актуальність теми. Виразка дванадцятипалої кишки (ВДПК) продовжує залишатися однією з актуальних проблем сучасної наукової та практичної гастроентерології, оскільки зберігається високий рівень захворюваності, інвалідизації та небезпечних для життя ускладнень [19, 21, 24, 30, 120]. Точка зору щодо етіології та патогенезу ВДПК динамічно змінюється. Переважна частка науковців пов'язують розвиток ВДПК з інфекцією *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) [52, 95, 102, 121]. Інфікування *H.pylori* серед дітей становить від 29 % у віці до 10 років та 56-72% у дітей старшого віку та підлітків [111, 112]. Ризик розвитку ВДПК у інфікованих *H.pylori* впродовж життя варіює від 3% до 25% [114, 231].

Однак ульцерогенність *H.pylori* залежить від багатьох ендогенних та екзогенних факторів ризику. У розвитку ВДПК важливу роль відіграє стан імунітету дитини, який пов'язаний як із дефектами імунної реактивності організму (спадкової або набутої природи), так із впливом на імунну систему факторів патогенності *H.pylori* та розладом мікробіоти різних відділів травного тракту [117, 129, 130, 272].

Наявність індивідуальних особливостей природної резистентності слизової оболонки, у тому числі і до *H.pylori*, дозволяє нейтралізувати або зменшити "агресивність" тригерних факторів розвитку ВДПК. Найбільш перспективними розробками в цьому напрямку є дослідження антибактеріального впливу ендогенних антимікробних пептидів (АП), зокрема дефензинів альфа 1-3 та кателіцидину LL37, які служать первинною мірою захисту від патогенів та задіяні в системі вродженого імунітету [147, 233]. АП мають не тільки власне протимікробний ефект, але й самі по собі є багатофункціональними факторами імунного захисту [3, 222].

Дефіцит вітаміну Д в організмі вважається провісником розвитку багатьох хронічних захворювань, а численні дослідження демонструють зв'язок між низьким рівнем вітаміну Д і підвищеною сприйнятливістю до різних інфекцій [1, 5, 10, 11, 15]. Вважається, що дефіцит вітаміну Д знижує ефективність ерадикації інфекції *H. pylori* в інфікованих пацієнтів [274, 283].

Резистентні штами *H. pylori* значно важче піддаються ерадикації, що знижує на 20-50% ефективність рекомендованих лікувальних схем і робить їх економічно не вигідними [128]. У зв'язку з цим виникає необхідність докладніше вивчити патогенез ВДПК і те, які фактори природного захисту організму сприяють запобіганню розвитку патології. У ряді робіт показано більш високу ефективність та безпеку антихелікобактерної терапії на тлі пребіотичної або пробіотичної терапії [122, 125, 130].

Ураховуючи значну поширеність хелікобактерної інфекції в дітей, суттєві соціально-економічні витрати, труднощі об'єктивної діагностики, тривалий перебіг та недостатню ефективність патогенетичної терапії, актуальним завданням є поглиблене вивчення патогенетичних ланок виразки дванадцятипалої кишки з метою удосконалення діагностики та оптимізації терапії, зокрема доповнення препаратами, дія яких була б спрямована на підвищення ефективності ерадикаційної терапії та попередження або нівелювання дисбіотичних розладів і мобілізацію метаболічного потенціалу нормальної мікрофлори кишечника.

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 закладу вищої освіти Буковинський державний медичний університет (протокол № 2 від 01.10.2020 року).

Мета дослідження: підвищити ефективність лікування *Helicobacter pylori*-асоційованої виразки дванадцятипалої кишки в дітей шляхом визначення порушень мікробіоценозу кишечника, встановлення патогенетичної ролі дефензинів альфа 1-3, кателіцидину LL37, вітаміну Д та розробки комплексної терапії.

Задачі:

1. Проаналізувати поширеність та клінічно-параклінічні особливості хелікобактер-асоційованої патології верхніх відділів шлунково-кишкового тракту в дітей.

2. Визначити вміст активного метаболіту вітаміну Д (25(OH)D) та антимікробних пептидів (кателіцидину LL-37 і дефензинів альфа 1-3) у плазмі крові дітей, хворих на хелікобактер-асоційовану виразку дванадцятипалої кишки до та після проведення антихелікобактерної терапії.

3. Дослідити взаємозв'язки між наявністю інфекції *H.pylori*, вмістом антимікробних пептидів та вітаміну Д у плазмі крові дітей.

4. Вивчити стан мікробіоценозу кишечника в дітей, хворих на хелікобактер-асоційовану виразку дванадцятипалої кишки.

5. Оцінити ефективність модифікованих схем лікування хелікобактер-асоційованої виразки дванадцятипалої кишки із застосуванням препарату вітаміну Д та синбіотиків.

Об'єкт дослідження: виразка дванадцятипалої кишки, асоційована з *H. pylori* у дітей.

Предмет дослідження: показники моторно-евакуаторної та кислотоутворюючої функції шлунка, інфікування *H. pylori*, токсигенність *H.pylori* CagA, рівні 25(OH)D, кателіцидину LL-37 та дефензинів альфа 1-3 у плазмі крові, ефективність антихелікобактерної терапії з включенням

препарату вітаміну D та синбіотиків у дітей із хелікобактер-асоційованою виразкою дванадцятипалої кишки.

Методи дослідження: клініко-анамнестичний (вивчення частоти *H. pylori*-інфекції, оцінка клінічних синдромів за бальною шкалою), лабораторні (загальний і біохімічний аналізи крові, імуноферментний аналіз з визначенням рівнів 25(OH)D, кателіцидину LL-37 та дефензинів альфа 1-3), бактеріологічний (дослідження кишкової мікрофлори), інструментальні (ЕГДС зі швидким уреазним тестом, внутрішньошлункова експрес-рН-метрія, УЗД органів черевної порожнини, УЗД шлунка з питним навантаженням), визначення антигенів *H. pylori* у випорожненнях, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів

Вперше досліджено рівні 25(OH)D, кателіцидину LL-37 та дефензинів альфа 1-3 у дітей із *H. pylori*-асоційованою виразкою дванадцятипалої кишки та визначено їх патогенетичну роль у розвитку патології. Вперше встановлено, що дефіцит 25(OH)D достовірно зворотно корелює із наявністю інфекції *H. pylori* ($r = -0,53$, $p > 0,05$), тяжкістю ($r = -0,78$, $p > 0,01$) та тривалістю хвороби ($r = -0,45$, $p < 0,05$), активністю запалення ($r = -0,78$, $p > 0,01$), а також розміром виразки ($r = -0,37$, $p < 0,05$) та гіперацидністю ($r = -0,40$, $p < 0,05$). Вперше визначено, що рівні антимікробних пептидів (дефензинів альфа 1-3 кателіцидину LL37) найвищі за наявності бактерії *H. pylori*, зокрема CagA штаму, у стадії загострення виразкового процесу, при високому ступені засівання слизової оболонки бактерією, високій активності запалення, тяжкому перебігу патології, гіперацидності та розмірі виразки більше 10мм, що дозволило розглядати показники антимікробних пептидів як предиктори тяжкого рецидивувального перебігу виразкової хвороби та критерії активності запального процесу в слизовій оболонці.

Доповнено наукові дані щодо особливостей змін мікробіоценозу кишечника у дітей із *H. pylori*-асоційованою виразкою дванадцятипалої

кишки (суттєве зменшення кількості біфідо- і лактобактерій та кишечних паличок, збільшення бактерій роду *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, гемолітичних ентерококів та грибків роду *Candida*) та при застосуванні антихелікобактерної терапії, а також вперше здійснено клінічну оцінку ефективності застосування нового синбіотичного препарату, що дозволяє коригувати порушення мікробіоценозу кишечника та мобілізувати нормальну кишкову мікрофлору. Визначено оптимальні схеми лікування дітей, хворих на *H.pylori*-асоційовану виразку при поєднаному застосуванні антибактеріальних засобів, препарату вітаміну Д та синбіотика. Визначено прямий кореляційний зв'язок між рівнем вітаміну Д та ефективністю ерадикації *H.pylori* ($r = -0,66$, $p > 0,01$), що вказує на можливість використання показника вітаміну Д у плазмі крові в якості прогностичного критерія успішності ерадикації.

Ефективність пропонованих підходів щодо покращення результатів ерадикаційної терапії виразкової хвороби доводиться дослідженням вмісту 25(ОН)D, дефензинів альфа 1-3, кателіцидину LL37 та ендоскопічною ремісією, позитивною динамікою активності запалення, відновленням функціонального стану шлунка та кишкового мікробіоценозу.

Практичне значення одержаних результатів

Практичне значення роботи полягає у науковому обґрунтуванні доцільності визначення вмісту біологічно активних речовин (25(ОН)D, дефензинів альфа 1-3, кателіцидину LL37) як предикторів тяжкого рецидивувального перебігу, маркерів активності запалення слизової оболонки в дітей із *H. pylori*-асоційованою виразкою ДПК та рівень 25(ОН)D як додатковий прогностичний критерій успішності ерадикації.

Отримано нові дані щодо підвищення ефективності ерадикації *H. pylori* із урахуванням патогенетичної ролі антимікробних пептидів та вітаміну Д. Отримані результати дозволяють вибирати оптимальні схеми ерадикаційної терапії виразкової хвороби. Застосування модифікованих схем лікування *H.*

pylori-асоційованої ВДПК асоціюється із підвищенням вмісту 25(OH)D та зниженням вмісту дефензинів альфа 1-3, кателіцидину LL37 у плазмі крові.

Доведено безпеку, доцільність та можливість доповнення стандартних схем синбіотичним препаратом, дія якого спрямована на профілактику або усунення дисбіотичних розладів та підвищення ефективності ерадикаційної терапії.

Результати роботи впроваджено в клінічну практику дитячих лікувально-профілактичних установ 5-ти областей України: КНП «Міська дитяча клінічна лікарня» (м. Чернівці); ОКНП «Чернівецька 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», а також у навчальний процес кафедр педіатричного профілю Буковинського державного медичного університету, Медичного інституту Сумського державного університету.

Особистий внесок здобувача

Автором самостійно опрацьовані дані вітчизняної чи закордонної літератури за обраною темою, проведено 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 ультрасонографічні 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 впровадження в практику охорони здоров'я.

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

Апробація результатів дослідження

Матеріали роботи доповідались на:

1. III International Scientific and Practical Conference «Priority directions of science and technology development» 22-24 Nov 2020, Kiev.
2. 2nd International scientific and practical conference «European scientific discussions». Potere della ragione Editore. 26-28 Dec 2020, Rome, Italy.
3. Українській науково-практичній конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування» 17-18 березня 2021 року, Харків.
4. XIV International Scientific and Practical Internet Conference «Innovation in science and technology» 25 – 26 Jan, 2021. Boston, USA.
5. XXV Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених 12-14 квітня 2021 року, Тернопіль.
6. Науково-практичній конференції з міжнародною участю «IX наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології». 17–18 червня 2021, Дніпро.
7. XIX міжнародній науковій конференції студентів, молодих науковців та фахівців «Акутальні питання сучасної медицини», присвяченій 10-річчю кафедри хірургічних хвороб, оперативної хірургії та топографічної анатомії. 14-15 квітня 2022 року, Харків.
8. Українській науково-практичній конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією». 17-18 березня 2022 року, Харків.

9. VII науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю Державної установи «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України» 24 лютого 2022 року, Харків.

10. 4th International scientific and practical conference. Barca Academy Publishing. 8-10 травня 2022року, Barcelona, Spain.

Публікації. За результатами роботи опубліковано 19 наукових праць, із них 9 статей (5 у наукових фахових виданнях України та 4 статті у наукових виданнях бази Scopus), 10 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій.

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, додатку. Робота викладена на 192 сторінках, основний текст займає 154 аркуші. Матеріал ілюстрований у 54 таблицями та 35 рисунками. Показчик літератури містить 283 джерела (107 кирилицею та 176 латиницею).

РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОГЕНЕЗ ТА ЛІКУВАННЯ ВИРАЗКИ ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ В ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Частота виразки дванадцятипалої кишки (ВДПК) у дитячому віці динамічно зростає, що є актуальною проблемою педіатричної практики [20, 24]. У третини дітей ВДПК характеризується маломаніфестним перебігом, що істотно утруднює діагностику [30]. При цьому проведене своєчасне лікування дозволяє досягти ремісії, попередити рецидив та уникнути хірургічного втручання [36]. Натепер ВДПК визначається як мультифакторна патологія з полігенним типом успадкування, яка характеризується рецидивувальним перебігом, схильна до прогресування, в основі якої лежить утворення виразки в слизовій оболонці ДПК у період загострення з наступним рубцюванням. За наявності "критичного" числа генетично зумовлених ознак формується схильність до утворення виразки, що може реалізуватися при впливі на організм комплексу несприятливих факторів внутрішнього та зовнішнього середовища. Сьогодні медико-соціальне значення даної патології визначають не лише значним її поширенням у найбільш значущі періоди росту і розвитку дитини, яким є шкільний вік, але й хронічним рецидивувальним перебігом, розвитком ускладнених форм хвороби, що у низці випадків призводить до інвалідизації [43, 44, 264].

1.1 Поширеність виразки дванадцятипалої кишки в дітей

Незважаючи на значні успіхи, досягнуті в сучасній гастроентерології, відбувається неухильне поширення захворювань органів травлення [6, 23, 24, 68], особливо серед дитячого населення – з 60–80% до 140–200% [4, 56, 57].

У структурі патології органів травлення ВДПК займає четверте рангове місце. Поширеність ВДПК в дітей у різних країнах світу значно коливається. У 2019 році глобальна поширеність ВДПК становила приблизно 8,09 [95% UI 6,79–9,58] мільйонів, що на 25,82% більше, ніж у 1990 році [47, 276, 277]. Серед 21 досліджуваного регіону поширеність була найвищою в Південній [2,52 (95% ДІ 2,09 -3,01)] мільйона та Східній Азії [1,49 (95% ДІ 1,22-1,82)] мільйона із тенденціями до зростання. У Центральній та Східній Європі, Центральній Азії намітилася тенденція до зниження поширеності ВДПК, при цьому найнижчі показники зафіксовані в Ізраїлі.

Співвідношення діагностованих випадків між чоловіками та жінками становить 1:0,94. Стандартизований за віком рівень поширеності ВДПК становив 94,23 (95% ДІ від 79,10 до 111,93) на 100 000 населення у жінок і 104,98 (95% ДІ від 88,26 до 124,10) на 100 000 населення у чоловіків у 2019 році [164, 277].

Аналізуючи рівень захворюваності серед дітей різних вікових категорій [99, 101] встановлено, що найбільш схильними до патології дигестивного тракту є діти віком 7 років, а пік захворюваності припадає на вік 12-15 років [97, 211]. Це співпадає зі змінами режиму дня дітей, режиму харчування, посиленням психо-емоційного фактора, гіподинамії та переважним перебуванням у приміщенні в зв'язку з початком шкільного навчання, а також фізіологічною перебудовою дитячого організму. Найбільш виражені прояви хвороб дигестивного тракту спостерігаються у підлітковому віці, що пов'язують із гормональним впливом на організм [90].

Поширеність ВДПК серед дитячого населення України становить 0,4 – 4,3% [57]. ВДПК у хлопчиків діагностується частіше, ніж у дівчаток, що повністю співпадає із даними за гендерним розподілом у дорослого населення. Частіше хворіють дівчата віком 9 – 11 років, а хлопчики – 12–14 років. У переважній більшості випадків серед дітей трапляється ВДПК – у 82–87%, виразка шлунка – у 11–13%, поєднана форма — у 4–6% [65, 70, 74].

Сучасний перебіг ВДПК у дітей характеризується певними особливостями, зокрема помолодшання хвороби (вік 7–10 років), збільшення кількості рецидивів, пролонгація запального процесу, відсутність сезонності загострень, клінічні прояви можуть бути нетипові (олігосимптомний перебіг, безбольовий варіант спостерігається майже у 50 % хворих), ускладнення трапляються дещо частіше (кровотечі у 20–25 % осіб, низький ефект від терапії, резистентність до лікувальних схем) [73, 74].

У Чернівецькій області на тлі зменшення чисельності дитячого населення (8186,3 тис. дітей у 2019 р., 7990,4 тис. у 2020 р. і 7204,8 тис. у 2021 р.) рівні захворюваності і поширеності хвороб залишаються високими [78], що свідчить про негативну тенденцію.

1.2 Нові ланки патогенезу виразки дванадцятипалої кишки в дітей

Точка зору щодо етіології та патогенезу ВДПК динамічно змінюється. До складу ймовірних чинників розвитку ВДПК входить група модифікованих (нераціональне харчування, тютюнокуріння, медикаментозні середники, зокрема нестероїдні протизапальні препарати, гормональні, сульфаніламід, резерпін, а також стреси, окремі екологічні чинники) та не модифікованих (вік, стать, спадкова схильність до гіперпродукції соляної кислоти та пепсину, порушення шлунково-кишкової моторики тощо) [97].

Існують так звані «фонові» чинники серед екзогенних впливів, що нерідко супроводжують життя дитини: психо-емоційне навантаження, порушення режиму дня та харчування, зловживання продуктами, що містять барвники та консерванти, домінування в раціоні харчування рафінованих продуктів, які не мають достатньої буферної здатності, погане пережовування їжі тощо [13, 19, 87, 106]. Досить вагомий вклад у структуру розвитку даної патології має незбалансоване споживання вітамінів та мікроелементів з їжею [11, 28, 37, 41].

Важливе значення мають такі етіологічні чинники, як зниження імунологічної реактивності організму дитини після гострих вірусних інфекцій і на тлі хронічних, зокрема, глистових інвазій [81, 83, 100].

Недивлячись на те, що ВДПК розглядається як багатофакторна патологія, участь генетичних чинників в її розвитку до недавнього часу здавалась проблематичною. Останнім часом встановлено генетичні предиктори, наявність яких сприяє розвитку деструктивно-запальних захворювань дигестивного тракту [39, 277], а саме: генетично визначене збільшення маси обкладувальних клітин та їх гіперчутливість до гастрину, підвищення утворення пепсиногену-1, уроджений дефіцит фукомукопротеїдів слизу, недостатність секретованого IgA та простагландинів, група крові (I) та виділення HLA-антигенів B5, B1 B35 [12, 78].

Спадково-конституційний фактор (особливо по лінії батька) реєструється у 30–50 % дітей та відіграє важливу роль у виникненні ВДПК, [30]. Натепер дискутуються декілька гіпотез генетичної зумовленості ВДПК: моногенна, полігенна й мультифакторна. Окремі науковці пропонують гіпотезу, за якої ВДПК у дітей асоціюється з наявністю одного гена при аутосомно-домінантному типі успадкування з неповною пенетрантністю й різною експресивністю [29, 78], інші вказують на полігенний тип успадкування, коли схильність до хвороби формується під впливом комплексу генів, які діють адитивно [22, 23, 26, 78, 251].

Зокрема, досліджено такі генетично детерміновані асоціативні маркери, як групи крові системи ABO, виділення антигенів системи ABH зі слиною, фенотип гаптоглобіну, чутливість до фенілтіокарбаміду та дерматогліфічні ознаки (загальний гребеневий рисунок, величина кута atd, наявність додаткового трирадіуса та мономорфізму). Однак роль інших систем спадкового поліморфізму в розвитку ВДПК вивчена недостатньо.

Участь спадкових факторів у розвитку схильності до ВДПК може бути використана як спосіб виявлення осіб із високим ризиком захворювання, зокрема при таких специфічних маркерах: відсутність третьої фракції лужної фосфатази, підвищені рівні ацетилхоліну, холінестерази у крові, надлишкова проукція соляної кислоти, дефіцит мукополіпротеїдів, уроджений дефіцит 2-макроглобуліну, нестача сіалових та сульфатованих муцинів тощо [7, 8, 104].

При загостренні ВДПК звичайно виявляють рецидивувальну виразку, яка найчастіше асоційована з *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) – у 88–98% випадків [62, 75, 91]. Більшість дослідників пов'язують розвиток ВДПК із інфікуванням *H.pylori* у дитинстві [108, 131]. *H.pylori* - грамнегативна мікроаерофільна бактерія, яка була виявлена в муміях, але вперше описана Баррі Маршаллом і Робіном Ворреном у 1983 році та пов'язувалася з хронічним гастритом і виразковою хворобою.

Поширеність інфекції *H.pylori* в педіатричному віці є високою, різниться від країни до країни та в одній географічній зоні. *H.pylori* інфіковано приблизно 50% усього населення [133, 137, 140, 191, 198]. Найвищі показники інфікування були вказані в Нігерії, Непалі, Сербії, Південній Африці, Нікарагуа та Колумбії - 89,7 %, 88,3 %, 86,8 %, 83,3 % і 83,1 % відповідно, а найнижчі - у Ємені, Індонезії, Бельгії, Гані та Швеції - 8,9 %, 10,0 %, 11 %, 14,2 % і 15 %,8 відповідно, а у Латинській Америці інфіковані 52% дітей і підлітків [118, 139, 159, 143, 163, 211, 213, 219, 279].

Згідно з даними літератури та поточними дослідженнями, поширеність інфекції у Швеції становила 13,6% у дітей віком від 18 до 24 місяців, тоді як в Ірландії та Німеччині рівень інфекції *H.pylori* становив 8,6% і 2,4% відповідно. Болгарія є країною з найбільшою кількістю *H. pylori*-інфікованих дітей віком від 1 до 17 років, тоді як найнижчий рівень інфікування зареєстрований у Нідерландах [207, 210, 216, 269].

Кілька досліджень показують, що передача від людини до людини серед членів сім'ї є частою, причому передача від матері до дитини є

найпоширенішою, а найважливішим шляхом передачі є орально-оральний і орально-фекальний [145, 158, 178, 198, 211]. Високе розповсюдження інфекції *H.pylori* пов'язують із соціально-економічними умовами та харчовими звичками, припускаючи, що такі продукти, як молоко, м'ясо та овочі, можуть бути важливим шляхом передачі [160, 171, 173]. Іншим, але також можливим джерелом інфекції може бути слина.

Висока контамінація *H.pylori* свідчить про те, що найближчим часом буде спостерігатися подальший ріст *H.pylori* - асоційованих захворювань, передусім гастродуоденітів та виразкової хвороби [2, 8, 46, 67, 142, 199].

H.pylori діагностується у 52–55 % дітей із хронічним гастритом та гастродуоденітом, а при ерозивно-виразкових процесах число таких дітей збільшується до 82–98 % [51, 157, 185, 201, 209]. Однак результати спостережень останніх років говорять про зміну тенденцій — до зниження кількості *H. pylori*-асоційованих гастритів (з атрофією) [168, 174] та неопластичних процесів шлунка й ДПК серед дорослого населення [149,]. Окремі дослідження свідчать про погіршення перебігу *H.pylori*-неасоційованих деструкцій, у тому числі в дітей старшого віку [22, 52, 53]. Подальше дослідження поширеності *H.pylori*-асоційованих захворювань у дитячому віці виявило нові закономірності [54, 55, 62, 63, 185, 189, 210] окрім попередніх:

- високий ступінь інфікування жителів мегаполісу, які потрапляють під постійне антропогенне навантаження;
- інфікування *H.pylori* може супроводжуватися абсолютно нормальною гістологічною картиною біоптату СО;
- найбільший ризик інфікування мають діти віком до 7 років;
- низька якість харчування стимулює процес інфікування.

Якщо хвороба, набута в дитинстві, призводить до захворювання в дорослому віці, то, напевно, існує можливість запобігти розвитку виразки шляхом запобігання *H. pylori*-інфекції або її лікування [69, 213, 214]. Проте

профілактичне лікування *H.pylori*-інфекції може спричинити медикаментозну хворобу в дитини та антибіотикорезистентність даного мікроорганізму [215, 216].

Натепер інфікованість *H.pylori* дитячого населення становить 60–70 % [185, 188, 209]. Hong W [et al.], 2019 [164] встановили, що поширеність *H. pylori* залежить від віку та статі. Поясненням статевої різниці вважають той факт, що дівчата можуть бути більш уважними щодо симптомів, які вони відчують, і можуть мати більшу схильність до дигестивних симптомів, що призводить до більшої адресності медичних служб [45, 231, 237]. Дещо вищий рівень інфікування серед хлопчиків порівняно з дівчатками (OR=1,06, 95% ДІ: 1,01, 1,12, I = 43,7%) без статистично значущої різниці встановили інші дослідники [173].

Відомо, що інвазія *H. pylori* ініціює низку запальних та імунних реакцій і супроводжується цілим комплексом морфологічних змін СО [86]. Основними механізмами, якими *H.pylori* індукує запальний процес і ушкодження, є вивільнення токсинів, що стимулюють залучення запальних клітин і ураження ними епітелію СО, а також безпосередня дія *H.pylori* на епітеліоцити, експресію факторів хемотаксису та імунну відповідь організму [113, 194, 199, 225]. Окрім цього, створюється багаторічний дисгормоноз внаслідок впливу бактерії на ендокринні клітини, що секретують мелатонін, нейротензин і соматостатин [234].

Однак інші науковці [152, 237] вказують, що бактерії *H.pylori* викликають доволі незначні ушкодження епітелію й не порушують цілісності СО, а спричиняють часткове пошкодження мікрворсинок у місцях контакту із СО, що призводить до зменшення кількості й об'єму секреторних гранул із відповідним зниженням секреції слизу. *H.pylori* активують продукцію та виділення медіаторів запалення, які підвищують проникність судин і сприяють надходженню до зони запалення нейтрофілів, лімфоцитів, макрофагів [244].

H.pylori призводить до значного зниження кровоплину в СО, дисбалансу продукції мукоїду епітелієм, дистрофії та порушення клітинної диференціації, часткової атрофії залозистих компонентів [82, 254, 256, 263].

Антигенна структура *H.pylori* вирізняється залежно від регіону проживання інфікованих осіб [195, 196]. Виявлено основні антигени, до яких виробляються антитіла – IgG, IgM, секреторні IgA, які здатні проникати через СО. Антигенний стимул *H.pylori* дає можливість збуднику тривалий час взаємодіяти з імунною системою СО, сприяє хронізації хелікобактерної інфекції [187, 268].

У більшості осіб *H.pylori* колонізує СО шлунка, як правило, у дитинстві, та персистує в порожнині шлунка впродовж усього життя за відсутності ерадикаційної терапії [184]. Обстеження та лікування *H.pylori* у дітей показано тільки у невеликій частині пацієнтів [127], оскільки приблизно у 85% дітей інфекція має безсимптомні періоди [176]. Клінічні прояви є неспецифічними [161], і деякі з них можуть бути виправдані наявністю ускладнень [70, 76, 77, 119, 124]. Жодного суттєвого зв'язку між шлунково-кишковими симптомами, болем або характеристиками болю та інфекцією не було задокументовано [33, 142, 146]. Інші дослідження виявили, що симптоми зменшуються за частотою та інтенсивністю або зникають разом із ерадикацією *H.pylori* [31, 175]. Окремі дослідники задокументували статистично значущий зв'язок із болем в епігастральній ділянці [75].

Ще одним фактором патогенезу ВДПК є активація процесів перекисного окиснення ліпідів (оксидативний стрес). Було встановлено, що поліморфноядерні лейкоцити генерують активні форми кисню, гідролітичні ферменти та бактерицидні білки [158].

Відомо, що у розвитку виразкової хвороби істотна роль належить змінам функціональної активності імунної системи, що реалізується Т-і В-лімфоцитами, зокрема цитокінами [98, 121, 123]. Огляд імунологічних

досліджень дозволив резюмувати, що ВДПК у дітей супроводжується підвищенням вмісту про- та протизапальних інтерлейкінів у периферичній крові [117, 152, 170].

Поєднання несприятливих чинників, таких як вплив гіперпродукції хлористоводневої кислоти, пепсину, дуоденогастрального рефлюксу, інфекції *H.pylori* призводить до порушення мікрофлори кишечника.

Frost F. et al. [148] досліджували зв'язок інфекції *H.pylori* зі складом мікробіоти кишечника в популяційному когортному дослідженні Study-of-Health-in-Pomerania (SHIP)-TREND та встановили глибокі зміни в мікробіотах осіб, інфікованих *H.pylori*. Зміни в мікробіоценозі порожнини товстої кишки, як правило, є передвісниками відхилень у мікробіоценозі в інших відкритих порожнинах, а також у фізіологічному статусі організму людини в цілому [48, 64]. Гелікобактеріоз супроводжується порушенням імунореактивності, антимікробної резистентності, метаболічними відхиленнями, дисбіотичними змінами в складі мікрофлори [85, 148, 115, 116, 134, 135, 136]. При цьому складні процеси, що відбуваються в організмі, не дозволяють достовірно судити про первинність або вторинність дисбактеріозу в генезі гелікобактер-асоційованих хронічних запальних захворювань верхніх відділів травного тракту.

Однак дані наукової літератури про кількісні і якісні зміни мікрофлори травного тракту як в нормі, так і при патології різняться між собою [150, 154, 155, 156, 265, 266]. Тому, вивчення мікробіологічних аспектів розвитку захворювань, зокрема асоційованих із *H.pylori*, потребує всестороннього аналізу.

Нещодавно були ідентифіковані як ключові елементи вродженого захисту господаря від інфекції ендогенні антимікробні пептиди (АП) [3, 32]. АП — це маломолекулярні пептиди, які відіграють вирішальну роль у вродженому імунітеті господаря [109] проти широкого спектру мікроорганізмів, включаючи бактерії, гриби, паразити і віруси [110]. На

сьогодні база даних АП [Data Repository of Antimicrobial Peptides (DRAMP), <http://dramp.cpu-bioinfor.org/>] повідомила про 3791 АП. АП визначаються як такі за їхню здатність швидко інактивувати інфекційні агенти [126]. Більшість АП діють, порушуючи цілісність мікробних мембран [132, 220], властивість, яка пояснюється двома загальними структурними характеристиками, тобто сумарним позитивним зарядом і схильністю до згортання в амфіпатичні структури, які дозволяють цим молекулам зв'язуватися до негативно заряджених мікробних поверхонь.

Основним місцем розташування АП є поверхня епітеліальних клітин слизових оболонок, шкірних покривів, азурофільні гранули нейтрофілів, клітини Панета [147]. Існує конститутивна та індукцйбельна продукція АП. Синтез АП індукується переважно патогенасоційованими молекулярними структурами інфекційних агентів і цитокінами (IL-1b, IL-8/CXCL8, TNF-a тощо), які реалізують свою дію через TLR, NLR і цитокінові рецептори відповідно. АП вбудовуються в цільові бактеріальні клітини і, змінюючи свою конформацію, утворюють структури, які в деяких випадках нагадують канали. Деякі молекули АП можуть прикріплюватися до поверхні бактеріальної клітини і утворювати ділянки підвищеної концентрації, за досягнення критичного числа яких вони діють подібно до миючих засобів [179]. Як позитивно заряджені молекули АП проникають крізь мембрани паразитарних і бактеріальних клітин та зв'язуються з поліаніонними молекулами РНК і ДНК. Відповідно до моделі Шай–Мацузакі–Хуанга (Shai–Matsuzaki–Huang), взаємодія АП із бактеріальною мембраною являє собою кумуляцію молекул дефензину на зовнішній поверхні бактеріальної мембрани за рахунок електростатичних взаємозв'язків, проникнення АП у ліпідний бі-шар мембрани і дестабілізації мембрани з порушенням її цілісності [222]. Відомо, що стінка бактерій є проникною як для поживних речовин, так і для таких мікромолекул, як АП.

Спектр дії АП досить широкий. Вони мають антиоксидантний, антигіпертензивний, протигрибковий, противірусний, протибактеріальний та, як на сьогодні передбачають, і протипухлинний вплив [232, 233]. АП також беруть участь у модуляції імунної відповіді [224]. Найбільш вивчені та мають значення для організму людини сімейства АП дефензини та кателіцидини.

Дефензин (ДФ) - одноланцюговий катіонний пептид із молекулярною масою від 3000 до 4500, є одним із найбільш вивчених класів таких природних антибіотиків [248]. Він демонструє широкий спектр мікробіцидної активності проти грампозитивних і -негативних бактерій, мікобактерій, грибків і деяких вірусів із оболонкою. ДФ людини поділяються на α - і β -дефензини на основі розташування трьох внутрішньомолекулярних дисульфідних містків [255]. Серед шести членів людського α -дефензину, ідентифікованих досі, нейтрофільні пептиди людини 1-4 (HNP-1, HNP-2, HNP-3 і HNP-4) локалізовані в азурофільних гранулах нейтрофілів. HNP 1-3 дуже схожі та відрізняються лише однією N-кінцевою амінокислотою, тоді як HNP-4 має лише 32% спільних амінокислотних послідовностей, гомологічних HNP 1-3 [270]. Дефензин-5 (HD-5) і дефензив-6 (HD-6) присутні в кишкових клітинах Панета [255]. Фактично, дослідження *in vivo* показали підвищені концентрації цих ДФ у крові та рідинах організму пацієнтів, інфікованих різними мікроорганізмами [34, 274, 276].

Проведені дослідження показали конститутивну експресію ДФ при інфекції *H. pylori* як *in vitro*, так і *in vivo* [280]. Ці дані підкреслюють важливість ДФ при бактеріальних інфекціях. У дослідженні показано, що концентрації HNP 1-3 у шлунковому соці достовірно відрізнялися у пацієнтів із різними гастродуоденальними захворюваннями. Концентрація HNP 1-3 у шлунковому соці у хворих була достовірно вищою, ніж у суб'єктів здорових осіб, що свідчить про патофізіологічну роль дефензинів у цих захворюваннях. Інше дослідження показало, що концентрації HNP 1-3 у шлунковому соку були значно вищими у *H. pylori*-позитивних пацієнтів, ніж

у *H. pylori*-негативних пацієнтів, і значно знизилися після лікування. Концентрації HNP 1-3 у шлунковому соку корелювали з рівнями IL-8 і щільністю нейтрофілів у СО шлунка та були пов'язані з гістологічним ступенем гастриту, особливо зі ступенями активності. Інтенсивна імунореактивність до сироватки анти-HNPs 1-3 була відмічена в інфільтрації нейтрофілів у СО, інфікованій *H. pylori* [176, 254].

Антимікробні білки здатні змінювати структуру мікробіоти кишечника під час зараження господаря. Під час інфекції *H. pylori* система секреції типу IV експортує CagA в клітини господаря. Транслокований CagA піддається фосфорилуванню тирозину в клітинах-хазяїна і безпосередньо опосередковує активацію SHP-2 (Src homology domain P-2) шляхом зв'язування з доменами SH2 залежно від фосфорилування. Після активації CagA SHP-2 дефосфорилує внутрішньоклітинні домени EGFR, тим самим скасовуючи синтез hBD-3 (мРНК та білок), і підвищує життєздатність бактерій [227].

Кателіцидини (КЛ, CL) є захисними пептидами господаря з антимікробними та імуномодуючими функціями [167, 247]. Ці ефекторні молекули вродженої імунної системи багатьох хребетних різноманітні за своєю амінокислотою послідовністю, але мають такі фізико-хімічні характеристики, як позитивний заряд і амфіпатичність. Окрім антимікробної дії, КЛ мають широкий спектр імуномодуючих функцій: як посилюють, так і пригнічують запалення, керують хемотаксисом і впливають на диференціацію клітин, головним чином у напрямку імунної відповіді першого типу. Найбільш досліджений кателіцидин LL-37. Людський LL-37 [169, 258] посилює продукцію TNF α в лінії клітин макрофагів миші RAW264.7 і PR-39 свині в лінії клітин макрофагів свиней 3D4/31. Експресія IL-1 β посилюється LL-37 через рецептор P2X7 на моноцитах.

LL-37 активує протизапальні рецептори, такі як TGF- β R, і стимулює секрецію протизапального цитокіну IL-10 [79, 271]. LL-37 також моделює

вивільнення IL-1Ra в нейтрофілах, антагоніста IL-1 β , і пригнічує продукцію IL-1 β і TNF α моноцитами запалення, індукованими IL-32 [273]. Відомо, що в осіб, інфікованих *H.pylori*, підвищена експресія hCAP-18/LL-37 у слизовій оболонці шлунка, а значить збільшення продукції бактерицидного пептиду LL-37 може відіграти ключову роль у захисті хазяїна проти *H.pylori* [17, 84, 58, 88, 141]. Підвищена експресія пептиду hCAP-18/LL-37 у шлунковому слизі інфікованих осіб може виконувати додаткові функції – протизапальну та цитопротекторну [259].

У науковій літературі обговорюються результати досліджень активності АП у дітей, зокрема, при інфекції сечовидільної системи, респіраторної системи, атопічного дерматиту, середнього отиту тощо [3, 14, 17, 32, 49].

Відомо, що активація імунокомпетентних клітин є кальцій-залежним процесом. Недостатність або дефіцит вітаміну Д (25(OH)D) в організмі розглядається як предиктор розвитку багатьох хронічних захворювань, а також інфекцій [15, 59, 60, 66, 71, 72, 80, 105]. Імунорегуляторні ефекти недостатності 25(OH)D проявляються у вигляді посилення прозапального вектору вроджених та адаптивних імунних реакцій [93]. Причому вплив 25(OH)D на вказані процеси має дозозалежний ефект [1, 153]. За відсутності або дефіциту 25(OH)D в організмі відбувається затримка дозрівання лімфоцитів на стадії лімфобластів, від чого значно страждають процеси імунної відповіді на антигенні подразники [16]. Підтвердженням значущості 25(OH)D в імунній регуляції є результати численних експериментальних і клінічних досліджень, що демонструють зв'язок між низькими рівнями 25(OH)D і підвищеною сприйнятливістю до різних інфекцій (вірусної, бактеріальної, грибкової етіології), а також до розвитку автоімунної й алергічної патології [27, 38, 40, 42, 50, 165]. Існує думка, що дефіцит 25(OH)D знижує ефективність ерадикації інфекції *H.pylori* у інфікованих пацієнтів [146, 186].

У людей та інших приматів 1,25(OH)₂D регулює експресію гена антимікробного пептиду кателіцидину. 1,25(OH)₂D є прямим регулятором антимікробної вродженої імунної відповіді [239]. Промотори генів антимікробного пептиду кателіцидину людини і дефензину β2 (defB2) містять узгоджені елементи відповіді на вітамін D, які опосередковують 1,25(OH)₂D-залежну експресію гена. 25(OH)₂D індукує експресію гена АП в ізольованих людських кератиноцитах, моноцитах і нейтрофілах, а також у клітинних лініях людини, а 1,25(OH)₂D разом із ліпополісахаридами синергічно індукує експресію цАМФ у нейтрофілах [283].

Широкий спектр антимікробної дії разом з імуномодулюючими та регуляторними властивостями роблять АП, зокрема ДФ та КЛ перспективними терапевтичними засобами для лікування захворювань пов'язаних із інфекцією та/або запаленням [275, 281].

Отже, основними факторами патогенезу виразкової хвороби є кислотно-пептична агресія та інфекція *H.pylori* на фоні спадкової схильності, які взаємно посилюють свою патологічну дію, причому *H.pylori* підтримує хронічний перебіг захворювання, періодично створюючи загрозу рецидиву.

Дослідження мікробіоценозу товстої кишки необхідне для вивчення механізмів хронізації запальних захворювань, їх подальшого прогресування і реалізації запальної реакції по шляху ульцерогенезу.

1.3 Сучасні підходи до лікування хелікобактер-асоційованої виразки дванадцятипалої кишки в дітей

Незважаючи на те, що *in vitro* *H.pylori* високочутливий до медикаментозного впливу, лікування *H.pylori*-асоційованого захворювання є тривалим процесом [35, 144, 151, 172, 177]. Більш ніж 25-річний досвід лікування хелікобактерної інфекції показав, що ерадикація стає все більш важким завданням, оскільки мікроорганізм швидко набуває стійкість до

антибактеріальних [138, 16, 18, 183, 190]. У зв'язку з цим ерадикаційна терапія інфекції *H.pylori* залишається у фокусі уваги світових експертів, а також щоденною потребою педіатрів та практичних гастроентерологів [103, 181, 182, 184]. Міжнародні погоджувальні документи істотно уточнили правила діагностики, лікування і профілактики патології, асоційованої з *H.pylori* (Маастрихт I-III, IV-V / Флорентійський консенсус) [102, 206-208]. Важливе значення в констатації сучасних поглядів на проблему лікування *H. pylori*-асоційованого хронічного гастриту і функціональної диспепсії мав Кіотський консенсус [269]. Крім того, Американською колегією гастроентерологів та Канадською асоціацією гастроентерологів у 2017 році підготовлено посібник з діагностики та лікування диспепсії, де приділено значну увагу лікуванню хелікобактерної диспепсії. Відзначено особливості діагностики та лікування інфекції *H. pylori* у дітей [245].

Різні схеми антихелікобактерної терапії перевищують ефективність ерадикації *in vitro* більше 90%, однак в організмі людини досягти такого ерадикаційного ефекту не вдається [252, 253]. У загальному клінічному досвіді більш реалістична ефективність становить 60-70%, при цьому недосягнення ерадикації *H.pylori* не можна просто пояснити тільки закономірностями антибіотикорезистентності [249, 250, 257]. Пул пацієнтів із стійкою інфекцією через невдалу терапію збільшується і це стає важливою медичною проблемою. Тобто, уявлення про *H.pylori*-асоційовані захворювання в такому випадку є надто спрощеним. Незадовільні результати класичних ерадикаційних схем змушують проводити повторні курси лікування, в зв'язку з чим існує необхідність не тільки пошуку нових ефективних схем ерадикації першої лінії, оптимально працюючих в умовах високої антибіотикорезистентності, а й розробки нових напрямків у проведенні антихелікобактерної терапії, впливаючи на інші ланки патогенезу хелікобактерної інфекції [260].

Сьогодні на шляху анти-*H.pylori* терапії існують певні проблеми [107]. Так, діагностика цієї інфекції до лікування становить лише 22,5%, контроль ефективності ерадикації — 6,7%. За результатами дослідження ULCER, лише у 18% випадків клініцисти застосовують раціональну ерадикаційну терапію, у 81% — нераціональну (низькоефективні схеми, монотерапію, препарати з недоведеною клінічною ефективністю, неадекватне дозування), в 1% ерадикаційну терапію не призначають взагалі [183].

Іншою проблемою є зниження з кожним роком ефективності потрійної ерадикаційної терапії в усьому світі [228, 22, 230, 235, 240, 241, 243]. На жаль, класична схема (інгібітор протонної помпи + кларитроміцин + амоксицилін), окремі препарати, які входять до її складу (зокрема кларитроміцин), а також левофлосаксид, вже не такі ефективні, як раніше [215, 238]. Ці дані зіставні з отриманими в Україні. Так, у 2008 році, згідно з результатами досліджень, схема інгібітор протонної помпи + кларитроміцин + амоксицилін була ефективною у 82% пацієнтів із виразковими пошкодженнями ДПК, а у 2014 р. ця трьохкомпонентна схема значно знизила свою ефективність до 72% [94, 262].

Останнім часом проведено велику кількість робіт, в яких вивчали різні альтернативні схеми ерадикаційної терапії із застосуванням інших додаткових препаратів [89, 282]. Зокрема, потужна кислотоінгібіція розглядається як один із можливих шляхів подолання резистентності *H.pylori*. Застосування інгібіторів протонної помпи у вищих дозах або 2 рази на добу ще більше потенціює чутливість *H.pylori* до антибіотиків [151, 217, 218].

Потрійна терапія на основі інгібіторів протонної помпи з амоксициліном і кларитроміцином рекомендована як терапія першої лінії при захворюваннях, пов'язаних із *H.pylori*, у дітей [193]. Однак показники ерадикації цієї схеми з кожним роком знижуються, особливо тому, що штами *H.pylori* стають дедалі стійкішими до кларитроміцину. З іншого боку,

більшість дітей з інфекцією *H.pylori* залишаються безсимптомними, хоча у певного відсотка інфікованих дітей розвиваються захворювання, пов'язані з *H.pylori*. Попередні педіатричні настанови щодо *H.pylori* не рекомендували стратегію «тестування та лікування» для інфекції *H.pylori* у безсимптомних дітей. Нещодавно Північноамериканське товариство дитячої гастроентерології, гепатології та харчування (NASPGHAN) і Європейське товариство дитячої гастроентерології, гепатології та харчування (ESPGHAN) оновили спільні рекомендації щодо *H.pylori* [170].

Відповідно до цих рекомендацій діагностика *H.pylori* в педіатричній популяції вимагає позитивного висіву або гістопатологічного результату *H.pylori* гастриту, що супроводжується ще одним обстеженням, наприклад уреазним швидким тестом. Крім того, лікування дитячої інфекції *H.pylori* рекомендують адаптувати відповідно до регіональної тенденції резистентності до антимікробних препаратів або приписом ерадикації, який є більш ефективним на місцевому рівні. Не рекомендують і послідовну терапію в дітей [7].

У дослідженні [267] було показано, що дефіцит вітаміну D пов'язаний із гіршими темпами ерадикації *H.pylori* при лікуванні. Тому вітамін D, здається, важливий не тільки для захисту від інфекції *H.pylori*, але для забезпечення успішного лікування.

Дефіцит вітаміну D може призвести до зниження імунітету через знижену секрецію як КЛ, так і ДФ. Це могло би, принаймні частково, пояснити підвищену поширеність інфекції *H.pylori* серед пацієнтів із низьким вмістом вітаміну D. Крім того, вітамін D може підтримувати внутрішньоклітинне знищення бактерій шляхом індукції секреції оксиду азоту всередині макрофагів.

Останні дослідження показали, що аналоги вітаміну D можуть мати антимікробні ефекти [159]. Інші дослідження встановили, що рівень вітаміну D у плазмі крові може мати вплив на ерадикацію *H.pylori* [205].

На сьогодні пробіотики є новою альтернативою лікуванню інфекції, викликаной патогенною бактерією *H.pylori* [192]. У рандомізованому подвійному сліпому, плацебо контрольованому дослідженні [200] було оцінено ефективність застосування пробіотичного засобу *L. fermentum* UCO-979C в лікуванні інфекції *H.pylori*. Застосування штаму *L. fermentum* UCO-979C значно зменшило інфекцію *H.pylori*, продемонструвавши 92,6% ефективність у запобіганні інфікування цим збудником у неінфікованих осіб.

У 29 дослідженнях (3122 учасники), які включали 17 пробіотичних схем порівняно з плацебо потрійна терапія з додаванням пробіотиків значно збільшила рівень ерадикації *H. pylori* (ВР 1,19, 95% ДІ 1,13–1,25) і зменшила частоту загальних побічних ефектів (ВР 0,49, 95% ДІ 0,38–0,65). Крім того, у доповненій потрійній терапії *Lactobacillus casei* було визнано найкращим для рівня ерадикації *H.pylori* (P score = 0,84), а також мультиштам *Lactobacillus acidophilus* і *Lactobacillus rhamnosus* для загальної кількості побічних ефектів (P score = 0,93). Що стосується підтипів побічних ефектів, мультиштам *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus reuteri*, *L. rhamnosus*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus sporogenes* і *Streptococcus thermophilus* був найкращим для зменшення появи діареї; мультиштам *Bacillus mesentericus*, *Clostridium butyricum* і *Streptococcus faecalis* для втрати апетиту; мультиштам *B. longum*, *Lactobacillus bulgaricus* і *S. thermophilus* для лікування запорів; мультиштам *Bifidobacterium bifidum*, *B. infantis*, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *L. casei*, *L. reuteri* та *Streptococcus* для порушення смаку; *Saccharomyces boulardii* для здуття живота; багатоштамні *Bifidobacterium breve*, *B. infantis*, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *L. casei*, *L. rhamnosus* і *S. thermophilus* для нудоти/блювання.

Пробіотики рекомендуються як доповнення до потрійної терапії в педіатрії, а ефективність потрійної терапії пов'язана з додаванням конкретних пробіотиків [212, 268]. Використання пробіотиків може бути корисним, оскільки воно зменшує побічні ефекти ліків і, отже, дотримання

курсу лікування, необхідного для успішної ліквідації [201, 223, 226, 261]. Потрібні подальші дослідження, пов'язані з дотриманням різних схем лікування, вищих доз інгібіторів протонної помпи та квадротерапії, особливо у пацієнтів із невідомою чутливістю, мультирезистентними штамами та невдачею лікування [196, 202, 262].

Рішення про дослідження та лікування хелікобактерної інфекції у дітей має ґрунтуватися на забезпеченні справжньої користі, беручи до уваги низьку частоту ускладнень на цій стадії, рецидив інфекції, вірогідний зворотний зв'язок з алергічними та імунологічними захворюваннями, антимікробну стійкість [194, 203].

Отже, ВДПК є системним мультифакторним захворюванням при якому інфекцію *H. pylori* можна розглядати як один із важливих, але діючих переважно місцево, факторів патогенезу виразкової хвороби, і як індикатор ризику її рецидиву.

Узагальнюючи про сучасний стан вчення про виразкову хворобу, слід зазначити, що походження (її етіологія), як і раніше, залишається невідомим. Ця багато в чому загадкова, своєрідна хвороба (*morbus sui generis*) вимагає подальшого всебічного вивчення та наукового обґрунтування нових, більш ефективних терапевтичних засобів, що використовуються для її лікування.

Список опублікованих наукових праць до розділу 1:

1. Сорокман ТВ, Молдован ПМ, Макарова ОВ. Перспектива застосування антимікробних пептидів як антигелікобактерних засобів у педіатричній практиці (огляд літератури). Сучасна педіатрія. Україна. 2020;8 (112):47-54. doi 10.15574/SP.2020.112.47.
2. Сорокман ТВ, Молдован ПМ, Колєсник ДІ, Сокольник ІС, Макарова ОВ. Ендогенні поліпептидні фактори росту в дітей, хворих на виразку дванадцятипалої кишки. Сучасна педіатрія. Україна. 2022;122(2):27-31.

3. Sorokman Tamila, Moldovan Pavlo. Modulator of the immune system: 1,25(OH)(2)D(3). III International Scientific and Practical Conference «Priority directions of science and technology development» 22-24 Nov 2020, Kiev.c.146.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І 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 (генеральний директор Павлюк В.О.), гастроентерологічного відділення КНП «Міська дитяча клінічна лікарня», м. Чернівці (генеральний директор Білоус Д.Г.), 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 щиру подяку адміністрації Буковинського державного медичного університету та співробітникам ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня», КНП «Міська дитяча клінічна лікарня», ТОВ «Дігест» та лабораторії 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 17.09.2020 р.), що підтверджено 18 листопада 2022 року (протокол № 8).

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.

Проспективне рандомізоване клініко-епідеміологічне дослідження. Для формування вибірки був вибраний описовий тип дослідження з одномоментним зрізом.

Репрезентативність вибірки досягалася завдяки випадковому відбору дітей, що хворіли на виразку дванадцятипалої кишки (ВДПК) та із числа дітей, які не хворіли. Кількість дітей становила 5% від загальної кількості дітей шкільного віку, що є достатнім для оцінки обстеженої вибірки як репрезентативної для показників, що вивчалися.

Критерії включення в дослідження:

1. Однотипність клінічного діагнозу (діагноз виразка дванадцятипалої кишки) верифіковано у ОДКЛ згідно наказу МОЗ України №53 від 29.01.2013 року [61];
2. Національність (етнічні українці).
3. Місце проживання (місто Чернівці, Чернівецька область).
4. Вік (7-18 років).
5. Підписана інформована згода батьків та дитини на участь у дослідженні.

Критерії не виключення в дослідження:

1. Вік менше 7 років або старше 18 років.
2. Наявність інших запальних захворювань в гострій фазі та ускладнень (виразковий коліт, хвороба Крона, целиакія) та захворювань, які можуть впливати на рівень вітаміну Д у сироватці крові (гіпертиреоз, мальабсорбція, рахіт, гіперкортицизм, важкі захворювання печінки, хвороби нирок).

3. Вживання лікарських засобів (інгібітор протонної помпи, антибіотики препарати вісмуту) за чотири тижні до ендоскопії та препаратів 25(OH)D3, нестероїдних протизапальних препаратів, глюкокортикоїдів.

4. Алергія на препарати, які включені до схеми ерадикаційної терапії.

5. Куріння.

6. Наявність захворювань ротової порожнини та зубів.

7. Непідписання інформованої згоди батьками та пацієнтом на проведення запланованого обстеження.

8. 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

Проводилося багатопланове анкетування за розробленими анкетами, які включали паспортні дані, місце та матеріально-побутові умови проживання дітей, склад сім'ї, наявність спадкових та хронічних захворювань у родині, уроджених вад розвитку, характер перебігу вагітності і пологів, спосіб життя дитини та сім'ї в цілому, шкідливі звички батьків, характер професійної діяльності, наявність стресових ситуацій в сім'ї.

Проводилось опитування дитини і її батьків з метою оцінки характеру харчування (склад їжі, вживання гострої, жирної, смаженої їжі, регулярність та режим харчування), користування шкільною їдальнею, а також режиму дня (тривалість перебування на свіжому повітрі, час приготування уроків, фізична активність).

Крім того, учасників дослідження запитали про рекомендований графік лікування, чи він був проведений правильно та повністю, а якщо ні, то які причини призвели до припинення лікування. Особисті дані були захищені для збереження анонімності пацієнта після завершення лікування.

Усім дітям проводилось загальноприйняте об'єктивне обстеження всіх органів і систем та загально-клінічні аналізи (загальний аналіз крові, сечі, аналіз крові на цукор за методом Хагедорна - Йенсона, біохімічний аналіз крові, аналіз калу на наявність яєць гельмінтів та копрограма).

Застосовані інструментальні методи дослідження включали:

- езофагогастродуоденоскопію за допомогою фіброгастродуоденоскопу "Pentax FG – 24P" з визначенням ендоскопічних критеріїв наявності *H.pylori*, щиткову біопсію слизової оболонки шлунка та ДПК за загальноприйнятими правилами забору з наступним приготуванням мазка-відбитка, прокрашуванням та бактеріоскопією з метою діагностики *H. pylori*;

- РН-метрію за методикою Чорнобрового В.М. (1990 р.) за допомогою РН-метра «РН-150М»);

- ультразвукове дослідження органів черевної порожнини.

Всі дослідження проводились за загальноприйнятими методиками.

Інфікування *H.pylori* підтверджували цистоскопією мазків-відбитків, які профарбовували азур-еозином, розглядали під масляною імерсією зі збільшенням х 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. Методом стандартного імуноферментного аналізу виявляли наявність антигену CagA *H. pylori* в калі.

Дослідження мікрофлори товстої кишки проводилося відповідно до рекомендацій Р.В. Епштейн-Литвак і Ф.Л. Вільшанської (1977). Матеріалом для дослідження служили фекалії, взяті з останньої порції випорожнень

вранці в день дослідження. Фекалії (1 г) відбирали в пробірку з 9 мл стерильного середовища "СКС-199". Пробірку щільно закривали і протягом 2-3 годин доставляли в лабораторію, де в безповітряному боксі з анаеробною газовою сумішшю готували гомогенат, а потім виконували ряд серійних десятиразових розведень у пробірках з середовищем «СКС-199». Використовувався класичний метод посіву фекалій, розведених в ізотонічному розчині натрію хлориду (10^2 - 10^9) на диференційно-діагностичні середовища (референтні штами *Escherichiacoli* ATCC25922; *Pseudomonasaerugenosa* ATCC27853-(F51); *Bacillussubtilis* ATCC6633; *Staphylococcusaureus* ATCC25923-(F-49); *Klebsiellapneumonia* № 43; *Proteusmirabilis* №50; *Proteusvulgaris* №52; *Citrobacter coseri* ATCC 27156). Для виділення аеробних бактерій поміщали в термостат і інкубували при 37°C протягом 1-2 діб (чашки із середовищем Сабуро залишали після цього ще на 2 доби при кімнатній температурі). Для виділення анаеробних мікроорганізмів чашки поміщали мікроанаеростат з анаеробною газовою сумішшю і інкубували в термостаті при 37°C протягом 2-3 діб. Після інкубації посівів у термостаті всі типи колоній підраховували та мікроскопували. Підрахунок кількості кожного виду мікроорганізмів в 1 г фекалій проводили за формулою: $M=N \cdot 10^p$, (де М - число мікроорганізмів в 1 г; N - кількість колоній, що вирости на чашці; p - ступінь розведення матеріалу).

Для оцінки ступеня тяжкості дисбактеріозу використовували класифікацію Куваєвої І.В. і Ладодо К.С. (1991).

Індекс зустрічання (Р) визначали числом штамів певного виду відносно загальної кількості штамів мікроорганізмів, виділених в обстежених хворих, у вигляді нижченаведеної формули: $P = A/B$, де А – число штамів певного виду; В – загальна кількість штамів. Індекс постійності (С) характеризує відсоток виділення того чи іншого виду мікроорганізмів у патологічному матеріалі (випорожненнях тощо) обстежених пацієнтів і вираховується за

формулою: $C = p/P \times 100\%$, де p – кількість зразків, що містять досліджуваний вид; P – кількість взятих зразків.

Рівні 25(OH)D у сироватці вимірювали за допомогою імунохемілюмінесцентного методу (аналізатор Malgumi 600, виробник Snibe, КНР). Сироватки, отримані центрифугуванням, зберігалися при -20°C і одночасно аналізувалися фахівцями, які не бачили групового розподілу. Оцінку результатів проводили відповідно до рекомендацій Міжнародного товариства ендокринологів (Holick MF, 2011): дефіцит вітаміну D - 25 (OH) D менше 20 нг / мл (менше 50 нмоль / л); недостатність вітаміну D - 25 (OH) D 21-29 нг / мл (51-75 нмоль / л); нормальний вміст вітаміну D - 25 (OH) D 30-100 нг / мл (76-250 нмоль / л).

Оцінка ефективності проведеного лікування

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. Оцінку ефективності ерадикації *H. pylori* проводили за результатами визначення антигену *H. pylori* в калі через 4 тижні після закінчення терапії. Порівняльну оцінку ефективності різних методів лікування проводили на основі аналізу часу редукції основних симптомів захворювання, терміну зникнення ознак запалення СО шлунка/ДПК, розрахунку епідеміологічних показників ефективності лікування, тривалості ремісії.

Усі дані були оброблені (кодування, введення, перевірка та аналіз 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. Безперервні змінні були зведені в таблицю як середнє значення та

стандартне відхилення. Категоріальні змінні виражалися числами та/або відсотками. Усі статистичні тести є двобічними.

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 загальноприйняту 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.

Ефективність проведеного лікування оцінювали з урахуванням зниження відносного ризику (ЗВР) небажаної події, збільшення відносної користі (ЗВК) з урахуванням мінімальної кількості хворих, яких необхідно пролікувати для отримання 1 позитивного результату (КХНП).

2.2 Клінічна характеристика обстежених дітей

Детальне клінічне обстеження було проведено у 122 хворих на ВДПК дітей віком 7 – 18 років, які становили основну групу дослідження та у 83 практично здорових дітей відповідного віку (група порівняння). Діти основної групи залежно від позитивного чи негативного тесту на інфекцію були розподілені на дві підгрупи: I – діти з позитивним тестом на (n = 98) та II - діти

з негативним тестом ($n = 24$). Крім того, діти обох груп були розподілені на підгрупи за віком, статтю та місцем проживання, а основної групи ще за тривалістю захворювання (табл. 2.1, 2.2, 2.3).

Таблиця 2.1

Розподіл дітей за віком та зоною мешкання

Зона мешкання	Основна група		Всього	Група порівняння		Всього
	Вік дітей (роки)			Вік дітей (роки)		
	7-12 (абс./%)	13-18 (абс./%)		7-12 (абс./%)	13-18 (абс./%)	
м. Чернівці	21 / 17,2	52 / 42,6	73	12 / 14,4	33 / 39,7	45
Чернівецька область	11/9,0	38/31,1	49	7/8,4	31/37,3	38
Разом	32 / 26,2	90/ 73,8	122	19/ 22,9	64 / 77,1	83

Таблиця 2.2

Розподіл дітей за статтю та зоною мешкання

Зона мешкання	Основна група		Всього	Група порівняння		Всього
	Хлопці	Дівчата		Хлопці	Дівчата	
м. Чернівці	44/36,1	29/23,8	73	22/26,5	23/27,7	45
Чернівецька область	29/23,8	20/16,4	49	18/21,6	20/24,1	38
Разом	73/59,8	49/40,1	122	40/48,2	43/51,8	83

Таблиця 2.3

Розподіл хворих дітей за віком і тривалістю захворювання

Вік (роки)	Тривалість хвороби					
	До року		1-3 роки		> 3 років	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
7-12	17	13,9	11	9,0	4	3,3
13-18	44	36,1	32	26,2	14	11,4
Всього	61	50,0	43	35,2	18	14,7

Серед обстежених дітей як основної групи, так і групи порівняння переважали хлопчики (59,8 %).

З метою оцінки ефективності запропонованої удосконаленої схеми лікування Н. pylori-асоційованої ВДПК пацієнти були розподілені на три лікувальні групи: лікувальна група I (ІЛГ, n=33), яка отримувала протокольну терапію (згідно наказу МОЗ України №53 від 29.01.2013 року), II лікувальна (ІІЛГ, n=32), яка отримувала протокольну терапію та препарат вітаміну Д (вітамін Д3 2000 МО 1 раз на добу 1 місяць), III лікувальна група (ІІІЛГ, n=33), яка отримувала удосконалену схему лікування – протокольну терапію та ад'ювантну із включенням препарату вітаміну Д та синбіотика по 1 саше 2 рази на день 1 місяць (саше, 3 г порошку, який містить ліофілізовані бактерії *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) та *Bifidobacterium animalis* ssp. (BB-12) у співвідношенні 1:1 у кількості $1,95 \times 10^9$ КУО та фруктоолігосахарид 1400 мг (рафтилоза).

Всі обстежені діти основної групи поступили до стаціонару в стадії загострення. Аналіз особливостей перебігу ВДПК дозволив виявити чітку залежність загострення хвороби від пори року (найбільша частота спостерігалася в осінньо-весняний період – 64,7%).

У таблиці 2.4 представлений розподіл хворих дітей за віком та тяжкістю перебігу захворювання.

Таблиця 2.4

Розподіл хворих дітей за віком та тяжкістю перебігу захворювання

Вік (роки)	Діти з легким перебігом захворювання (n)	Діти із середньо-тяжким перебігом захворювання (n)
7-12	22	10
13-18	38	52
Всього	60	62

При оцінюванні анамнестичних даних встановлено, що у 63 (51,6%) дітей основної групи спадковість щодо патології шлунково-кишкового тракту обтяжена по батьківській лінії, у 32 (26,2%) дітей – по материнській лінії, необтяжений генеалогічний анамнез виявлено у 27 (22,1%) дітей.

При аналізі анамнестичних даних дітей обох груп встановлено, що на патологію вагітності та пологів вказували 2/3 матерів дітей основної групи та 1/3 матерів дітей групи порівняння. Доношеними народилися 118 (96,7%) дітей основної групи. Досить часто (73,7%) в анамнезі дітей основної групи мали місце резидуальні явища перинатального пошкодження центральної нервової системи.

У $66,7 \pm 4,8$ % дітей основної групи та $32,4 \pm 1,7$ % дітей групи порівняння відмічалася тривала психотравмувальна ситуація в сім'ї та школі.

При аналізі типової належності сім'ї було встановлено, що $63,1 \pm 6,9$ % дітей основної групи та $80,3 \pm 13,7$ % дітей групи порівняння проживають у повних родин, $36,4 \pm 5,8$ % та $19,7 \pm 3,1$ % дітей відповідно - у неповних родин, причому $37,7 \pm 6,2$ % хворих дітей із малозабезпечених сімей (неможливість повноцінного раціонального харчування, нездоровий психологічний клімат у сім'ї, відсутність оптимальних побутових умов).

Із працюючих батьків хворих дітей $28,6 \pm 3,5$ % матерів та $37,7 \pm 4,3$ % батьків вказали, що їх робота пов'язана з професійними шкідливостями, причому більшість із них мали контакт із хімічними речовинами (під час

зачаття та/або вагітності) порівняно з батьками дітей групи порівняння ($20,4 \pm 1,3 \%$ та $14,4 \pm 2,1 \%$, $p < 0,05$).

Звертав на себе увагу високий показник захворюваності серед дітей основної групи порівняно з дітьми групи порівняння: гострі кишкові інфекції (29,5% та 22,8% відповідно), рецидивуючі та повторні респіраторні захворювання (72,9% та 31,3% відповідно), що вимагало призначення жарознижуючих засобів та антибактеріальної терапії. Хронічні вогнища інфекції діагностовано у (27,6%) дітей основної групи (у 30 (19,7%) – карієс, у 7 (4,6%) – хронічний тонзиліт, у 5 (3,3%) – аденоїди).

У 73,7% хворих ВХ супроводжувалася патологією гепатобіліарної системи (дискінезія жовчовивідних шляхів, деформація жовчного міхура, хронічний холецистохолангіт, холецистит). У 21,6 % обстежених дітей виявлені антитіла до еластази в низьких концентраціях – $28,9 \pm 4,7$ Од/мл. Суттєвої різниці ($p > 0,05$) між показником антитіл до еластази при різних локалізаціях виразки дванадцятипалої кишки не спостерігалось. При більш ретельному аналізі встановлено, що антитіла до еластази частіше, однак не достовірно ($p > 0,05$), виявлялися у дітей із тривалим больовим синдромом. Кореляційний аналіз засвідчив, що між рівнем амілази та наявністю антитіл до еластази кореляційний зв'язок не простежується ($p > 0,05$). Однак зміни в копрограмі частіше відзначалися у дітей із наявними антитілами до панкреатичної еластази. У дітей із виразкою дванадцятипалої кишки вміст глюкози в крові становив $5,69 \pm 0,03$ ммоль/л, відсоток глікозильованого гемоглобіну - $5,92 \pm 0,04\%$.

У більшості половини (52,0%) дітей було діагностовано дифузний нетоксичний зоб різного ступеня, у 13,8% дітей супутніми були також захворювання видільної системи, у 11,2% - захворювання органів дихання. 9,9% дітей мали в анамнезі харчові або медикаментозні алергічні реакції.

Враховуючи важливу роль харчування в розвитку хронічних захворювань органів травлення, а саме ВХ шлунка та ДПК, ми провели

аналіз і цього анамнестичного фактора. Виявилось, що тільки у невеликої кількості дітей основної групи (20,5%) мало місце природне вигодовування. Крім того, було виявлено, що переважна більшість дітей основної групи (81,9%) харчувались не регулярно, вживали теплу їжу лише 1-2 рази на день (55,7%). У структурі харчування вірогідної різниці у вживанні основних груп продуктів між групами дітей, що порівнюються, не виявлено ($p > 0,05$).

Список опублікованих наукових праць до розділу 2:

1. Сорокман ТВ, Молдован ПМ, Макарова ОВ. Характеристика харчового раціону дітей шкільного віку та частота патології шл-унково-кишкового тракту. Здоров'я дитини. 2021;16(5):22-27. doi:10.22141/2224-0551.16.5.2021.239712.
2. Сорокман ТВ, Остапчук ВГ, Молдован ПМ. Порушення внутрішньосекреторної функції підшлункової залози у дітей із виразкою дванадцятипалої кишки. Тези науково-практичної конференції з міжнародною участю «ІХ наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології» (17–18 червня 2021 р., Дніпро, Україна) Гастроентерологія. 2021;55(2):100.
3. Сорокман ТВ, Остапчук ВГ, Молдован ПМ. Частота виявлення антитіл до еластази у дітей, хворих на виразку дванадцятипалої кишки. Тези науково-практичної конференції з міжнародною участю «ІХ наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології» (17–18 червня 2021 р., Дніпро, Україна) Гастроентерологія. 2021;55(2):100.

РОЗДІЛ 3

ПОШИРЕНІСТЬ ТА КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХЕЛІКОБАКТЕР-АСОЦІЙОВАНОЇ ПАТОЛОГІЇ ВЕРХНІХ ВІДДІЛІВ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ В ДІТЕЙ

Хронічна хелікобактер-асоційована патологія верхніх відділів шлунково-кишкового тракту в дітей характеризуються значною поширеністю, частим розвитком серйозних ускладнень та необхідністю великих фінансових асигнувань для реалізації лікувальних програм. Інфекція *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) дуже поширена в усьому світі, займає достатньо потужні позиції в будь-яких популяціях, варіюючи, наприклад, від 15% в Австралії до 97% — в Африці. Персистенція *H. pylori* у 95% випадків є причиною хронічного гастриту, у 75–80% — виразки шлунка, у 80% — раку шлунка.

3.1. Поширеність хелікобактер-асоційованої патології верхніх відділів шлунково-кишкового тракту в дітей

За результатами аналізу медичної документації (проаналізовано 529 документів) серед органічної патології перше місце посідають хронічні гастрити та гастродуоденіти, друге місце – хронічні ерозивні гастрити та дуоденіти, третє місце стабільно посідає виразка дванадцятипалої кишки (ВДПК). Відзначено певну залежність частоти патології від віку дітей (табл. 3.1).

Аналіз поширеності ВДПК серед дітей Чернівецької області виявив періодичні зростання до найвищого показника у 2020 (0,8‰), зниження у 2021 (0,4‰) та поступове зростання у 2022 (0,6‰), (рис. 3.1).

Проаналізовано частоту ВДПК серед дітей, які знаходилися під нашим спостереженням з 2020 по 2022 рр. залежно від віку. Пацієнти розподілилися наступним чином: від 7 до 12 років – 32 дітей (26,2%), від 13 до 15 років – 40 дітей (32,8%, $p < 0,05$), від 16 до 18 років – 50 (40,9%, $p < 0,05$).

Таблиця 3.1

Частота захворювань верхніх відділів шлунково-кишкового тракту в дітей залежно від віку

Нозології	Діти			
	7-12 років		13-18 років	
	n = 239		n = 290	
	n	M ± m, %	n	M ± m, %
Функціональне захворювання шлунка	51	21,4 ± 3,1	12	4,2 ± 0,6*
Хронічний гастрит	41	17,2 ± 0,9	30	10,3 ± 1,3
Хронічний гастродуоденіт	40	16,7 ± 0,7	32	11 ± 1,1
Хронічний ерозивний гастрит	38	15,9 ± 0,7	58	20 ± 1,7
Хронічний ерозивний гастродуоденіт	37	15,4 ± 0,9	68	23,4 ± 1,9*
Виразка дванадцятипалої кишки	32	13,3 ± 0,5	90	31,03 ± 2,2*
Разом	239	100	290	100

Примітка. * - вірогідно щодо показників у дітей 7-12р., $p < 0,05$.

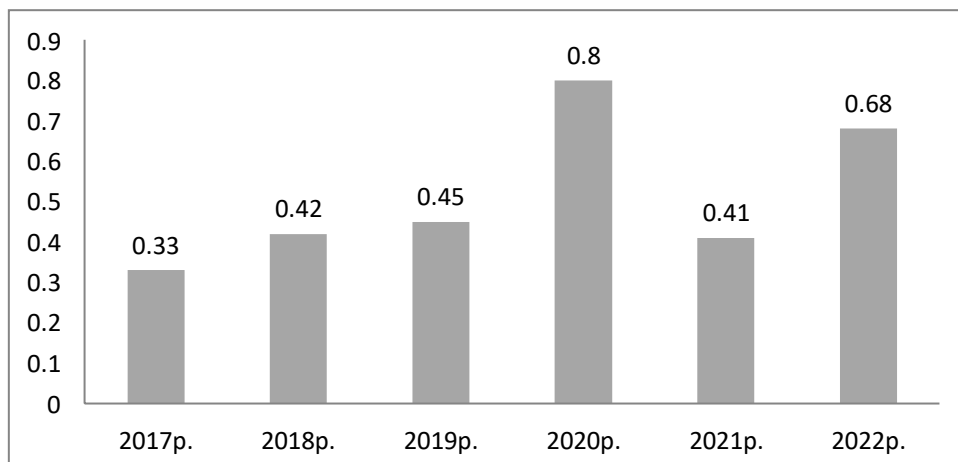


Рис. 3.1 Динаміка захворюваності на виразку дванадцятипалої кишки серед популяції дітей Чернівецької області (%).

За результатами наших досліджень з кожним роком частка дітей молодшого шкільного віку поступово зростала (2020 рік - 8 (6,5%), 2021 рік - 10 (8,2%), 2022 рік – 24 (19,6%).

Серед обстежених дітей, хворих на ВДПК, відмічалася статева різниця: 73 (69,8%) хлопчики та 49(40,2%) дівчатка, ($\chi^2=3,86$, $p<0,05$). Частіше ВДПК, як у дівчаток та і у хлопчиків, траплялася віці 13–15 років.

Середній вік розвитку ВДПК у дівчаток становив $13,9 \pm 1,2$ роки, у хлопчиків – $11,7 \pm 1,3$ роки ($\chi^2=1,19$, $p>0,05$). У хлопчиків відбувалося поступове зростання частоти ВДПК з піком у віці 16 -18 років, на відміну від дівчаток, в яких спостерігали різке зростання частоти ВДПК у віці 15–18 років. Статевो–вікова характеристика дітей, хворих на виразку дванадцятипалої кишки, представлена на рисунку 3.2.

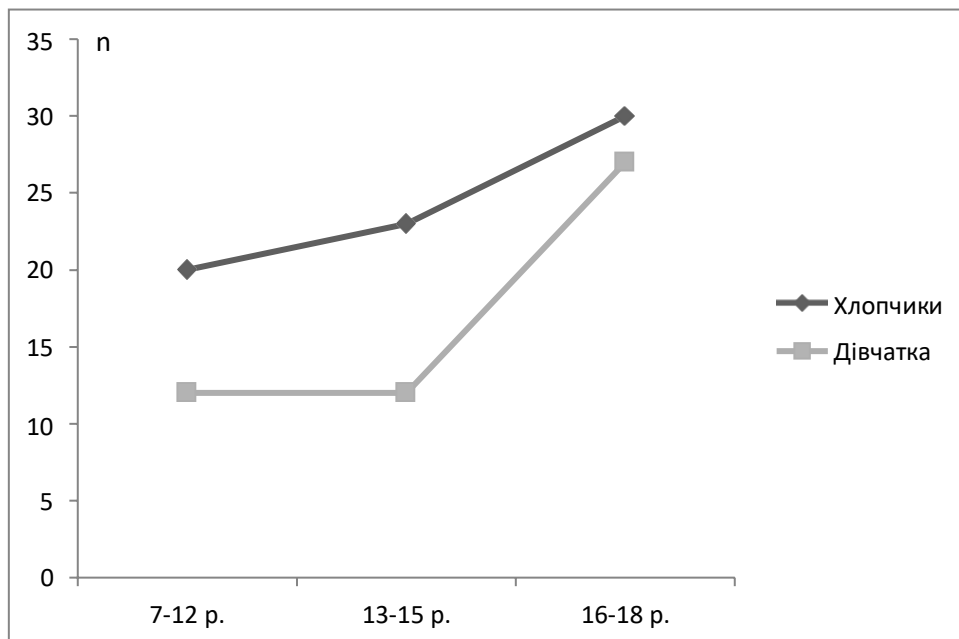


Рис. 3.2 Статево–вікова характеристика дітей, хворих на виразку дванадцятипалої кишки.

За результатами дослідження встановлено, що у 98 (80,3%) пацієнтів, хворих на ВДПК, виявлено позитивний тест на інфекцію *H.pylori*. Розподіл дітей, хворих на ВДПК, залежно від наявності *H.pylori* представлено в

таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Розподіл дітей, хворих на ВДПК, залежно від наявності бактерії *H.pylori*

Група	<i>H.pylori</i> (+)		<i>H.pylori</i> (-)	
	Абс.	%	Абс.	%
Здорові діти n=83	13	15,6	70	84,3
Діти з ВДПК n=122	98	80,3	24	19,7
Діти з ВДПК <i>H. pylori</i> (CagA +) n=69	69	70,4	-	-
Діти з ВДПК <i>H. pylori</i> (CagA -) n=29	29	29,5	-	-

Діти, хворі на *H.pylori*-асоційовану ВДПК, характеризуються високим числом виявлених токсигенних CagA+ штамів *H.pylori* (69 осіб, 70,4 %). Тобто, ВДПК у 1,3 рази частіше перебігає на фоні інфікування CagA+ штамів *H.pylori*.

Внутрішньогруповий аналіз встановив, що серед пацієнтів, хворих на *H. pylori* -асоційовану ВДПК, переважали хлопчики вікової категорії 13-18 років (табл. 3.3), з наявністю токсигенного CagA+ штаму *H.pylori* (табл. 3.4).

Наші дослідження виявили високу сімейну інфікованість *H.pylori*. Так, серед дітей, інфікованих *H. pylori* $78,8 \pm 7,2\%$ мають інфікованого одного з батьків, а $51,1 \pm 3,1\%$ - двох. При дослідженні на носійство братів та сестер інфікованої *H. pylori* дитини також встановлено їх високу інфікованість (рис.

3.3). Чим молодший пацієнт, тим частіше виявлялися інфіковані члени родини.

Таблиця 3.3

Розподіл дітей, хворих на ВДПК, за віком та статтю залежно від наявності *H. pylori*

Група	Стать		Вік (роки)	
	Хлопчики	Дівчатка	7-12	13-18
Діти з ВДПК <i>H.pylori</i> (+) n=98	64	34	20	78
Діти з ВДПК <i>H.pylori</i> (-) n=24	9	15	12	12

Таблиця 3.4

Розподіл дітей, хворих на ВДПК, за віком та статтю залежно від наявності токсигенного CagA+ штаму *H. pylori*

Група	Стать		Вік (роки)	
	Хлопчики	Дівчатка	7-12	13-18
Діти з ВДПК <i>H.pylori</i> (CagA +) n=69	44	25	22	47
Діти з ВДПК <i>H.pylori</i> (CagA -) n=29	15	14	10	19

Нами проаналізована частота виявлення *H. pylori* в дітей, хворих на *H. pylori*-асоційовану ВДПК, залежно від пори року. Достовірно частіше *H. pylori* виявлялась в осінній період – $29,8 \pm 3,5\%$ (рис. 3.4), тоді як серед дітей, хворих на *H. pylori*-негативну ВДПК сезонності не спостерігалось.

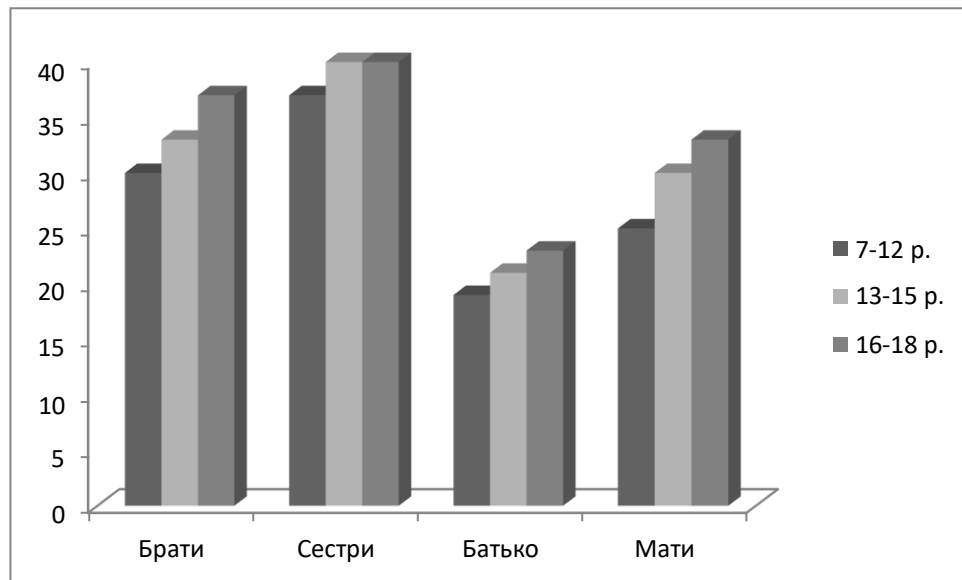


Рис. 3.3 Частота сімейної інфікованості бактерією *H. pylori*.

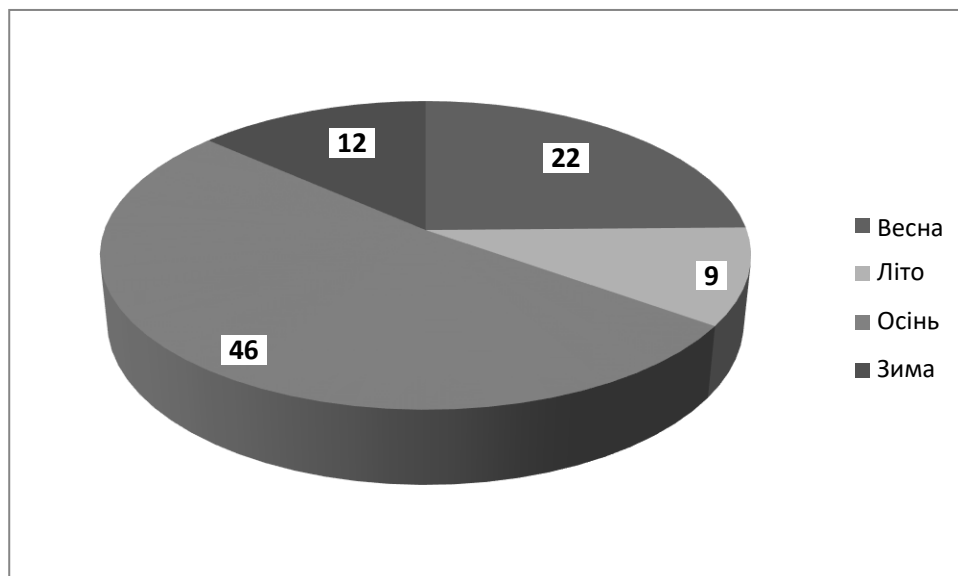


Рис. 3.4 Сезонність виявлення бактерії *H. pylori* в дітей (n).

Більш ніж у половини інфікованих *H. pylori* пацієнтів бактерія локалізувалася в антральному відділі шлунку - 61,1% (рис. 3.5), дещо рідше – у тілі шлунку (35,7%) та поєднання у різних відділах (3,2%).

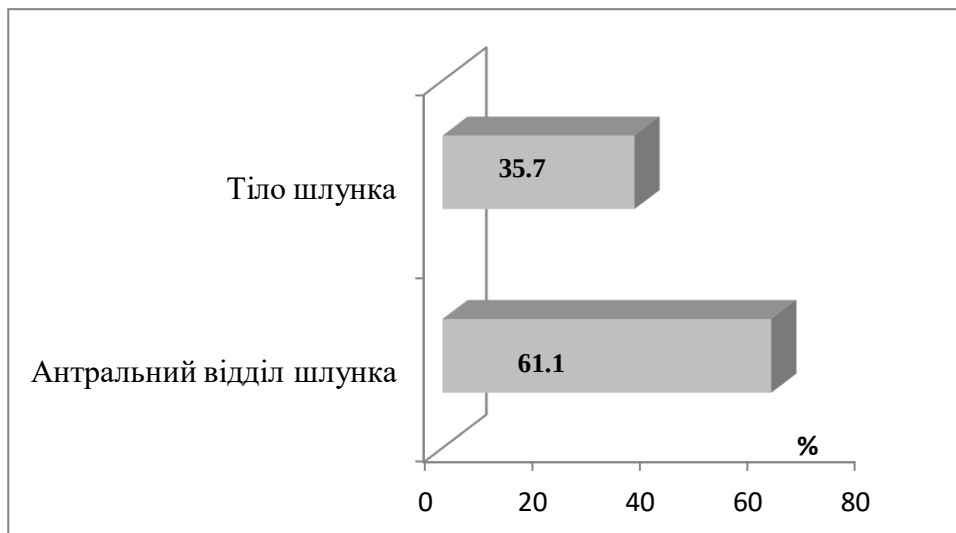


Рис. 3.5 Частота локалізації *H.pylori* в різних відділах шлунку

Нами проаналізовано ступінь та ареол засівання слизової оболонки шлунку *H.pylori*. Результати представлені на рис. 3.6-3.8.

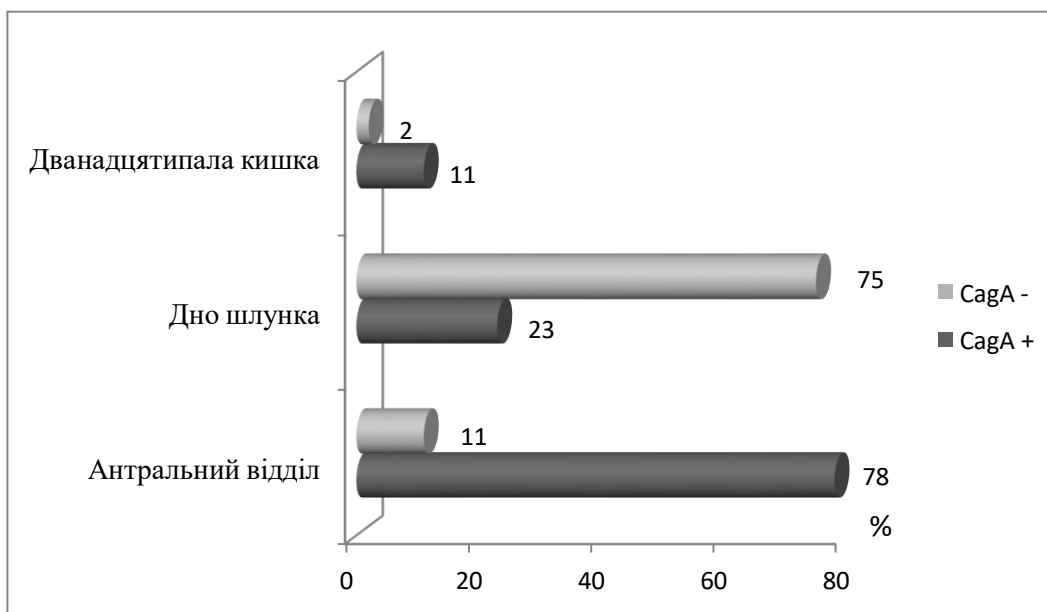


Рис. 3.6 Локалізація бактерії *H.pylori*.

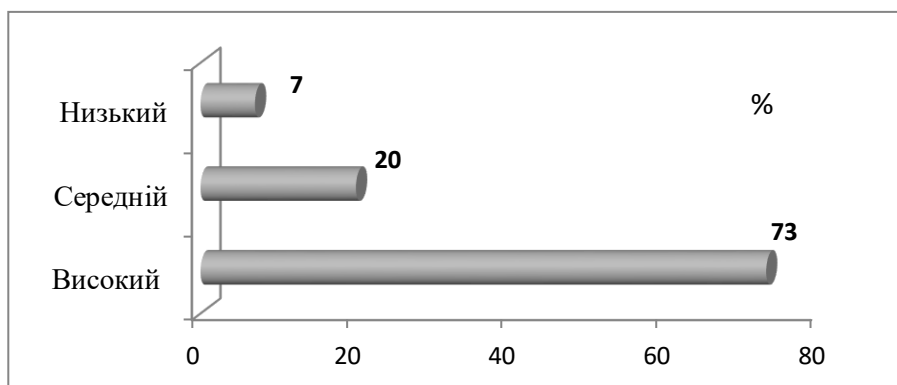


Рис. 3.7 Ступінь засівання бактерії *H. pylori*.

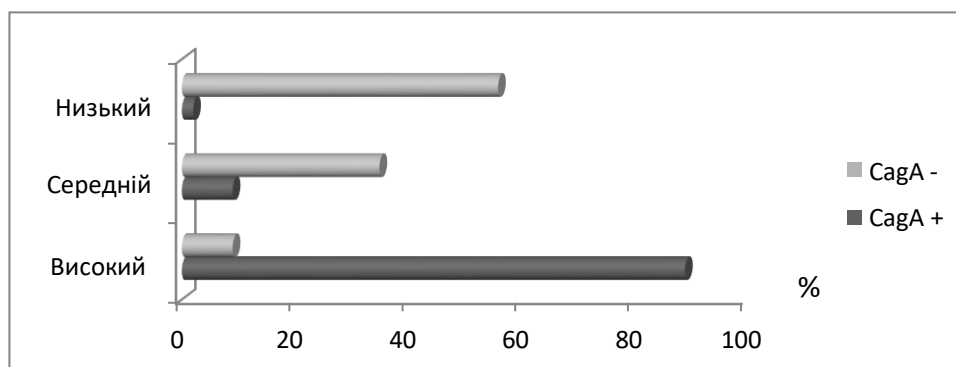


Рис. 3.8 Ступінь засівання бактерії *H. pylori* залежно від фактора токсигенності.

Сумарний титр антитіл представлений у таблиці 3.5. У дітей, хворих *H. pylori*-асоційовану ВДПК з CagA⁺ штамом антитіла виявлялися у більш високому титрі, ніж у дітей, хворих на *H. pylori*-асоційовану ВДПК з CagA⁻ штамом.

Таблиця 3.5

Сумарний титр антитіл у дітей, хворих на ВДПК (%)

Показник	Основна група (n = 98)	
	CagA(+) n = 69	CagA(-) n = 29
Слабкопозитивний (1:10)	11,5	27,6
Позитивний (1:20)	14,5	51,8
Сильнопозитивний (1:40)	17,4	6,8
Сильнопозитивний (1:80)	21,7	6,8
Сильнопозитивний (1:160)	34,8	6,8

Отримані дані дослідження свідчать про те, що у хворих на ВДПК, асоційованою із токсигенним штамом *H.pylori*, більш високий ареал засівання та вірогідно вища кількість випадків високого ступеня засівання гелікобактером.

Отже, поширеність ВДПК серед дитячого населення Чернівецької області в середньому становить 4 - 8%. Частіше на *H.pylori*-асоційовану ВДПК хворіють хлопчики, віком 15-18 років. Деструктивно-запальний процес слизової оболонки гастродуоденальної ділянки шлунково-кишкового тракту в дітей частіше пов'язаний із бактеріями *H.pylori*, а саме із токсигенними CagA+ штамми, більш високим ареалом та ступенем засівання гелікобактером.

3.2. Клінічно-параклінічні фенотипи перебігу виразки дванадцятипалої кишки в дітей

Клінічний перебіг ВДПК в дітей вирізнявся залежно від віку, наявності *H.pylori*, локалізації та розміру виразкового дефекту. У переважної більшості пацієнтів дитячого віку реєструвався больовий синдром – у 112 (91,8%) осіб, у решти пацієнтів біль був відсутній. Зокрема, біль відзначався у 100% дітей вікової категорії 7-12 років, тоді як у дітей старшої вікової групи у 8,9% спостерігався безбольовий варіант перебігу ВДПК.

Відзначено гендерну різницю щодо больового синдрому в дітей, хворих на ВДПК вікової групи 13-18 років. Зокрема безбольовий варіант зафіксований у 10 юнаків, тоді як у 100% дівчат біль був основним симптомом хвороби.

Порівняльна характеристика больового синдрому представлена в таблиці 3.6. Місця локалізації болю в дітей, хворих на ВДПК, розподілилися наступним чином: на першому місці біль відзначався в пілородуоденальній ділянці (84,8%), на другому місці – у епігастральній ділянці (8,9%), на

третьому місці – у мезогастральній ділянці (6,2%). За характером у переважної більшості біль був ниючий (79,5%), решта 20,5% дітей описували біль як нападоподібний.

Таблиця 3.6

Характеристика больового синдрому в дітей, які знаходилися під спостереженням

Клінічна ознака	Основна група (n=122)	
	Роки	
	7-12 (n=32)	13-18 (n=90)
Локалізація		
Епігастральна ділянка	8	2
Пілородуоденальна ділянка	22	73
Мезогастральна ділянка	2	5
Відсутність болі	-	10
Характер		
Ниючий	22	67
Нападоподібний	10	13
Зв'язок із прийомом їжі		
«Голодний»	20	57
Після прийому їжі	2	5
Нічний	7	10
Не пов'язаний із прийомом їжі	2	8

Біль частіше виникав натще та вночі (83,9%) дітей, однак у 8,2% дітей біль не був пов'язаний із прийомом їжі. Чим вища сила больового синдрому тим сильніша кореляція із підвищеною кислотопродукувальною функцією шлунка ($r=0,59$, $p<0,05$).

Майже така ж кількість дітей, які знаходилися під спостереженням і мали больовий синдром, скаржилася на наявність шлункової диспепсії (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Частота та структура шлункової диспепсії в дітей, хворих на виразку дванадцятипалої кишки (n)

Клінічна ознака	Основна група (n=122)	
	Роки	
	7-12 (n=32)	13-18 (n=90)
Печія	12	75
Нудота	23	34
Блювота	8	7
Відрижка	5	13
Зниження апетиту	28	34

Так, печія траплялась у 87 дітей (88,7%), хворих на ВДПК. зниження апетиту у 62 дітей (63,2 %). У дітей вікової категорії 7-12 років частіше траплялася нудота (71,8%) та зниження апетиту (87,5%), тоді як у дітей віком 13-18 років – печія (83,3%) та з однаковою частотою траплялися нудота та зниження апетиту (по 37,7%).

Частина дітей скаржилась на наявність ознак кишкової диспепсії (табл. 3.8).

Зокрема, діти вікової підгрупи 7-12 років частіше скаржилися на наявність нестійких випорожнень (56,2%), тоді як діти старшої вікової підгрупи – на наявність закрепів (63,3%).

Таблиця 3.8

Частота та структура кишкової диспепсії в дітей, хворих на виразку дванадцятипалої кишки (n)

Клінічна ознака	Основна група (n=122)	
	Роки	
	7-12 (n=32)	13-18 (n=90)
Нестійкі випорожнення	18	12
Закрепи	9	57

Основні симптоми астено-вегетативного синдрому в дітей, хворих на ВДПК, представлені в таблиці 3.9.

Провідним симптомом цього синдрому була емоційна лабільність, яка траплялася у 81,9% дітей, однак ця ознака переважала в дітей старшої вікової групи щодо такої в дітей віком 7-12 років (57,7% та 28,1% відповідно, (рф<0,05).

Вираженість клінічних ознак цього синдрому у дітей із ВДПК не залежно від віку змінювалася відповідно до тривалості хвороби у напрямку підсилення.

Таблиця 3.9

Частота та структура астено-вегетативного синдрому в дітей, хворих на виразку дванадцятипалої кишки (n)

Клінічна ознака	Основна група (n=122)	
	Роки	
	7-12 (n=32)	13-18 (n=80)
Емоційна лабільність	9	52
Підвищена втома	7	46
Головний біль	8	35
Порушення засипання	8	16
Швидка зміна настрою	2	44
Підвищене потовиділення	4	26
Мерзлякуватість	1	12
Кардіалгії	3	9

Варто відзначити, що зі збільшенням тривалості захворювання зростає і частота ознак порушення вегетативної системи з переваженням ознак парасимпатичної нервової системи. Так, діти, які хворіють на ВДПК більше року частіше скаржились на головний біль (діти із тривалістю хвороби до 1 року у 35,2% випадків скаржились на головний біль, тоді як діти із тривалістю хвороби понад 3 роки у 45,9% випадків, ($p < 0,05$). Також з'являлися скарги на підвищене потовиділення (24,5%), мерзлякуватість

(35,2%). Тобто, відбувається поступове виснаження організму дитини внаслідок тривалої хронічної хвороби.

Проведена оцінка статеві-вікових особливостей показала, що у віковій групі 8-12 років вірогідно частіше реєстрували вперше виявлену ВДПК, у групі 13-17 років – часто рецидивувальну ВДПК ($p < 0,05$). Часто рецидивувальний перебіг ВДПК трапляється у 1,8 рази частіше у хлопчиків, рідко рецидивувальний перебіг ВДПК – навпаки у 1,6 рази частіше у дівчаток.

Таким чином, у хворих із ВДПК біль частіше локалізувався в пілородуоденальній ділянці, носив ниючий характер та виникав натще та вночі. Диспепсичний синдром переважно проявляв себе печією та зниженням апетиту. Часто діти із астено-вегетативним синдромом були емоційно лабільними та скаржились на головний біль.

Найчастіше уражалась цибулина ДПК (55,7%), у 28,6% ураження локалізувалось постбульбарно, у 12,3% реєструвалася змішана локалізація та у 4,9% - «поцілункові виразки» (рис. 3.9).

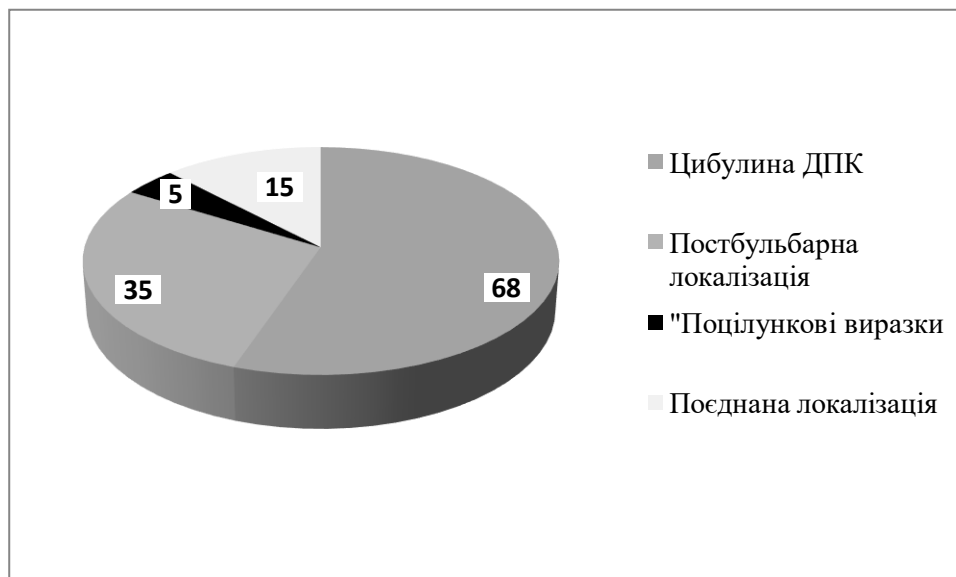


Рис. 3.9 Частота локалізації виразки в дванадцятипалій кишці (%).

У переважної більшості дітей, хворих на ВДПК, діагностовано виразкові дефекти малого розміру (рис. 3.10) - діаметр виразки на слизовій оболонці ДПК становив 3-5 мм.

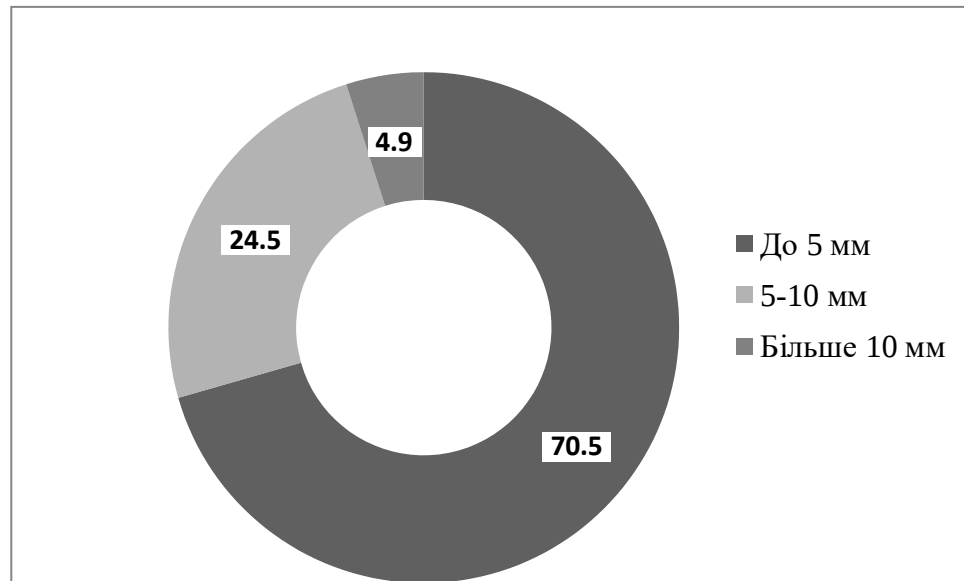


Рис. 3.10 Розподіл обстежених осіб за розмірами виразкового дефекту (%).

Порушення моторної функції шлунка встановлено у третини дітей, хворих на ВДПК. Результати дослідження моторної функції шлунка представлені на рисунку 3.11.

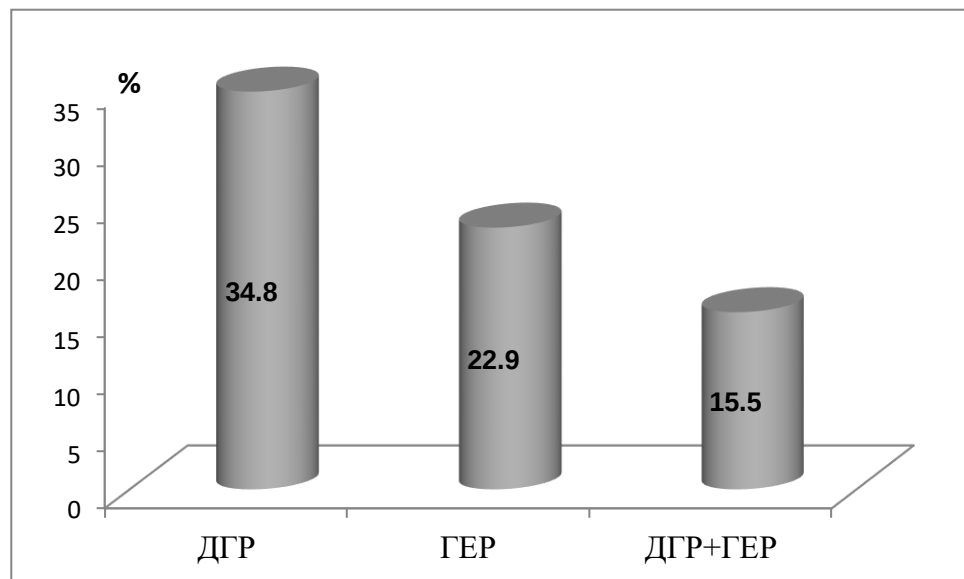


Рис. 3.11 Частота моторної дисфункції.

Аналіз ендоскопічних змін слизової оболонки ДПК встановив ряд особливостей, які представлені в таблиці 3.10. У дітей, хворих на ВДПК, частіше реєстрували помірну та виражену ступінь еритеми із переважанням

останньої. Атрофії слизової оболонки шлунка та ДПК не виявлено в жодної дитини, у незначної кількості обстежених пацієнтів визначали субатрофію чи гіпертрофію (7,3 та 12,2 %) та ознаки гіперплазії першого ступеня у 7,3% осіб. Майже у кожній п'ятій дитини, хворої на ВДПК, діагностовано другий ступінь зернистості.

Таблиця 3.10

Ендоскопічні ознаки ураження слизової оболонки шлунка та ДПК в дітей

Показник		(n=122)	
		Абс.	%
Еритема	Відсутня	0	0
	1 ступінь	4	3,3
	2 ступінь	90	73,7
	3 ступінь	32	26,2
Атрофія	Відсутня	98	80,3
	Субатрофія	9	7,3
	Гіпертрофія	15	12,2
	Атрофія	0	0
Зернистість	Відсутня	46	37,7
	1 ступінь	47	38,5
	2 ступінь	29	23,7
	3 ступінь	0	0
Гіперплазія	Відсутня	74	60,6
	1 ступінь	9	7,3
	2 ступінь	0	0

У дітей основної групи майже з однаковою частотою траплялися II та III ступінь активності запалення (44,2 % та 33,6 % осіб, $p > 0,05$), тоді як I ступінь траплявся лише у 22,1% випадків, рис. 3.12.

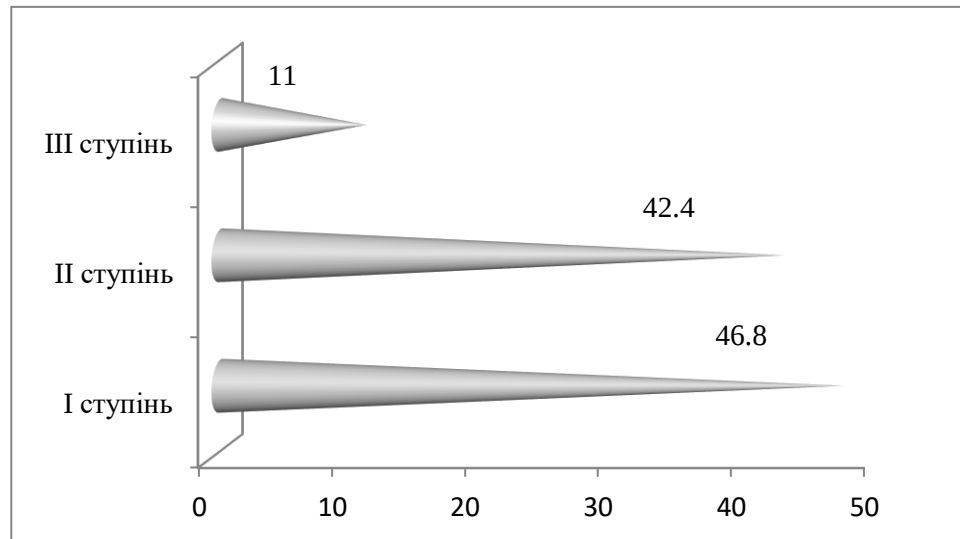


Рис. 3.12 Розподіл дітей основної групи за активністю запального процесу (%).

Аналіз кислототвірної функції шлунка в дітей, хворих на ВДПК, показав її підвищення у 72,9%, збережена кислототвірна функція спостерігалась у 16,3% осіб та у 9,8% осіб діагностовано знижену функцію.

Наше дослідження виявило певні особливості клінічного перебігу ВДПК в дітей залежно від наявності інфекції *H.pylori*. Порівняльна бальна оцінка основних синдромів ВДПК у дітей представлена у таблиці 3.11.

Таблиця 3.11

Бальна оцінка клінічних ознак виразки дванадцятипалої кишки в дітей залежно від наявності інфекції *H.pylori*

	Діти, хворі на виразку дванадцятипалої кишки n=122	
	<i>H.pylori</i> + (n=98, 80,3%)	<i>H.pylori</i> - (n=24, 19,7%)
Больовий	7,31 ± 0,08*	3,78 ± 0,05
Диспепсичний	3,75 ± 0,06*	2,37 ± 0,05
Астено-вегетативний	3,33 ± 0,02*	1,56 ± 0,07
Інтоксикаційний	2,99 ± 0,08*	1,15 ± 0,05

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

Діти, хворі на *H.pylori*-асоційовану ВДПК, характеризувалися вищою бальною оцінкою провідних синдромів, ніж діти, хворі на *H.pylori*-негативну ВДПК ($17,38 \pm 1,1$ та $9,21 \pm 0,89$ бали відповідно, $p < 0,05$). У дітей із токсигенним штамом *H. pylori* весь комплекс синдромів виражався вищою загальною бальною оцінкою ($21,44 \pm 1,3$, $p < 0,05$) та наявністю вираженого інтоксикаційного синдрому ($3,22 \pm 0,56$).

Встановлено певні параклінічні особливості перебігу ВДПК залежно від наявності інфекції *H. pylori*.

За результатами ендоскопії нами не виявлено різниці в локалізації виразки залежно від наявності чи відсутності інфекції *H.pylori*, однак встановлена вірогідна різниця щодо частоти малих та середніх розмірів дефекту. Так, у дітей, хворих на *H. pylori*-асоційовану ВДПК, частіше діагностовано виразкові дефекти середнього розміру (33,3% проти 15,6%, $p < 0,05$, рис. 3.14).

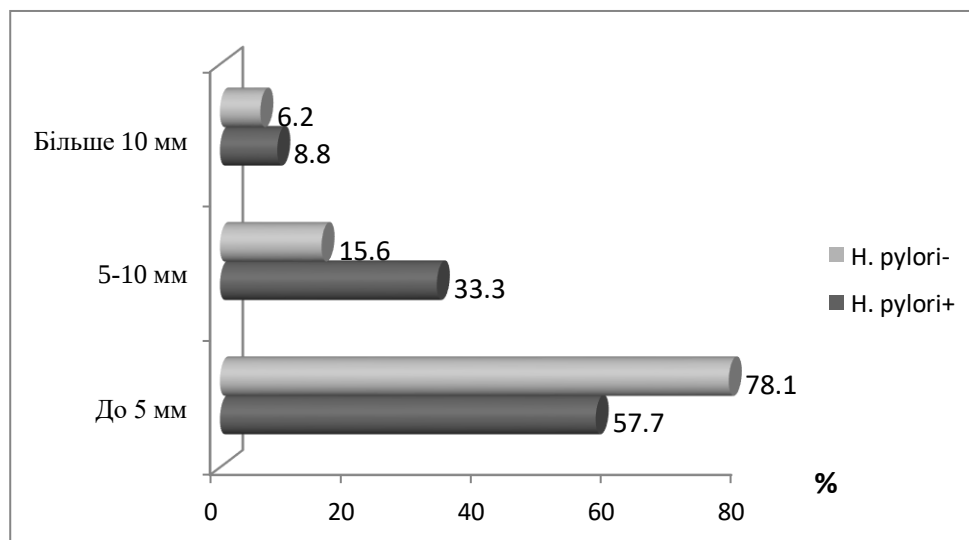


Рис. 3.13 Розподіл обстежених осіб за розмірами виразкового дефекту залежно від наявності інфекції *H. pylori*.

У дітей, хворих на *H. pylori*-асоційовану ВДПК, порушення моторної функції шлунка встановлено частіше (67,6% проти 40,8% $p < 0,05$), та переважно у вигляді ДГР (45,8%, рис. 3.14).

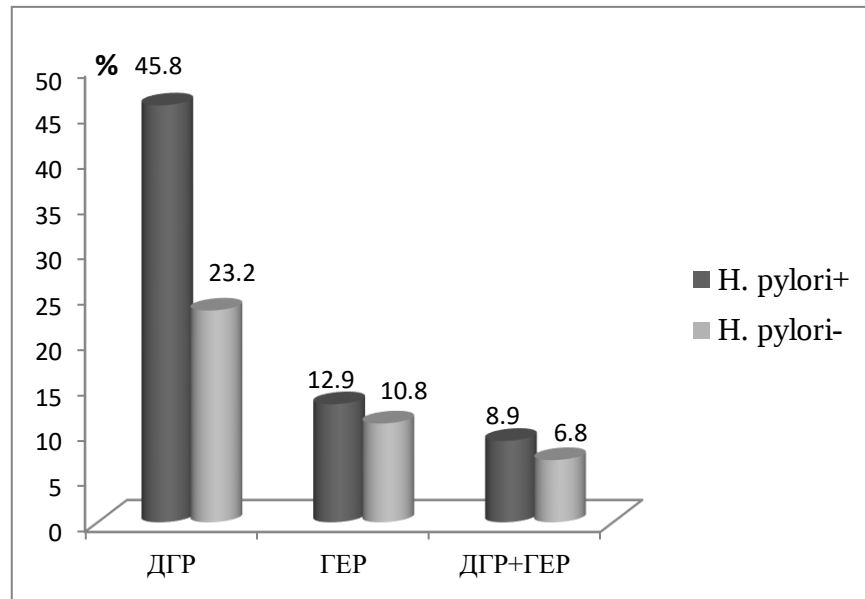


Рис. 3.14 Частота моторної дисфункції залежно від наявності інфекції *H. pylori*.

Аналіз ендоскопічних змін слизової оболонки при *H.pylori*-асоційованій ВДПК встановив ряд особливостей, які представлені в таблиці 3.12.

У дітей, хворих на *H.pylori*-асоційовану ВДПК, у 3 рази рідше реєстрували помірну еритему та у 4,6 частіше виражену ступінь еритеми.

Атрофії слизової оболонки шлунка та ДПК у *H.pylori*-позитивних пацієнтів не виявлено в жодної дитини, однак частіше реєстрували субатрофію чи гіпертрофію (8,1 та 10,2 %) та ознаки гіперплазії першого та другого ступеня по 5,1% осіб, у 26,6% діагностовано другий ступінь зернистості.

У дітей, хворих на *H.pylori*-асоційовану ВДПК, вірогідно частіше траплявся III ступінь активності запалення (19,4 % проти 4,1% у дітей із ВДПК не асоційованою із *H. pylori*, ($p_{\phi} < 0,05$, рис. 3.15).

Аналіз кислототвірної функції шлунка в дітей, хворих на *H. pylori*-асоційовану ВДПК, показав її підвищення у 91,8%, збережена кислототвірна функція спостерігалась тільки 7% осіб ($p_{\phi} < 0,05$, рис. 3.16).

Таблиця 3.12

Ендоскопічні ознаки ураження слизової оболонки шлунка та ДПК в дітей
залежно від наявності інфекції *H. pylori*

Показник		<i>H.pylori</i> +		<i>H.pylori</i> -	
		Абс.	%	Абс.	%
еритема	Відсутня	0	0	0	0
	1 ступінь	1	1,0	3	12,5
	2 ступінь	59	60,2	19	79,2
	3 ступінь	38	38,7*	2	8,3
атрофія	відсутня	80	81,6	20	83,3
	субатрофія	8	8,1	1	4,1
	гіпертрофія	10	10,2	1	4,1
	атрофія	0	0	0	0
зернистість	відсутня	37	37,7*	22	91,6
	1 ступінь	35	35,7	2	8,3
	2 ступінь	26	26,5*	0	0
	3 ступінь	0	0	0	0
гіперплазія	відсутня	88	89,8	23	95,8
	1 ступінь	5	5,1	1	4,2
	2 ступінь	5	5,1	0	0

Примітка.* - різниця вірогідна між показниками у групах порівняння, $p < 0,05$.

Середнє значення рН тіла шлунка в умовах базальної секреції не виходило за межі рН 1,6-2,0 (табл. 3.13).

У 31,5 % хворих у стадії загострення кислотопродукувальна функція знаходилася в стані субкомпенсації без статистичної різниці показника між групами порівняння ($p_{\phi} > 0,05$).

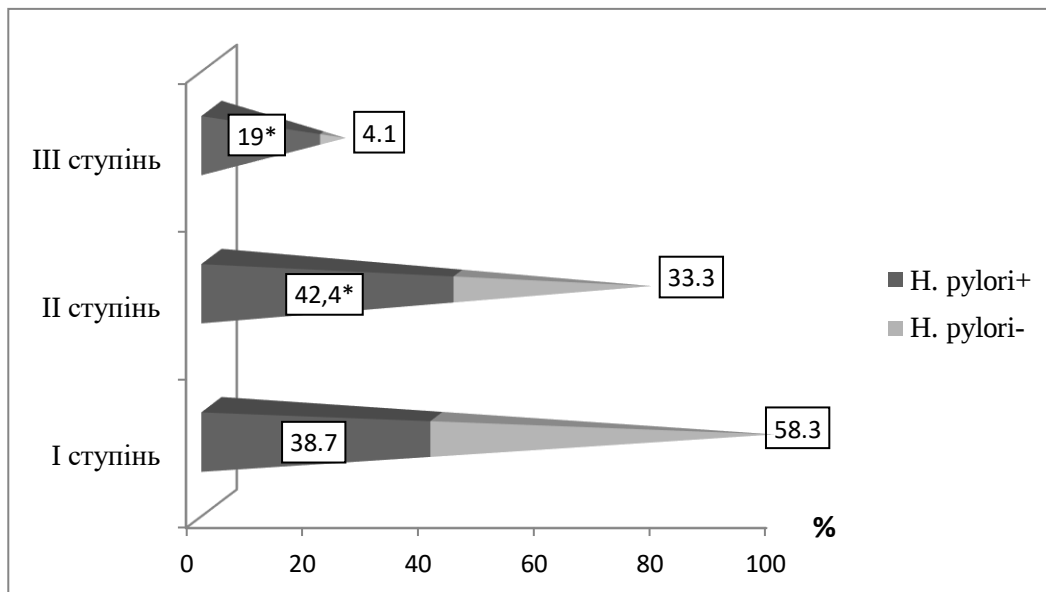


Рис. 3.15 Розподіл дітей за активністю запального процесу залежно від наявності бактерії *H. pylori*.

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

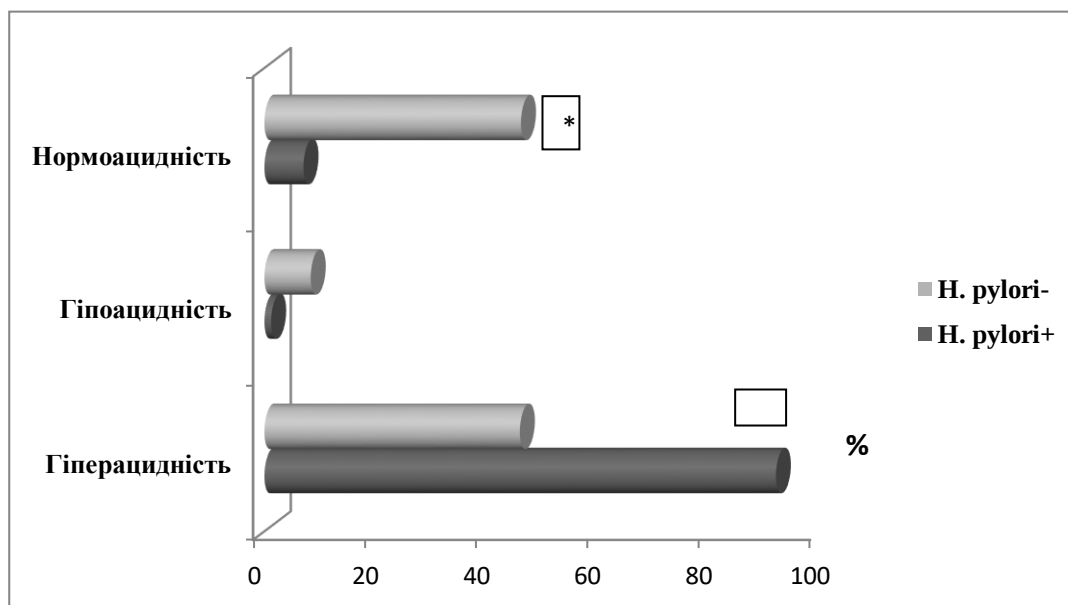


Рис. 3.16 Показники кислотоутвірної функції залежно від наявності *H. pylori*.

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

Варто зазначити, що у 86,1% дітей, хворих на *H. pylori*-асоційовану ВДПК, спостерігалися ендоскопічні ознаки інфекції *H. pylori* (рис. 3.17).

Таблиця 3.13

Порівняльна інтервальна характеристика кислотопродукувальної функції

Функціональні інтервали			<i>H. pylori</i> - (n=24) абс./%	<i>H. pylori</i> + (n=98) абс./%	Всього (n=122) абс./%
анацидність	ΦI ₀	7,0-7,5	0	0	0
гіпоацидність	ΦI ₁	виражена 3,6-6,9	0	0	0
	ΦI ₂	помірна 2,3 – 3,5	3/8,3	1/1,2	4/3,2
нормоацидність	ΦI ₃	1,6-2,2	11/45,8	7/7,1	18/14,8
гіперацидність	ΦI ₄	помірна 1,3-1,5	8/33,3	63/64,2*	71/58,2
	ΦI ₅	виражена 0,9-1,2	4/16,6	27/27,5*	31/25,4

Примітка. * - вірогідна різниця між показниками в групах (p<0,05).

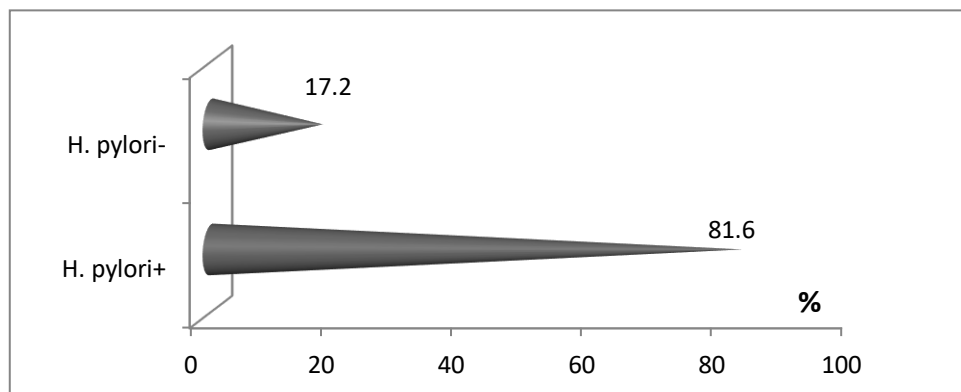


Рис. 3.17 Розподіл дітей за наявністю ендоскопічних ознак гелікобактерної інфекції.

Розподіл частоти ендоскопічних ознак загострення гелікобактерасоційованих виразок шлунка та ДПК (табл. 3.14) показав вірогідне переважання гіперемії (100%). Також часто траплялися пастозність

(91,8%), легкоранимість (85%, потовщення складок слизової оболонки гастродуоденальної ділянки (81,6%), капілярит за типом „манної крупи” (76,4%), вибухання слизової оболонки (67,5%).

Таблиця 3.14

Частота ендоскопічних ознак наявності *Helicobacter pylori* у дітей, хворих на *H.pylori*-асоційовану виразку дванадцятипалої кишки

Ендоскопічна ознака	Хлопці (n=73)		Дівчата (n=25)	
	Абс.	М±m,%	Абс.	М±m,%
Гіпермія слизової оболонки	20	27,3±4,1	8	32,0±2,1
Пастозність та легкоранимість слизової оболонки	17	23,3±3,4	5	20,0±1,2
Потовщення складок слизової оболонки	43	58,9±6,4*	20	89,0±4,1**
Капілярит за типом «манної крупи»	15	20,5±1,9	6	24,0±2,9
Вибухання слизової оболонки у вигляді великої та дрібної бруківки	6	8,2±1,1	2	8,0±0,3

Примітки: 1.* - вірогідність ознаки між показниками серед хлопчиків ($p<0,05$); 2.** - вірогідність ознаки між показниками серед дівчаток ($p<0,05$).

За результатами кількісного визначення антитіл до *H.pylori* методом імуноферментного аналізу та бактеріоскопії підтверджено наявність інфекції у 80,3 % осіб, тобто на 6,1 % менше ніж за ендоскопічними ознаками.

КОРОТКЕ РЕЗЮМЕ ДО РОЗДІЛУ:

1. Поширеність ВДПК серед дитячого населення Чернівецької області в середньому становить 4 - 8%. Частіше на *H.pylori*-асоційовану ВДПК хворіють хлопчики, віком 15-18 років.

2. Деструктивно-запальний процес слизової оболонки гастродуоденальної ділянки шлунково-кишкового тракту в дітей частіше пов'язаний із бактеріями *H.pylori*, а саме із токсигенними CagA+ штамами, більш високим ареалом та ступенем засівання гелікобактером.

3. Встановлено клінічні (виражений больовий та інтоксикаційний синдроми з найвищою бальною оцінкою в дітей із CagA штамом *H.pylori*, більш ніж у половини дітей траплялися ознаки шлункової та кишкової диспепсії), ендоскопічні (частіше діагностовано виразкові дефекти середнього розміру (33,3% проти 15,6%, $p_{\phi} < 0,05$), II та III ступінь активності запалення (44,5 % та 33,7 % осіб, $p_{\phi} > 0,05$), субатрофія (8,1% проти 4,1%) чи гіпертрофія слизової оболонки (10,2 % проти 4,1%) та ознаки гіперплазії першого та другого ступеня по 5,1% осіб, у 26,5% діагностовано другий ступінь зернистості)) та функціональні (порушення моторної (67,6% проти 40,8%, $p_{\phi} < 0,05$) та кислототвірної (91,8% проти 72,9%, $p_{\phi} < 0,05$) функцій шлунка) особливості перебігу *H.pylori*-асоційованої ВДПК.

Перелік друкованих робіт до розділу 3:

1. Сорокман ТВ, Молдован ПМ, Хлуновська ЛЮ, Лозюк ІЯ. Динаміка запальних змін слизової оболонки шлунка в дітей із виразкою дванадцятипалої кишки. Здоров'я дитини. 2021;16(4):35-38. doi:10.22141/2224-0551.16.4.2021.236907.
2. Сорокман ТВ, Молдован ПМ, Попелюк НО, Парфьонова ІВ. Епідеміологічні аспекти інфікування *Helicobacter pylori* в дітей. Актуальна інфектологія. 2021;1(9):28-32. doi:10.22141/2312-413X.9.1.2021.228824.
3. Moldovan P, Sorokman T. Features of duodenal ulcer in children. Collection of abstracts. XIV International Scientific and Practical Internet Conference «Innovation in science and technology». (January 25 – 26, 2021, USA, Boston). P.90-92.

4. Молдован ПМ. Клінічні особливості хелікобактер-асоційованої виразкової хвороби в дітей. Матеріали XXV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених (12-14.04.2021,Тернопіль). С.155.
5. Молдован ПМ. Клінічні особливості хелікобактер-асоційованої патології верхніх відділів шлунково-кишкового тракту в дітей. Матеріали VII науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю Державної установи «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України». (24 лютого 2022 року, Харків). С.23.

РОЗДІЛ 4

СТАН МІКРОБІОЦЕНОЗУ КИШЕЧНИКА, ВМІСТ АКТИВНОГО МЕТАБОЛІТУ ВІТАМІНУ Д ТА АНТИМІКРОБНИХ ПЕПТИДІВ У ПЛАЗМІ КРОВІ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ХЕЛІКОБАКТЕР- АСОЦІЙОВАНУ ВИРАЗКУ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ

Поєднання несприятливих чинників, таких як вплив гіперпродукції хлористоводневої кислоти, пепсину, дуоденогастрального рефлюксу, інфекції *H.pylori* призводить до порушення мікрофлори кишечника та місцевого імунітету. Більшість авторів визначають, що стан захисних механізмів варто розглядати в якості фактора, який визначає реалізацію властивостей *H.pylori*, патогенність якої обмежується активністю місцевого імунітету [143]. Період ремісії супроводжується зменшенням ступеня сенсibilізації імунокомпетентних клітин до тканин слизової оболонки. Якщо елімінація *H.pylori* не виникає, то це призводить до стійкої функціональної неповноцінності лімфоцитів із порушенням їх метаболізму, що в подальшому сприяє більш частому рецидивуванню та скороченню часу ремісії.

Таким чином, можливо припустити, що патогенна дія *H.pylori*, яка виявляється лише за умов недостатності місцевого захисту, є своєрідним «маркером» імунодефіцитного стану.

4.1. Стан мікробіоценозу кишечника в дітей, хворих на хелікобактер-асоційовану виразку дванадцятипалої кишки

Кишковий мікробіоценоз – це високоорганізована система з регуляцією якісного і кількісного складу мікрофлори в різних динамічних станах організму людини. Нормальна мікрофлора кишечника виконує важливу роль в організмі людини, особливо в дітей, впливаючи на імунітет і стійкість

до патогенів. Дисбактеріоз кишечника характеризується зміною якісного і/чи кількісного складу мікробіоти, метаболічними та іншими порушеннями, що у деяких хворих супроводжується клінічними симптомами ураження кишечника. Проблема порушення кишкового мікробіоценозу обговорюється відомими експертами з питань гастроентерології, педіатрії, алергології, імунології, мікробіології, медичної генетики.

Нами проведено дослідження мікробіоти вмісту порожнини товстої кишки в дітей, які хворіють на ВДПК, та у дітей групи порівняння. Ступінь дисбіозу в середньому становив $2,03 \pm 0,72$ та залежав від наявності бактерії *H.pylori*. У дітей із *H. pylori* (+) ступінь дисбіозу був вищий, особливо за наявності CagA штаму та становив $2,23 \pm 0,91$ та $2,55 \pm 0,89$ відповідно, $p < 0,05$. Розподіл дітей за ступенем дисбіозу кишечника представлено в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

Розподіл дітей за ступенем дисбіозу кишечника

Група дітей	Еубіоз		Дисбіоз	
Основна, n = 122	20		102	
Порівняння, n = 83	67		16	
Ступінь дисбіозу				
Група дітей	1	2	3	4
Основна, n = 102	30	51	21	0
Порівняння, n = 16	12	4	0	0

Результати проведеного дослідження свідчать про досить виражені зміни співвідношення представників кишкової мікрофлори у 88,7% дітей основної групи (проти 19,2% дітей групи порівняння, $p < 0,01$), а саме: зниження вмісту біфідобактерій та тенденція до зниження лактобактерій, заміщення кишкової палички з нормальними ферментативними властивостями лактозанегативними та гемолітичними штамами *E. coli*,

збільшення представників умовно-патогенних мікроорганізмів (Enterobacteriaceae) та поява патогенних штамів (клебсієл, золотистого й епідермального стафілококів, клостридій), а також дріжджоподібних грибків роду *Candida* (табл. 4.2).

У 26 (26,5%) дітей, хворих *H. pylori*-асоційовану ВДПК, постерігався дисбіоз I-го ступеня тяжкості зі зниженням рівня біфідо- та лактобактерій на 1-2 порядки та *E. coli* до 80% від їх загальної кількості при інших показниках мікробіоти товстої кишки в межах фізіологічної норми. У 51 (52%) пацієнта встановлено суттєве зниження рівня *E. coli* із нормальними ферментативними властивостями, зафіксовано лактозанегативні та гемолітичні штами *E. coli*, ентерококи, грибки роду *Candida*, а також зменшення кількості біфідо- та лактобактерій, що відповідає дисбіозу II-го ступеня. III-й ступінь дисбіозу встановлено у 21 (21,4%) дітей, хворих *H. pylori*-асоційовану ВДПК. Цей стан характеризувався суттєвим зменшення кількості біфідо-, лактобактерій та кишечних паличок, збільшенням бактерій роду *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, гемолітичних ентерококів та грибків роду *Candida*. Такі різноспрямовані виявлення таксонів мікроорганізмів призводить до змін ролі різних груп у мікробіоценозі. Розглядаючи таксономічний склад виділеної мікробіоти із вмісту порожнини товстої кишки хворих на ВДПК, асоційовану із *H. pylori*, можна стверджувати, що до головної мікробіоти порожнини товстої кишки даної когорти хворих входять бактерії роду *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Escherihia*, *E. coli* Hly⁺, *Proteus*, *Peptostreptococcus*, *Staphylococcus*, *P.niger* та *Enterococcus*. Додаткова мікробіота біотопу представлена бактеріями роду *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, ентеротоксигенними ешерихіями і стафілококами, а випадкова – пептококом, клостридіями, ентеропатогенними ешерихіями, протеями, пантотеями і дріжджоподібними грибами роду *Candida*.

Зміни співвідношення представників кишкової мікрофлори у дітей основної групи залежали від наявності бактерії *H.pylori* (табл. 4.3).

Таблиця 4. 2

Склад мікробіоти вмісту порожнини товстої кишки в дітей

Мікроорганізми	Діти, хворі на ВДПК (n=122)			Діти групи порівняння (n=83)		
	N	C	P	n	C	P
I.Облігатні анаеробні бактерії						
Bifidobacterium spp.	39	47,00	0,16	80	90,00	0,37
Lactobacillus spp.	68	75,00	0,27	79	96,34	0,36
Bacteroides spp.	67	99,00	0,27	35	100,00	0,16
Peptostreptococcus spp.	8	15,00	0,04	25*	53,87	0,12
Peptococcus niger	44	81,00	0,18	2*	13,33	0,01
Clostridium spp.	27	43,00	0,11	0	-	-
II. Факультативні анаеробні та аеробні мікроорганізми						
Escherichia coli	48	99,00	0,13	32	100,00	0,45
E. coli Hly ⁺	35	42,00	0,10	9*	33,01	0,13
E. coli Lac-	15	9,00	0,04	0	-	-
Ентеротоксигенні ешерихії	45	81,00	0,13	4**	6,96	0,06
Proteus spp.	38	42,00	0,11	4**	13,33	0,06
Enterobacter spp.	30	31,00	0,09	0	-	-
Citrobacter spp.	32	24,00	0,09	0	-	-
Klebsiella spp.	29	18,00	0,08	0	-	-
Enterococcus spp.	11	9,00	0,03	47*	74,21	0,66
Staphylococcus spp.	45	70,00	0,13	10*	76,00	0,14
Candida spp.	35	54,00	0,10	2**	54,00	0,03
Pantotea spp.	5	7,00	0,02	13*	10,00	0,18

Примітки: * - P<0,05;** - P<0,01; P - індекс постійності; C – індекс зустрічання.

Таблиця 4.3

Склад мікробіоти вмісту порожнини товстої кишки хворих на
ВДПК залежно від наявності інфекції *H.pylori*

Мікроорганізми	Діти, хворі на ВДПК <i>H. pylori</i> (+), n=98			Діти, хворі на ВДПК <i>H. pylori</i> (-), n=24		
	n	C	P	n	C	P
I.Облігатні анаеробні бактерії						
<i>Bifidobacterium</i> spp.	29	42,00	0,16	15*	78,00	0,21
<i>Lactobacillus</i> spp.	38	71,00	0,21	18*	76,34	0,25
<i>Bacteroides</i> spp.	51	87,00	0,27	16*	95,00	0,23
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	8	14,00	0,05	17*	49,87	0,22
<i>Peptococcus niger</i>	40	79,00	0,22	6**	11,33	0,09
<i>Clostridium</i> spp.	23	41,00	0,13	2**	3,86	0,03
II. Факультативні анаеробні та аеробні мікроорганізми						
<i>Escherichia coli</i>	48	95,00	0,17	32	98,00	0,28
<i>E. coli</i> Hly ⁺	25	51,00	0,09	9*	33,01	0,08
<i>E. coli</i> Lac-	7	14,00	0,03	3	13,00	0,03
Ентеротоксигенні ешерихії	45	83,00	0,16	4**	13,96	0,04
<i>Proteus</i> spp.	32	59,00	0,11	7*	19,33	0,06
<i>Enterobacter</i> spp.	15	29,00	0,06	5*	16,45	0,05
<i>Citrobacter</i> spp.	18	24,00	0,07	4*	18,34	0,04
<i>Klebsiella</i> spp.	18	15,00	0,07	9*	23,11	0,08
<i>Enterococcus</i> spp.	4	11,00	0,02	21*	74,21	0,19
<i>Staphylococcus</i> spp.	39	74,00	0,14	13*	76,00	0,12
<i>Candida</i> spp.	37	59,00	0,03	6*	54,00	0,06
<i>Pantotea</i> spp.	2	4,00	0,01	3	10,00	0,03

Примітки: 1.* - $P < 0,05$; 2.** - $P < 0,01$. P - індекс постійності; C – індекс зустрічання.

Порушення мікробіоти порожнини товстої кишки посилюються за наявності токсичного *CagA* штаму *H.pylori* (табл. 4.4 та 4.5).

Таблиця 4.4

Склад мікробіоти вмісту порожнини товстої кишки хворих на ВДПК залежно від наявності токсигенного штаму *H.pylori*

Мікроорганізми	Діти, хворі на ВДПК <i>H.pylori</i> (<i>CagA</i> +), n=69			Діти, хворі на ВДПК <i>H.pylori</i> (<i>CagA</i> -), n=29		
	n	C	P	n	C	P
I.Облігатні анаеробні бактерії						
<i>Bifidobacterium</i> spp.	19	37,00	0,13	29	79,00	0,22
<i>Lactobacillus</i> spp.	18	41,00	0,12	27*	78,34	0,18
<i>Bacteroides</i> spp.	45	57,00	0,29	51	92,00	0,39
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	5	12,00	0,04	10*	59,87	0,08
<i>Peptococcus niger</i>	43	69,00	0,28	12**	9,33	0,09
<i>Clostridium</i> spp.	27	52,00	0,18	3**	4,23	0,03
II. Факультативні анаеробні та аеробні мікроорганізми						
<i>Escherichia coli</i>	56	100,00	0,35	24*	89,00	0,22
<i>E. coli</i> Hly ⁺	25	54,00	0,16	9*	43,01	0,08
<i>E. coli</i> Lac-	11	17,00	0,07	3	13,00	0,03
Ентеротоксигенні <i>E.coli</i>	49	94,00	0,32	11**	18,96	0,10
<i>Proteus</i> spp.	32	61,00	0,21	7**	21,32	0,07
<i>Enterobacter</i> spp.	18	31,00	0,12	4*	17,45	0,04
<i>Citrobacter</i> spp.	19	29,00	0,13	3**	17,34	0,04
<i>Klebsiella</i> spp.	34	22,00	0,07	8**	29,56	0,08
<i>Enterococcus</i> spp.	4	17,00	0,02	18*	58,21	0,19
<i>Staphylococcus</i> spp.	41	75,00	0,22	10**	69,00	0,09
<i>Candida</i> spp.	43	61,00	0,28	11**	52,00	0,46
<i>Pantotea</i> spp.	0	-	-	5	11,00	0,05

Примітки: 1.* - $P < 0,05$; 2.** - $P < 0,01$. P - індекс постійності; C – індекс зустрічання.

Таблиця 4.5

Розподіл дітей, хворих *H. pylori*-асоційовану ВДПК, за ступенем дисбіозу кишечника

Група дітей	Еубіоз		Дисбіоз	
CagA (+), n = 69	2		67	
CagA (-), n = 29	9		20	
Ступінь дисбіозу				
Група дітей	1	2	3	4
CagA (+), n = 69	17	31	21	0
CagA (-), n = 29	9	20	0	0

Частота відхилення від норми різних бактерій представлена в таблиці 4.6.

Таблиця 4.6

Порушення мікробіоценозу кишечника в дітей із *H.pylori* асоційованою ВДПК

Мікроорганізми	Норма	Відхилення від норми, n	
		Діти, хворі на ВДПК <i>H.pylori</i> (+) n = 98	Діти, хворі на ВДПК <i>H.pylori</i> (-) n = 24
Лактобактерії	10^8	62 ($<10^6$)	8 ($<10^6$)
УП мікроорганізми	до 10^4	57 ($> 10^4$)	7($> 10^4$)
Біфідобактерії	10^8 і $>$	51 ($<10^8$)	10 ($<10^8$)
Кишкова паличка	10^6 - 2×10^8	54 ($<10^6$ - 2×10^8)	4 ($<10^6$ - 2×10^8)
Стафілококи	До 10^4	12 ($>10^4$)	4 ($>10^4$)
Candida	До 10^3	21 ($>10^3$)	1 ($>10^3$)

Отже, у більшості дітей із *H.pylori* асоційованою ВДПК реєструються різноманітні порушення кишкової мікрофлори, які можуть ускладнювати перебіг, посилювати хронізацію процесу, знижувати ефективність антихелікобактерної терапії. Дисбіотичні порушення, головним чином, були зумовлені різким зниженням чисельності основних симбіонтів товстокишкового мікробіоценозу та зростанням концентрації умовно-патогенної мікрофлори.

4.2. Вміст активного метаболіту вітаміну Д (25(OH)D) у плазмі крові дітей, хворих на хелікобактер-асоційовану виразку дванадцятипалої кишки

Відомо, що активація імунокомпетентних клітин є кальцій-залежним процесом. Недостатність або дефіцит вітаміну Д в організмі розглядається як предиктор розвитку багатьох хронічних захворювань, а також інфекцій.

Імунорегуляторні ефекти недостатності 25(OH)D проявляються у вигляді посилення прозапального вектору вроджених та адаптивних імунних реакцій. Причому вплив 25(OH)D на вказані процеси має дозозалежний ефект. За відсутності або дефіциту 25(OH)D в організмі відбувається затримка дозрівання лімфоцитів на стадії лімфобластів, від чого значно страждають процеси імунної відповіді на антигенні подразники. Існує думка, що дефіцит 25(OH)D знижую ефективність ерадикації інфекції *H.pylori* у інфікованих пацієнтів [146].

Рівень 25(OH)D у загальній групі дітей становив $57,9 \pm 9,4$ нг/мл. При аналізі показників вмісту 25(OH)D у крові дітей виявлено вірогідне зниження в пацієнтів із хронічною патологією гастродуоденальної ділянки. Середній показник 25(OH)D у дітей, хворих на ВДПК, становив $27,7 \pm 1,4$ нг/мл. Показники 25(OH)D в обстежених дітей представлені в таблиці 4.7.

У таблиці 4.8 представлені показники 25(OH)D у крові дітей основної групи залежно від віку та статі. Як видно з даних таблиці гендерної та вікової залежності не встановлено.

Таблиця 4.7

Показники 25(OH)D в дітей основної групи та групи порівняння

Показник	Основна група n=122	Група порівняння n=83	P
25(OH)D, нг/мл	27,7±1,4	69,5±10,7	<0,01

Таблиця 4.8

Рівні 25(OH)D в дітей залежно від віку та статі

Показник	Вік		Стать	
	7-12 n=32	13-18 n=90	Дівчатка n=49	Хлопчики n=73
25(OH)D, нг/мл	26,9±1,2	26,1±1,1	26,8±1,3	28,5±1,1
p	0,534		0,456	

Встановлено різницю в показниках у дітей залежно від наявності *H.pylori* – у пацієнтів із позитивним тестом рівень 25(OH)D був у 1,4 рази нижчий (рис. 4.1). При проведенні кореляційного аналізу виявлено зв'язок між рівнем 25(OH)D в дітей основної групи та наявністю *H.pylori* ($r=-0,53$, $p<0,05$).

Аналіз результатів дослідження вмісту метаболіту вітаміну Д у плазмі крові дітей із хворих на *H. pylori*-асоційованою ВДПК встановив тенденцію до його до зниження у хлопчиків у порівнянні з дівчатками та у дітей віком

7-12 років у порівнянні з відповідними показниками в дітей віком 13-18 років (табл. 4.9).

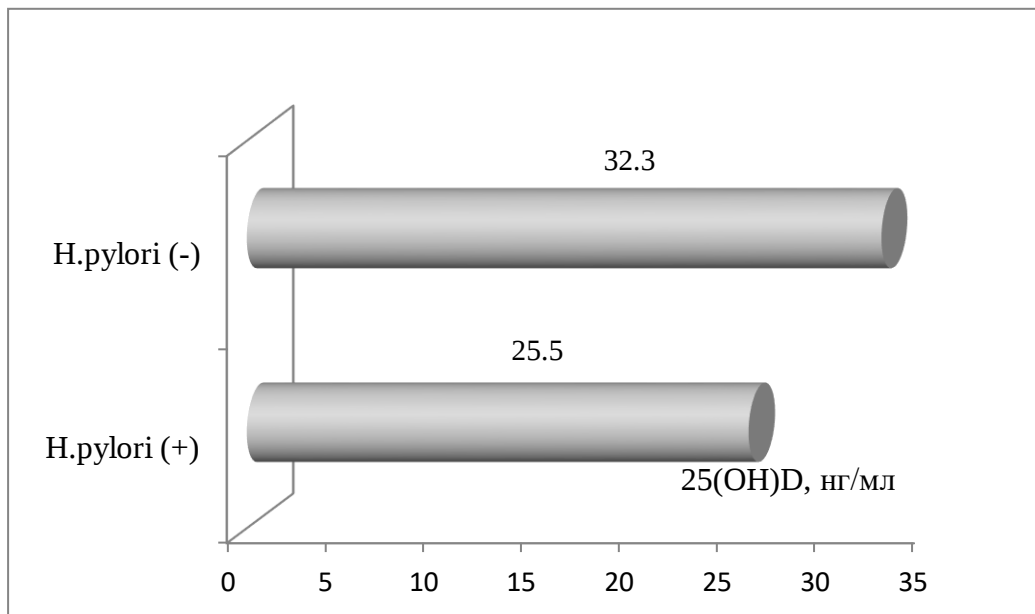


Рис. 4.1 Рівень 25(OH)D у плазмі крові залежно від наявності *H.pylori*.

Таблиця 4.9

Рівні 25(OH)D в дітей, хворих на *H.pylori*-асоційовану ВДПК

Показник	Вік		Стать		<i>H.pylori</i> (+) n=98
	7-12 n=20	13-18 n=78	Дівчатка n=34	Хлопчики n=64	
25(OH)D,нг/мл	21,3±1,0	26,1±1,1	22,8±1,3	20,5±1,1	25,4±1,1
p	>0,05		>0,05		

Примітка. 25(OH)D - вітамін Д; *H.pylori* – *Helicobacter pylori*.

Найнижчий рівень 25(OH)D як у хлопчиків, так і у дівчаток зафіксовано у *CapA*-серопозитивних дітей (табл. 4.10).

Таблиця 4.10

Рівні 25(OH)D в дітей із токсигенним штамом *H.pylori*

Показник	Вік		Стать		CagA (+) n=69
	7-12 n=20	13-18 n=78	Дівчатка n=34	Хлопчики n=64	
25(OH)D, нг/мл	17,3±1,0	20,1±1,1	21,9±1,3	19,5±1,1	20,1±0,9
p	>0,05		>0,05		

Примітка. 25(OH)D - вітамін Д3; *H. pylori* – *Helicobacter pylori*.

Однак рівень 25(OH)D у плазмі крові дітей може відхилятися в бік більш високих або низьких концентрацій, що, як показали наші дослідження, буде визначати різну напругу дефіциту вітаміну Д.

Більш детальний аналіз показав, що серед дітей, хворих на *H.pylori* –асоційовану ВДПК, у 13 (13,3%) рівень 25(OH)D був у межах норми та становив $53,2 \pm 3,5$ нг/мл, в той час у 10 (10,2)% дітей концентрація вітаміну Д була меншою за 20 нг/мл і відповідала вітамін Д-дефіцитному стану. Серед дітей із токсигенним CagA штамом у 3,8 рази частіше траплялися рівні вітаміну Д у плазмі крові менші за 20 нг/мл, тобто у них частіше виявлявся дефіцитний стан за вітаміном Д, тоді як у дітей із нетоксигенним штамом *H.pylori* та у дітей із *H.pylori* (-) частіше виявлялась недостатність цього вітаміну (рис. 4.2).

Нами проведено дослідження концентрації 25(OH)D у плазмі крові дітей, хворих на ВДПК, залежно від ступеня активності запального процесу. На попередньому етапі дослідження показано, що ВДПК перебігає на фоні запального процесу в слизовій оболонці, в основному, II (54, 44,2%) та III ступеня активності (41, 33,6%). Аналізуючи відповідні показники встановлено, що при високому ступені запалення слизової

оболонки реєструються найнижчі рівні 25(OH)D у плазмі крові дітей (рис. 4.3).

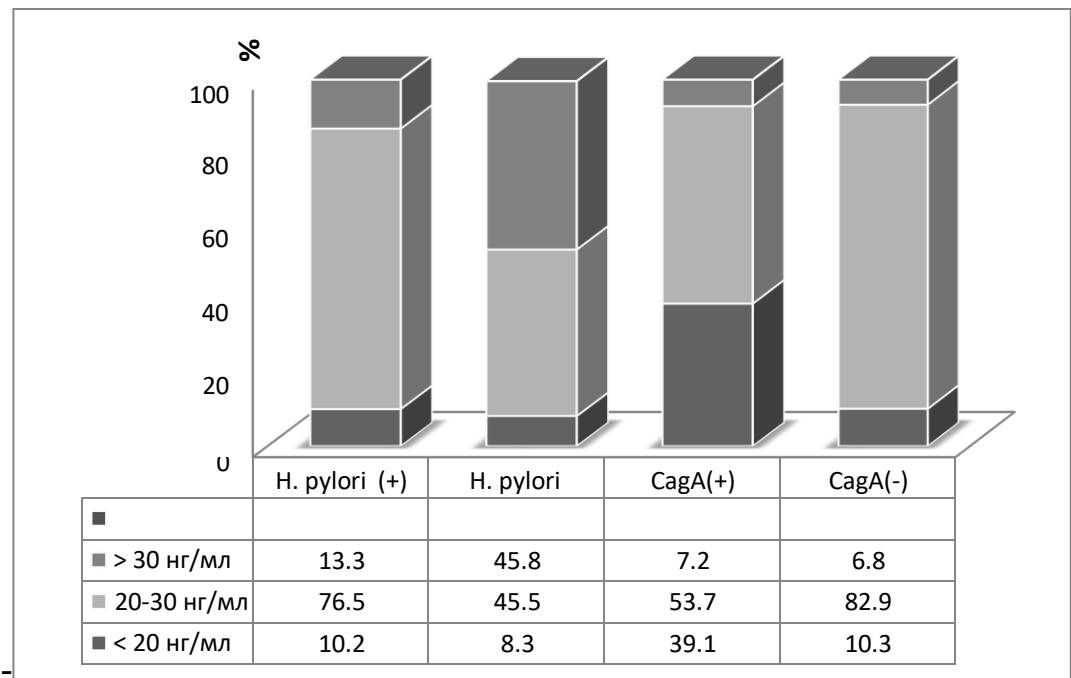


Рис. 4.2 Частотний розподіл різних рівнів вітаміну Д у плазмі крові дітей залежно від наявності інфекції *H.pylori*.

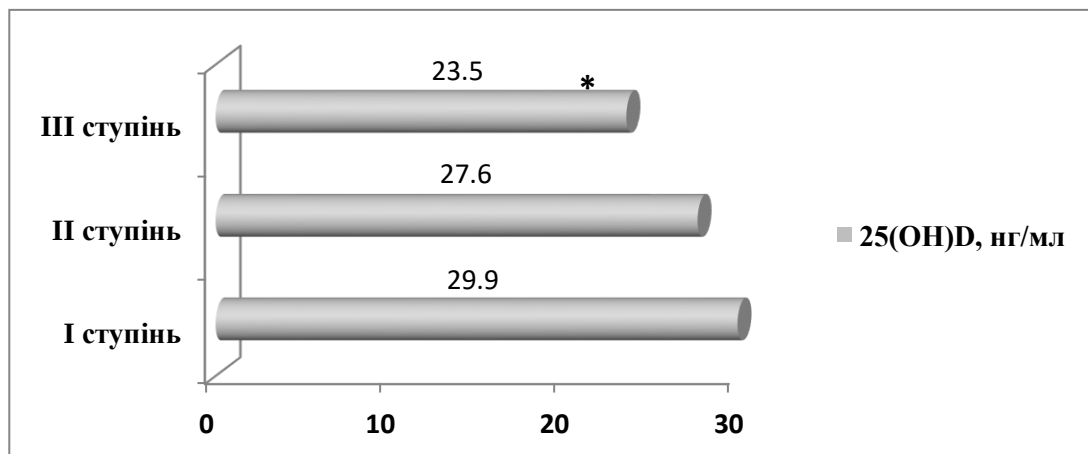


Рис. 4.3 Рівні 25(OH)D у плазмі крові дітей, хворих на ВДПК, залежно від ступеня активності запального процесу. Примітка. *- вірогідно між показниками 25(OH)D3 у дітей із I та III ступенем активності ($p < 0,05$).

Встановлено зворотній зв'язок середньої сили між рівнем 25(OH)D та активністю запалення ($r = -0,56$, $p < 0,01$). При аналізі показників 25(OH)D у плазмі крові обстежених дітей залежно від ендоскопічних ознак ураження

СО, встановлено, що найнижча концентрація визначалася у дітей із наявністю вираженої зернистості та гіпертрофії слизової оболонки (табл. 4.11).

Таблиця 4.11

Рівні 25(ОН)D у плазмі крові дітей, хворих на ВДПК, залежно від
ендоскопічних ознак ураження слизової оболонки

Ендоскопічна ознака	25(ОН)D, нг/мл
Гіпертрофія (n=15)	21,4±1,1*
Субатрофія (n=5)	24,7±1,0
Зернистіть (n=76)	22,3±1,2*
Гіперплазія (n=9)	27,9±1,3
Еритема (n=122)	28,8±1,2

Примітка. *- різниця вірогідна між концентрацією 25(ОН)D у плазмі крові дітей за наявності гіпертрофії та зернистості слизової оболонки щодо еритеми ($p < 0,05$). Визначено рівень 25(ОН)D у плазмі крові дітей залежно від тривалості виразкового анамнезу (рис. 4.4).

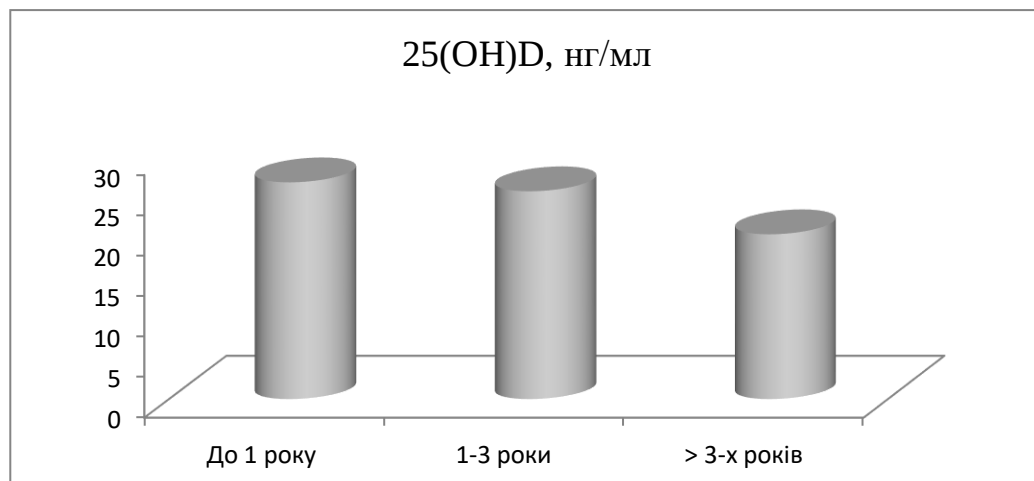


Рис. 4.4 Рівні 25(ОН)D3 у плазмі крові дітей, хворих на виразку дванадцятипалої кишки, залежно від тривалості хвороби.

Найнижчі показники рівня 25(ОН)D спостерігалися в дітей, які хворіють на ВДПК більше 3-ох років ($p < 0,05$). Виявлено зворотній кореляційний зв'язок між рівнем 25(ОН)D3 у плазмі крові та тривалістю

виразкового анамнезу ($r = -0,45$, $p < 0,05$). Така динаміка концентрації 25(OH)D у плазмі крові, можливо, є результатом тривалого порушення імунної системи при хронічному запаленні.

У дітей, хворих на ВДПК у стадії ремісії, рівень 25(OH)D у плазмі крові вірогідно нижчий (рис. 4.5) щодо групи хворих на ВДПК 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.

Безперечно важливим є визначення рівня 25(OH)D у плазмі крові дітей, хворих на ВДПК, залежно від ступеня тяжкості перебігу хвороби. Визначено вірогідно нижчий рівень 25(OH)D у плазмі крові дітей при тяжкому перебігу хвороби щодо середньотяжкого ($23,3 \pm 1,9$ та $28,4 \pm 1,6$ нг/мл відповідно, $p < 0,05$). Можна припустити, що під час тяжкого перебігу активність інфекційного агента є найвищою, а рівень 25(OH)D - найнижчим ($r = -0,78$, $p > 0,01$).

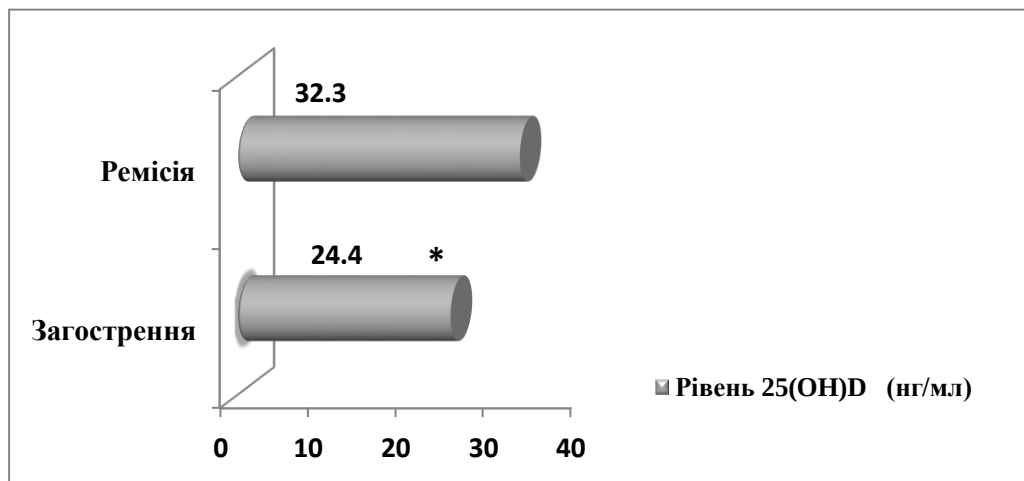


Рис. 4.5 Вміст 25(OH)D у плазмі крові дітей, хворих на ВДПК, залежно від стадії хвороби.

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

Наступним етапом нашого аналізу показників 25(OH)D у плазмі крові дітей, хворих на ВДПК, було визначення зв'язку між його вмістом та розміром виразки (табл. 4.12).

Таблиця 4.12

Рівень 25(OH)D у плазмі крові обстежених дітей залежно від розміру виразки

Розмір виразки (мм)	25(OH)D (нг/мл)
<5	29,9 ± 1,9
5-10	27,4 ± 1,3
>10	22,7 ± 1,1*
Виразка + ерозії	21,9 ± 1,2*
«Поцілункові виразки»	21,8 ± 1,3*

Примітка. * - вірогідно щодо показника при розмірі виразки < 5 мм, $p < 0,05$.

При кореляційному аналізі виявлено зворотній зв'язок між рівнем 25(OH)D та розміром виразки ($r = -0,37$, $p < 0,05$). Вірогідні вищі показники 25(OH)D визначено в пацієнтів із розміром виразки більше 10 мм.

Оскільки відомо, що 25(OH)D бере участь у регуляції рухової діяльності шлунково-кишкового тракту, ми дослідили його рівень у дітей із змінами моторної функції шлунково-кишкового тракту та встановили відсутність вірогідного зв'язку між цими показниками.

При дослідженні концентрації 25(OH)D у плазмі крові дітей основної групи встановлено зворотній зв'язок із показниками кислототвірної функції шлунку ($r = -0,40$, $p < 0,05$, табл. 4.13).

Рівень 25(OH)D у плазмі крові вірогідно нижчий при гіперацидних станах.

Асоціативний зв'язок між рівнями 25(OH)D у плазмі крові та клінічними особливостями перебігу ВДПК представлений у таблиці 4.14.

Таблиця 4.13

Рівень 25(OH)D у плазмі крові дітей, хворих на ВДПК, залежно від стану
кислототвірної функції шлунка

Стан кислотності шлункового соку	25(OH)D (нг/мл)
	n=122
Гіперацидність n=90	23,9 ± 1,7*
Нормоацидність n=20	25,2 ± 1,9
Гіпоацидність n=12	29,6 ± 1,6

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

ВДПК характеризується більш вираженою клінічною симптоматикою при нижчих рівнях 25(OH)D у плазмі крові.

Таблиця 4.14

Асоціації між рівнями 25(OH)D у плазмі крові із особливостями клініки та
перебігу виразкової хвороби дванадцятипалої кишки в дітей

Ознака	Критерій Краскела-Уолліса	P
Больовий синдром	3,22	0,025
Диспепсичний синдром	1,67	0,323
Інтоксикаційний	8,13	0,012
Гіперацидність	8,49	0,013
Частота загострень	7,12	0,031
Ступінь активності запалення	7,53	0,001
Тривалість > 3 років	7,99	0,01
Розмір дефекту > 10 мм	8,44	0,058

Таким чином, встановлено, що рівень 25(OH)D у плазмі крові дітей, хворих на ВДПК, зокрема асоційовану із *H. pylori* вірогідно знижений щодо дітей групи порівняння ($p < 0,05$), не залежить від віку та статі.

Вірогідно нижчий рівень 25(OH)D у плазмі крові виявлявся при тривалості ВДПК більше 3-ох років, у фазі загострення, при тяжкому перебігу та розмірі дефекту більше 10 мм, гіперацидності.

4.3. Динаміка концентрації антимікробних пептидів (кателіцидину LL-37 та дефензинів) у плазмі крові дітей за наявності інфекції *Helicobacter pylori*

Нездатність механізмів природного імунітету розпізнавати та елімінувати *H. pylori* призводить до розвитку гострого запалення та до залучення макрофагів, Т- і В-лімфоцитів і їх селективної диференціації. Антимікробні пептиди (АП) є ключовими компонентами природного імунітету. Двома основними категоріями АП є α - і β -дефензини та кателіцидин LL-37/hCAP-18. Дефензини здатні впливати на бактерії за допомогою безлічі антимікробних механізмів.

Кателіцидин LL-37 має незалежну антимікробну активність проти цієї бактерії та синергізує з дефензинами. Поки що невідомо, як ці події пов'язані з колонізацією або індукцією захворювання *H. pylori*, але результати є основою для майбутніх клінічних досліджень. Розуміння біології дефензинів і LL-37 є початком для прояснення патофізіології запальних та інфекційних захворювань слизової оболонки травного тракту.

Нами проведено дослідження концентрації АМ, а саме дефензинів альфа 1-3 (ДФА 1-3) та кателіцидину LL-37 (КЛ LL-37) у плазмі крові дітей, хворих на ВДПК.

Дослідження проводилися також у дітей групи порівняння. Результати дослідження представлені в таблиці 4.15.

Таблиця 4.15

Рівні ДФА 1-3 у плазмі крові пацієнтів із виразкою дванадцятипалої кишки
(нг/мл)

Група	M±m	Me	Q25-75
Здорові діти, n=25	13,67±0,96	12,34	7,27 - 8,91
Діти з ВДПК, n=122	40,88 ±8,55*	50,45	24,37 -119,22
Діти з ВДПК <i>H. pylori</i> (+), n=98	54,37 ±6,11*,**	61,39	35,41 -123,71
Діти з ВДПК <i>H. pylori</i> (-), n=24	36,12 ±7,51*	42,23	22,92 -110,34
Діти з ВДПК <i>H. pylori</i> (CagA +), n=69	60,19±5,67*,**,***	65,71	34,91 -99,45
Діти з ВДПК <i>H. pylori</i> (CagA -), n=29	30,43 ±5,66*	38,89	32,54 -89,78

Примітка. *- достовірно між показниками у групі здорових дітей та хворих на ВДПК, $p=0,01$; ** - достовірно між показниками у групі дітей із ВДПК *H. pylori* (+) та у групі дітей із ВДПК *H.pylori* (-), $p=0,05$; *** - достовірно між показниками у групі дітей із ВДПК *H.pylori* (CagA+) та у групі дітей із ВДПК *H.pylori* (CagA-), $p=0,05$.

За результатами нашого дослідження встановлено, що середній рівень ДФА 1-3 у здорових дітей становив $13,67 \pm 0,96$ нг/мл, у дітей із ВДПК він був вірогідно вищий та становив $49,88 \pm 11,5$ нг/мл ($p=0,001$).

Показано, що в дітей із *H.pylori*-позитивною ВДПК рівень ДФА 1-3 у плазмі крові вірогідно вищий порівняно з хворими, у яких відсутня інфекція *H.pylori* ($p<0,05$). При проведенні кореляційного аналізу виявлено зв'язок між рівнем ДФА 1-3 в дітей основної групи та наявністю *H.pylori* ($r=0,73$, $p<0,01$).

Ця різниця посилюється залежно від наявності *H.pylori* від ступеня засівання *H.pylori* слизової оболонки та токсигенного штаму *H.pylori* (рис. 4.6-4.7).

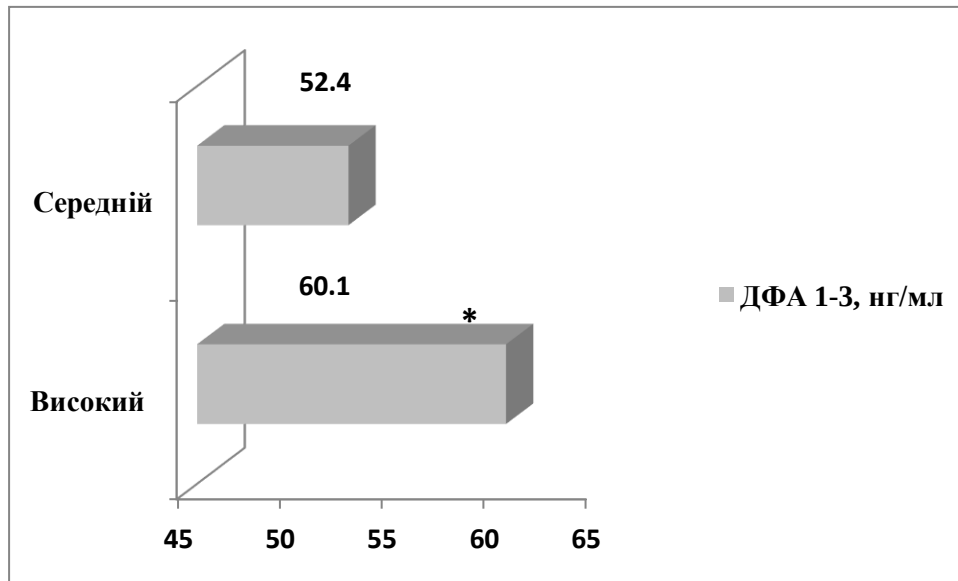


Рис. 4.6 Рівні дефензинів альфа 1-3 у плазмі крові дітей, хворих на виразку ДПК, залежно від ступеня засівання слизової оболонки бактерією *H. pylori*.

Примітка. * - різниця між показниками вірогідна, $p < 0,05$.

При середньому ступені засівання *H. pylori* рівень ДФА 1-3 у плазмі крові дітей був у 1,2 рази нижчим ніж при високому ступені засівання при *H. pylori*-позитивній ВДПК (відповідно $(52,4 \pm 5,9)$ нг/мл та $(60,1 \pm 8,1)$ нг/мл, $p < 0,05$)).

Аналогічна динаміка показників спостерігалася при порівнянні концентрації ДФА 1-3 у плазмі крові дітей, хворих на ВДПК, залежно від наявності токсигенних штамів *H. pylori*. Рівень ДФА 1-3 був вірогідно вищим за наявності штаму CagA (+) *H. pylori* що до такого при CagA (-): $(56,5 \pm 4,7)$ нг/мл та $(63,7 \pm 6,1)$ нг/мл відповідно, $p < 0,05$.

Можливо, це є свідченням того, що ДФА 1-3 має потужну протимікробну активність проти даного мікроорганізму, проте даний інфекційний агент має достатні механізми протидії.

У науковій літературі є дані, які свідчать про те, що нейтрофіли виробляють підвищену кількість ДФА 1-3 в гострій фазі ульцерогенезу та на початку загоєння виразки. Результати аналізу показників ДФА 1-3 залежно від фази загострення та ремісії представлені на рисунку 4.7. Виявлено

достовірно вищі показники ДФА 1-3 у плазмі крові дітей при загостренні ДПК.

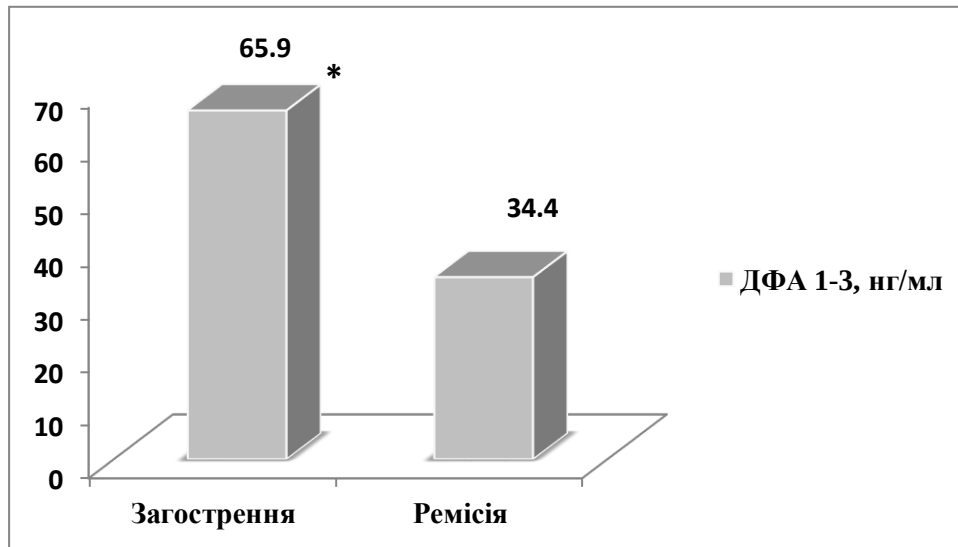


Рис. 4.7 Показники дефензинів альфа 1-3 у плазмі крові дітей, хворих на *H. pylori*-асоційовану ВДПК, залежно від фази хвороби.

Примітка. * - різниця між показниками вірогідна, $p < 0,05$.

Концентрація ДФА 1-3 залежала також від ступеня активності запального процесу в слизовій оболонці (рис. 4.8). Так, найвищі показники встановлені у пацієнтів, хворих на *H. pylori*-асоційовану ВДПК, із III ступенем активності, які у 1,8 рази перевищували такі показники у пацієнтів, хворих на *H. pylori*-асоційовану ВДПК, із I ступенем активності запального процесу.

Встановлено прямий зв'язок середньої сили між рівнем ДФА 1-3 та фазою хвороби ($r=0,47$, $p<0,01$), а також ступенем активності запального процесу ($r=0,69$, $p<0,01$).

Наступним етапом нашого аналізу показників ДФА 1-3 у плазмі крові дітей, хворих на ВДПК, було визначення зв'язку між вмістом цих дефензинів та розміром виразки (табл. 4.16). Вірогідні вищі показники визначено в пацієнтів із розміром виразки більше 10 мм. При кореляційному аналізі

встановлено прямий зв'язок середньої сили між рівнем ДФА 1-3 та розміром виразки ($r=0,47$, $p<0,01$).

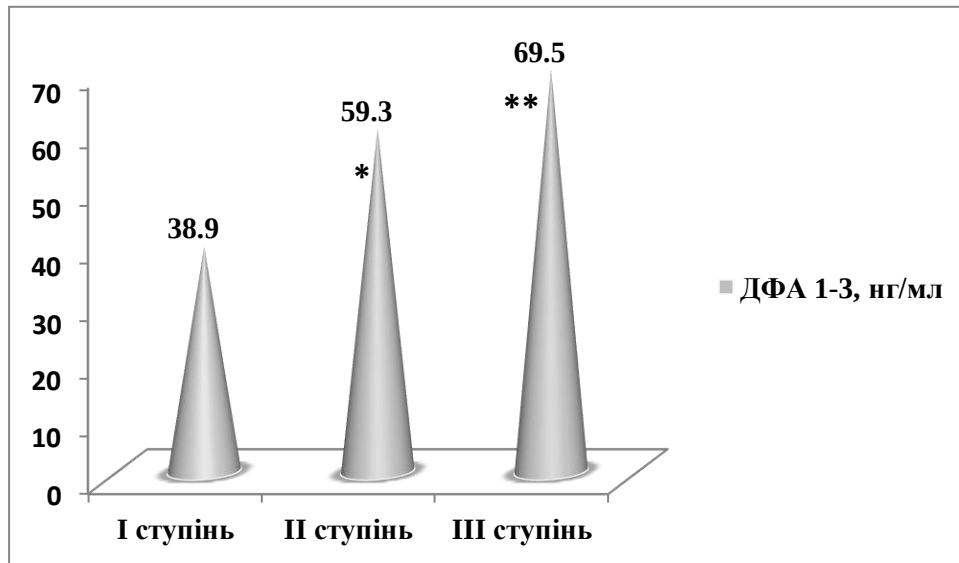


Рис. 4.8 Показники дефензинів альфа 1-3 у плазмі крові дітей, хворих на *H. pylori*-асоційовану ВДПК, залежно від активності запалення слизової оболонки. Примітки: 1.* - різниця вірогідна між показниками I та II ступенів активності, $p<0,05$. 2.** - різниця вірогідна між показниками I та III ступенів активності, $p<0,01$.

Таблиця 4.16

Рівень ДФА1-3 у плазмі крові обстежених дітей залежно від розміру виразки

Розмір виразки (мм)	ДФА1-3 (нг/мл)
< 5	45, 9±1,6
5-10	57,4±2,4
>10	62,7±4,1*

Примітка. * - різниця вірогідна між показниками ДФА1-3 у плазмі крові при розмірах виразки <5 мм, $p<0,01$.

При аналізі показників ДФА 1-3 у плазмі крові обстежених дітей залежно від ендоскопічних ознак ураження слизової оболонки, встановлено, що вірогідно вища концентрація ДФА 1-3 у плазмі крові визначалася у дітей із наявністю вираженої зернистості та гіпертрофії слизової оболонки (табл. 4.17).

Таблиця 4.17

Рівні ДФА1-3 у плазмі крові дітей, хворих на *H. pylori*-асоційовану ВДПК, залежно від ендоскопічних ознак ураження слизової оболонки

Ендоскопічна ознака	ДФА1-3, нг/мл
Гіпертрофія (n=15)	61,4±0,9*
Субатрофія (n=5)	34,7±1,1
Зернистіть (n=76)	62,3±1,0*
Гіперплазія (n=9)	37,9±1,2
Еритема (n=122)	28,8±1,2

Примітка. *- різниця вірогідна між концентрацією ДФА 1-3 у плазмі крові дітей за наявності гіпертрофії та зернистості СО щодо еритеми ($p<0,05$).

Ми дослідили рівень у дітей із змінами моторної функції шлунково-кишкового тракту. Рівень ДФА 1-3 при змінах моторної функції шлунка представлений у таблиці 4.18.

Таблиця 4.18

Рівень ДФА1-3 у дітей, хворих *H. pylori*-асоційовану ВДПК, залежно від порушення моторної функції шлунка

Показники	Діти, хворі на <i>H. pylori</i> -асоційовану ВДПК (n=98)		
	ГЕР	ДГР	Поєднання
ДФА1-3, нг/мл	56,7,2±1,3	58,3±1,4	62,6±1,6*

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

При дослідженні концентрації ДФА1-3 у плазмі крові дітей основної групи встановлено прямий зв'язок із показниками кислототвірної функції

шлунку ($r=0,61$, $p<0,05$, табл. 4.19). Рівень ДФА1-3 у плазмі крові вірогідно вищий при гіперацидних станах.

Таблиця 4.19

Рівень ДФА1-3 у плазмі крові дітей, хворих на *H.pylori*-асоційовану ВДПК, залежно від стану кислототвірної функції шлунка

Стан кислотності шлункового соку	ДФА1-3 (нг/мл)
	n=98
Гіперацидність, n=68	63,9±1,7*
Нормоацидність, n=20	45,2±1,9
Гіпоацидність, n=10	49,6±1,6

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

При дослідженні рівня ДФА1-3 в дітей, які хворіють на *H.pylori*-асоційовану ВДПК, спостерігали вищі показники при тривалості перебігу хвороби більше 3-х років ($p<0,05$). Виявлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем ДФА 1-3 у плазмі крові та тривалістю виразкового анамнезу ($r=0,45$, $p<0,05$).

Аналіз залежності клінічної картини захворювання від рівня дефензинів проводився із врахуванням загального ІПП (табл. 4.20). Вираженість клінічних симптомів не залежала від рівня ДФА 1-3.

Таблиця 4.20

Кореляційний аналіз між клінічними симптомами та рівнями ДФА1-3 у дітей, хворих на виразку дванадцятипалої кишки

Клінічний синдром	Інтегральний показник патології	R	P
Больовий	8,7	0,35	>0,05
Диспепсичний	6,6	0,38	>0,05
Астеновегетативний	5,4	0,32	>0,05
Загальний	6,9	0,30	>0,05

Результати дослідження КЛ LL-37 у плазмі крові дітей показали (табл. 4.21), що у здорових дітей рівень цього АП становив $106,67 \pm 12,96$ нг/мл, у дітей із ВДПК він був вірогідно вищий та становив $269,88 \pm 28,55$ нг/мл ($p=0,001$).

Таблиця 4.21

Рівні КЛ LL-37 у плазмі крові пацієнтів, хворих на виразку дванадцятипалої кишки (нг/мл)

Група	$M \pm m$	Me	Q25-75
Здорові діти n=25	$106,67 \pm 12,96$	118,34	77,27 - 118,91
Діти з ВДПК n=122	$269,88 \pm 28,55^*$	290,45	124,37 - 319,22
Діти з ВДПК <i>H. pylori</i> (+) n=98	$334,37 \pm 86,11^{*,**}$	421,39	235,41 - 443,71
Діти з ВДПК <i>H. pylori</i> (-) n=24	$236,12 \pm 57,51^*$	252,23	122,92 - 310,34
Діти з ВДПК <i>H. pylori</i> (CagA +) n=69	$360,19 \pm 95,67^{*,**,***}$	385,71	234,91 - 499,45
Діти з ВДПК <i>H. pylori</i> (CagA -) n=29	$330,43 \pm 65,66^*$	338,89	232,54 - 409,78

Примітка. *- достовірно між показниками у групі здорових дітей та хворих на ВДПК, $p=0,01$; ** - достовірно між показниками у групі дітей із ВДПК *H. pylori* (+) та у групі дітей із ВДПК *H. pylori* (-), $p=0,05$; *** - достовірно між показниками у групі дітей із ВДПК *H. pylori* (CagA+) та у групі дітей із ВДПК *H. pylori* (CagA-), $p=0,05$.

Рівень КЛ LL-37 в дітей із *H. pylori*-позитивною ВДПК у 3,2 рази вищий порівняно з хворими, у яких відсутня інфекція *H. pylori* ($p<0,05$). При

проведенні кореляційного аналізу виявлено зворотній зв'язок між рівнем КЛ LL-37 в дітей основної групи та наявністю *H.pylori* ($r=0,77$, $p<0,01$).

Залежно від ступеня засівання *H.pylori* слизової оболонки та наявності токсигенного штаму *H.pylori* різниця в показниках зростає (рис. 4.9) та становить 3,3 рази при високому ступені засівання та 3,4 рази за наявності токсигенного штаму бактерії.

При порівнянні концентрації КЛ LL-37 у плазмі крові дітей, хворих на ВДПК, залежно від наявності токсигенних штамів *H. pylori*, встановлено вірогідно вищу його концентрацію в плазмі крові за наявності Cag A штаму, $p<0,05$.

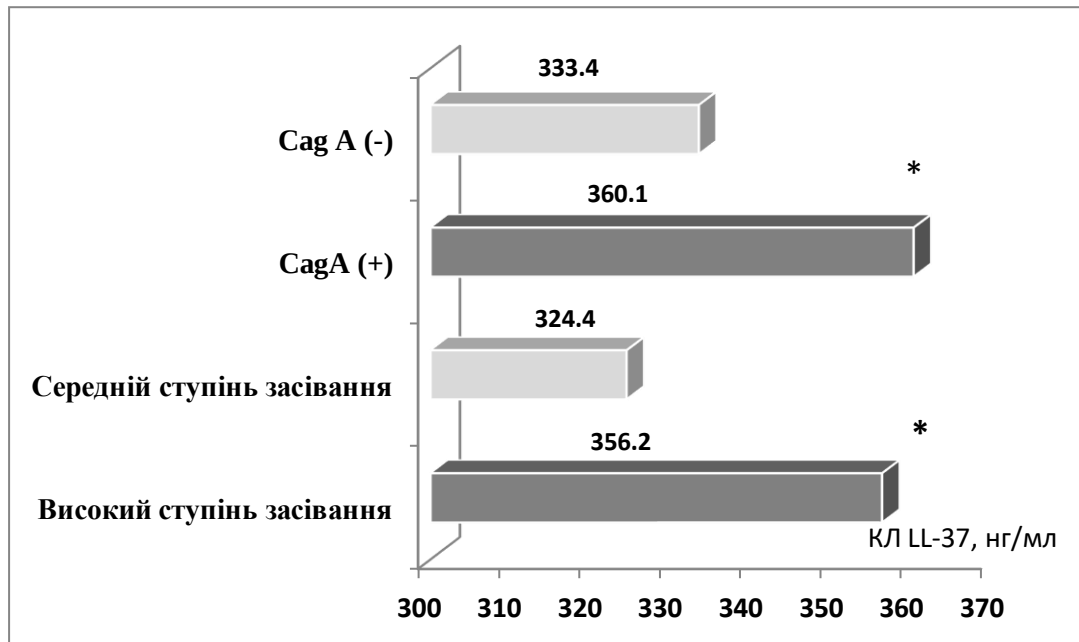


Рис. 4.9 Рівні КЛ LL-37 плазмі крові дітей, хворих на виразку ДПК, залежно від ступеня засівання слизової оболонки бактерією *H.pylori*.

Примітка. * - різниця між показниками вірогідна, $p<0,05$.

З метою визначення ролі КЛ LL-37 у прогнозуванні перебігу захворювання ми вивчили показники цього пептиду залежно від фази загострення та ремісії (рис. 4.10).

Виявлено достовірно вищі показники КЛ LL-37 у плазмі крові дітей при загостренні ВДПК.

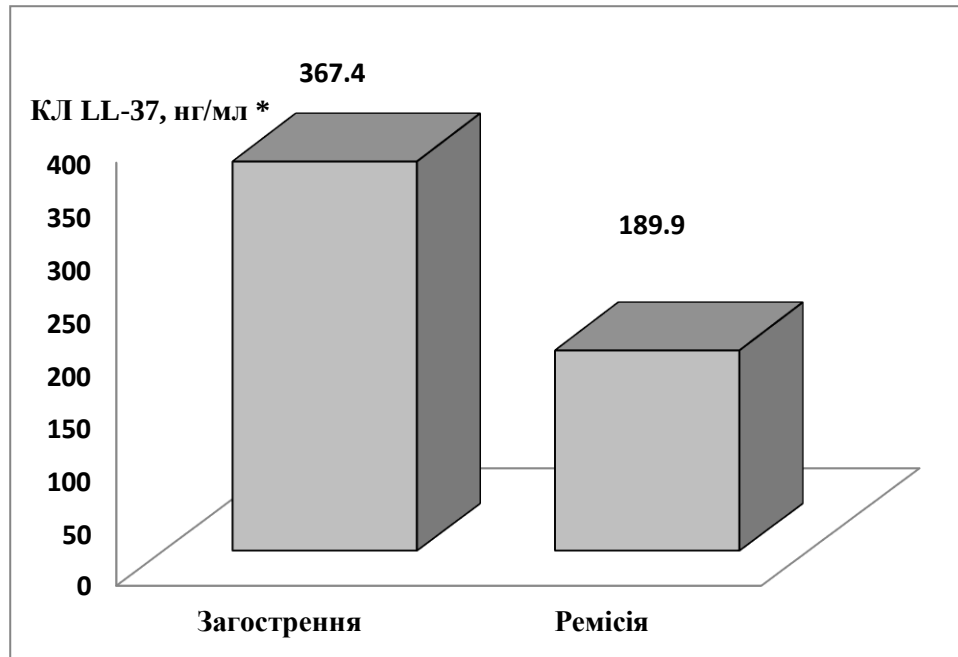


Рис. 4.10 Показники кателіцидину LL-37 у плазмі крові дітей, хворих на *H. pylori*-асоційовану ВДПК, залежно від фази хвороби.

Примітка. * - різниця між показниками вірогідна, $p < 0,05$.

Нами встановлено, що рівень КЛ LL-37 у плазмі крові дітей основної групи при високому ступені активності запального процесу в слизовій оболонці у 2 рази перевищував такий при низькому ступені активності та мав прямий вірогідний зв'язок середньої сили із розміром виразки ($r=0,54$, $p < 0,05$) та прямий зв'язок високої сили з активністю запалення слизової оболонки ($r=0,78$, $p < 0,05$, табл. 4.22).

Вірогідні вищі показники визначено в пацієнтів із розміром виразки більше 10 мм ($363,56 \pm 28,55$ нг/мл проти $289,44 \pm 21,15$ при розмірі виразки до 5 мм, $p=0,05$).

При аналізі показників КЛ LL-37 у плазмі крові обстежених дітей залежно від ендоскопічних ознак ураження слизової оболонки, встановлено, що вірогідно вища концентрація КЛ LL-37 у плазмі крові визначалася у дітей із наявністю вираженої зернистості та гіпертрофії слизової оболонки (табл. 4.23).

Таблиця 4.22

Рівень кателіцидину LL-37 у плазмі крові обстежених дітей залежно від ступеня активності запального процесу та розміру виразки

Показник	Розмір виразки (мм)			Ступінь активності		
	< 5	5-10	>10	I	II	III
КЛ LL-37 (нг/мл)	289,44 ±21,15	331,28# ±11,09	363,56## ±28,55	192,37 ±14,81	324,17* ±11,61	379,52** ±19,55

Примітки: 1.* - різниця вірогідна між показниками при I та II ступені активності, $p<0,05$; 2.** - різниця вірогідна між показниками при I та III ступені активності, $p<0,01$; 3.# - різниця вірогідна між показниками при розмірах виразки до 5 мм та 5-10 мм, $p<0,05$; 4.## - різниця вірогідна між показниками при розмірах виразки до 5 мм та більше 10 мм, $p<0,01$.

Таблиця 4.23

Рівні КЛ LL-37 у плазмі крові дітей, хворих на *H. pylori*-асоційовану ВДПК, залежно від ендоскопічних ознак ураження слизової оболонки

Ендоскопічна ознака	КЛ LL-37, нг/мл
Гіпертрофія (n=15)	361,41±20,93*
Субатрофія (n=5)	234,79±21,19
Зернистіть (n=76)	362,33±31,0*
Гіперплазія (n=9)	237,91±19,22
Еритема (n=122)	228,89±18,41

Примітка. *- різниця вірогідна між концентрацією КЛ LL-37 у плазмі крові дітей за наявності гіпертрофії та зернистості слизової оболонки щодо еритеми ($p<0,05$).

Рівень КЛ LL-37 при змінах моторної функції шлунка представлений у таблиці 4.24.

Таблиця 4.24

Рівень КЛ LL-37 у дітей, хворих *H. pylori*-асоційовану ВДПК, залежно від порушення моторної функції шлунка

Показники	Діти, хворі на <i>H. pylori</i> -асоційовану ВДПК (n=98)		
	ГЕР	ДГР	Поєднання
КЛ LL-37, нг/мл	313,72±11,32	296,43±23,41	362,6±17,6*

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

При дослідженні концентрації КЛ LL-37 у плазмі крові дітей основної групи встановлено кореляційний зв'язок із показниками кислототвірної функції шлунку ($r=0,66$, $p<0,05$, табл. 4.25). Рівень КЛ LL-37 у плазмі крові вірогідно вищий при гіперацидних станах.

Таблиця 4.25

Рівень КЛ LL-37 у плазмі крові дітей, хворих на *H. pylori*-асоційовану ВДПК, залежно від стану кислототвірної функції шлунка

Стан кислотності шлункового соку	КЛ LL-37 (нг/мл) n=98
Гіперацидність, n=68	363,99±19,7*
Нормоацидність, n=20	145,23±22,93
Гіпоацидність, n=10	149,65±23,66

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

При дослідженні рівня КЛ LL-37 в дітей, які хворіють на *H. pylori*-асоційовану ВДПК, спостерігали вищі показники при тривалості перебігу хвороби більше 3-х років ($p<0,05$). Виявлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем КЛ LL-37 у плазмі крові та тривалістю виразкового анамнезу

($r=0,53$, $p<0,05$). Вираженість клінічних симптомів не залежала від рівня КЛ LL-37, окрім ІПП за болем (табл. 4.26).

Таблиця 4.26

Кореляційний аналіз між клінічними симптомами та рівнями КЛ LL-37 у дітей, хворих на виразку дванадцятипалої кишки

Клінічний синдром	Інтегральний показник патології	R	P
Больовий	8,7	0,55	<0,05
Диспепсичний	6,6	0,38	>0,05
Астеновегетативний	5,4	0,32	>0,05
Загальний	6,9	0,30	>0,05

Узгальнені результати дослідження дозволили створити прогностично-лікувальний алгоритм, спрямований на попередження розвитку рецидивів захворювання з урахуванням наявності токсигенного штаму *H. pylori*, стану мікробіоценозу кишечника та концентрації вітаміну Д і антимікробних пептидів у плазмі крові (додаток А).

Таким чином, загальним для *H. pylori*-асоційованої ВДПК було вірогідне зниження рівня біфідо- і лактобактерій, поява умовно патогенних бактерій та підвищення вмісту дріжджоподібних грибів роду *Candida* $\geq \lg 4,0$ КУО/г. Вивчення вмісту активного метаболіту вітаміну Д та АП (кателіцидину LL-37 та дефензинів1-3) в сироватці крові при захворюваннях верхніх відділів травного тракту у дітей представляється перспективним у плані уточнення патогенезу, клінічних проявів та особливостей перебігу цих захворювань, а також передбачає пошук та обґрунтування удосконалених методів лікування.

Висновки до розділу 4:

1. У більшості дітей із *H.pylori* асоційованою ВДПК реєструються різноманітні порушення кишкової мікрофлори, які можуть ускладнювати

перебіг, посилювати хронізацію процесу, знижувати ефективність антихелікобактерної терапії. Дисбіотичні порушення, головним чином, були зумовлені різким зниженням чисельності основних симбіонтів товстокишкового мікробіоценозу та зростанням концентрації умовно-патогенної мікрофлори.

2. Рівень 25(OH)D у плазмі крові дітей, хворих на ВДПК, зокрема асоційовану із *H. pylori*, вірогідно знижений щодо дітей групи порівняння ($p < 0,05$), не залежить від віку та статі. Вірогідно нижчий рівень 25(OH)D у плазмі крові виявлявся при тривалості ВДПК більше 3-ох років, у фазі загострення, при тяжкому перебігу, високому ступені активності запалення та розмірі дефекту більше 10 мм, гіперацидності.

3. Концентрації ДФА 1-3 та КЛ LL37 у плазмі крові дітей, хворих на *H. pylori* –асоційовану ВДПК, вірогідно вищі, щодо дітей групи порівняння ($p < 0,05$), не залежить від віку та статі та характеризуються прямими вірогідними зв'язками з тривалістю ВДПК більше 3-ох років, фазою загострення, яким перебігом, високим ступенем активності запалення, гіперацидністю та розміром дефекту більше 10 мм.

Список опублікованих наукових праць до розділу 4:

1. Сорокман ТВ, Молдован ПМ, Черней НЯ, Попелюк НО. Стан мікробіоценозу кишечника в дітей, хворих на хелікобактерасоційовану виразку дванадцятипалої кишки. Здоров'я дитини. 2021;16(2):29-34.
2. Молдован ПМ, Сорокман ТВ. Вплив ендогенних антимікробних пептидів (HNPS1-3 ТА LL-37) на перебіг виразки дванадцятипалої кишки у дітей. БМВ. Т. 26, № 3 (103). С. 68-72. 10.24061/2413- 0737.XXVI.3.103.2022.11.
3. Молдован ПМ. Порушення кишкового мікробіоценозу в дітей із виразкою дванадцятипалої кишки. Тези науково-практичної конференції з міжнародною участю «ІХ наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології» 17–18 червня 2021 р., м. Дніпро, с.94.

4. Молдован ПМ. Рівень ендогенних пептидів у крові здорових дітей та дітей із H.pylori-інфекцією. Матер. ХІХ міжнародної наукової конф. студентів, молодих науковців та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини», присвячена 10-річчю кафедри хірургічних хвороб, оперативної хірургії та топографічної анатомії. Харків, 14-15 квітня 2022.
5. Moldovan P. Connection between the presence of toxic strains of H.pylori and the content of antimicrobial peptides in the serum of children with peptic ulcer. Proceedings of the 4th International scientific and practical conference. Barca Academy Publishing. Barcelona, Spain. 2022. Pp. 21-27.

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ВИРАЗКИ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ В ДІТЕЙ

Багатофакторність механізмів розвитку виразкової хвороби в дітей зумовлює необхідність системного підходу до їх вивчення. Прогнозування розвитку, тяжкості перебігу, розвитку рецидивів захворювання базується на вивченні комплексного впливу факторів, які в кожному конкретному випадку поєднуються та при перевищенні загальної межевої суми призводять до розвитку патології. Зважаючи на багатофакторність впливу на патогенез виразки дванадцятипалої кишки (ВДПК), лікування цієї патології також має відбуватися індивідуалізовано з врахуванням всіх патогенетичних ланок. Незважаючи на успіхи в лікуванні ВДПК, з кожним роком спостерігається зростання резистентності до різних запропонованих схем антихелікобактерної терапії, що можна пояснити різними причинами, зокрема відсутністю моніторингу чутливості *H.pylori* до антибіотиків, неадекватною дозою та коротким курсом антибактеріальних препаратів, застосуванням монотерапії, генетичною гетерогенністю бактерії *H.pylori* та системи цитохрому 450, призначення терапії переважно спрямованої на ерадикацію *H. pylori* без урахування інших етіопатогенетичних факторів, у тому числі стану імунологічного захисту.

Результати, що відображені у джерелах наукової літератури та отримані нами результати дослідження показали гетерогенність перебігу ВДПК у дітей та недостатній відсоток ефективності застосованих схем ерадикаційної терапії *H. pylori*-асоційованої ВДПК, а також розвиток постерадикаційного синдрому і рецидивів захворювання. Проведені дослідження динаміки постерадикаційного періоду показало, що успішна ерадикація *H.pylori* призводить до вірогідної редукції клінічних ознак

захворювання, зниження активності запального процесу та в більшості випадків – до нормалізації ендоскопічної та морфологічної картини ВДПК. Проте, отримані результати виявили й можливість зворотного розвитку дисрегенераторних порушень навіть за умов повної елімінації хелікобактера. Це дозволяє зазначити факт, що стандартне лікування *H.pylori*-асоційованої ВДПК у дітей, навіть при досягненні ерадикації збудника, не завжди призводить до стійкості ремісії, що потребує пошуку можливих середників, які зумовлюють вищу ефективність проведеного лікування.

У попередніх розділах нашого дослідження показано, що у дітей, хворих на ВДПК, вірогідно нижчі рівні активного метаболіту вітаміну Д (25(ОН)D) та вищі показники антимікробних пептидів у плазмі крові (ДФА 1-3 та КЛ LL-37) із найбільш вираженим ступенем відхилення від показників у здорових дітей за наявності інфекції *H.pylori*. У зв'язку із виявленими змінами, нами запропоновані та апробовані схеми комплексної терапії дітей, хворих на *H.pylori*-асоційовану ВДПК.

Проспективне дослідження проведено у 98 дітей основної групи, хворих на *H.pylori*-асоційовану ВДПК, віком 7-18 років. Діти розподілені на лікувальні підгрупи залежно від схеми призначеного лікування:

- лікувальна група I (ІЛГ, n = 33), яка отримувала протокольну терапію згідно наказу МОЗ України №53 від 29.01.2013 року: ерадикаційну (інгібітор протонної помпи (езомепразол по 40 мг/добу), флемоксин солютаб (по 20 мг/кг 2 рази/добу), + ніфурател (15 мг/кг/добу), колоїдний субцитрат вісмуту (де-нол по 0,12 г 3 рази/добу) впродовж 7 діб) та щадний режим, відповідну дієту, цитопротектори, прокінетики);
- II лікувальна (ІІЛГ, n = 32), яка отримувала протокольну терапію та препарат вітаміну Д у дозі 2000 МО щоденно впродовж 1 місяця;
- III лікувальна група (ІІІЛГ, n = 33), яка отримувала удосконалену схему лікування – протокольну терапію та адьювантну із включенням препарату вітаміну Д та синбіотика, що містить *Bifidobacterium animalis ssp.* (BB-12),

Lactobacillus acidophilus (LA-5) у співвідношенні 1:1 у кількості 4×10^9 КУО та фруктоолігосахарид 1400 мг (рафтилоза) по 1 саше 2 рази на день 1 місяць). Групи спостереження репрезентативні за віком, статтю та місцем проживання ($p > 0,05$).

У процесі клінічного спостереження було встановлено, що у переважної більшості дітей ІЛГ та ІІЛГ відбувалась швидка позитивна динаміка основних синдромів захворювання (скорочення терміну суб'єктивних і об'єктивних проявів ВДПК). Динаміка клінічних симптомів представлена в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

Динаміка клінічних симптомів у хворих на ВДПК дітей

Клінічна ознака	ІЛГ, %		ІІЛГ, %		ІІІЛГ, %	
	(n = 33)		(n = 32)		(n = 33)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Біль	84,8	30,3	87,8	15,6*	84,8	6,0**
Печія	48,4	15,1	50,0	9,3*	42,4	3,0**
Нудота	42,4	12,1	48,4	3,0*	45,4	0
Закрепи	39,4	15,1	42,4	0	39,4	0
Зниження апетиту	78,7	39,4	78,1	9,3*	81,8	0

Примітки: 1.* - різниця достовірна між показниками у дітей ІЛГ та ІІЛГ при $p < 0,05$. 2.** - різниця достовірна між показниками у дітей ІЛГ та ІІІЛГ при $p < 0,05$.

Тривалість основних клінічних синдромів представлена в таблиці 5.2. Після проведеного курсу модифікованого лікування відзначено вірогідно швидший регрес симптомів захворювання в дітей ІІІЛГ ($p < 0,05$).

Таблиця 5.2

Динаміка клінічної симптоматики у дітей залежно від схеми лікування

Ознака	Кількість днів		
	ІЛГ (n=33)	ІІЛГ (n=32)	ІІІЛГ (n=33)
Больовий синдром	12,3±1,2	9,1±0,9	6,1±0,8**
Диспепсичний синдром	7,9±0,8	5,5±0,7	3,9±0,4**
Астено-вегетативний синдром	7,1±0,7	3,4±0,5*	3,1±0,4**
Інтоксикаційний синдром	10,3±1,0	5,2±0,5*	2,1±0,5**

Примітки: 1.*- різниця вірогідна між показниками ІЛГ та ІІЛГ, $p<0,05$. 2.** - різниця вірогідна між показниками ІЛГ та ІІІЛГ, $p<0,01$.

На відміну від дітей ІЛГ у дітей ІІЛГ больовий синдром зникав на $3,2 \pm 0,3$ дні швидше, диспепсичний – на $2,4 \pm 0,5$ дні, астено-вегетативний – на $3,7 \pm 0,4$ дні ($p<0,05$), інтоксикаційний на $5,1 \pm 0,4$ дні ($p<0,05$). Більш виражена динаміка клінічних симптомів спостерігалася в дітей ІІІЛГ: больовий синдром зникав на $6,2 \pm 0,7$ дні швидше ($p<0,05$), диспепсичний – на $3,0 \pm 0,5$ дні ($p<0,05$), астено-вегетативний – на $2,9 \pm 0,7$ дні, інтоксикаційний на $8,2 \pm 0,4$ дні ($p<0,01$).

Найбільш виражений ефект спостерігався з боку больового синдрому у дітей ІІІЛГ (рис. 5.1).

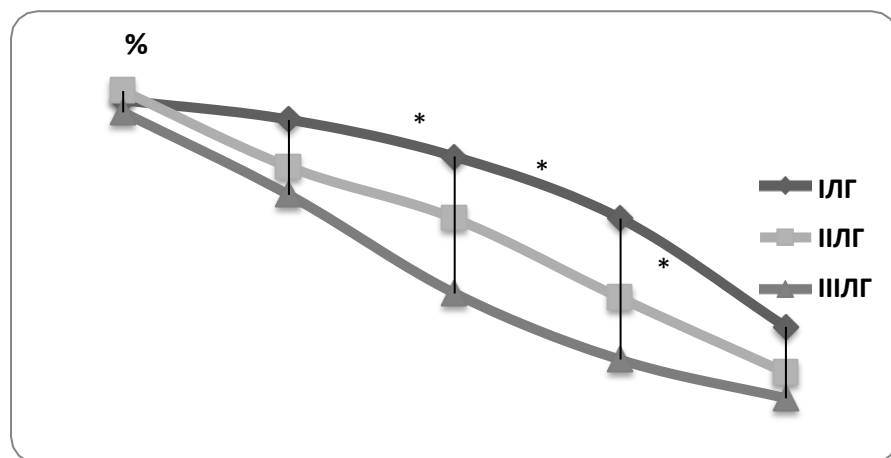


Рис. 5.1 Динаміка больового синдрому в дітей, хворих на *H. pylori*-асоційовану ВДПК.

Простежена залежність строків зникнення болю від тривалості захворювання. Виявлено, що найшвидша динаміка больових відчуттів відзначена у дітей із вперше виявленою виразкою. Так, усі хворі з тривалістю захворювання менше року відзначали зникнення больового синдрому, до того ж, у 78,6% із них гастралгії зникли після перших 3-х днів лікування.

Гастроендоскопічне дослідження через 1 місяць після лікування у 69,7% дітей ІІЛГ виявило ознаки повної ендоскопічної ремісії порівняно з дітьми ІІЛГ та ІЛГ (59,3% та 36,3% відповідно, $p<0,05$).

У 69,6% дітей ІЛГ спостерігали на місці виразки «червоний» рубець, тоді як у дітей ІІЛГ тільки у 37,5% осіб ($\chi^2=3,91$, $p<0,05$). Ознаки дуоденіту реєструвалися у 78,7 % дітей ІЛГ та у 45,4 % дітей ІІЛГ, $\chi^2=4,45$, $p<0,05$); однак найкращі результати реєструвалися у дітей ІІІЛГ (стадія «червоного» рубця зафіксована у 30,3 % дітей та ознаки дуоденіту у 21,2 %, $\chi^2=3,87$, $p<0,05$).

Терміни загоєння виразки та відновлення кислототвірної функції шлунка у обстежених дітей представлені у таблиці 5.3. Отже, в дітей, що отримували модифіковане лікування більш інтенсивно відбувався регенераторний процес.

Таблиця 5.3

Терміни загоєння виразки та відновлення кислототвірної функції шлунка у дітей залежно від схеми лікування

Ознака	Кількість днів		
	ІЛГ (n=33)	ІІЛГ (n=32)	ІІІЛГ (n=33)
Терміни загоєння виразки	21,3±1,6	17,1±0,9	15,1±0,8*
Нормалізація функціонального стану шлунка	17,6±1,1	11,8±1,2	8,8±0,9*

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

У середньому ендоскопічний показник хронічного запалення після лікування за візуально-аналоговою шкалою був найвищий у дітей ІЛГ ($2,89 \pm 0,5$ од.) та вірогідно нижчий у дітей ІІЛГ ($1,98 \pm 0,2$ од., $p < 0,05$, рис. 5.2).

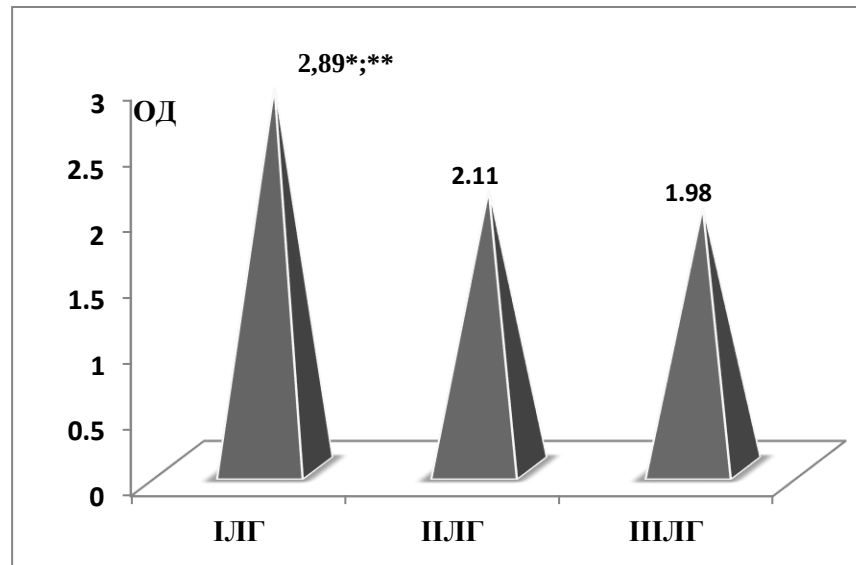


Рис. 5.2 Ендоскопічний показник хронічного запалення після лікування в дітей залежно від схеми лікування.

Примітки: 1.* - різниця вірогідна між показниками в дітей ІЛГ та ІІЛГ ($p < 0,05$); 2. ** - різниця вірогідна між показниками в дітей ІЛГ та ІІІЛГ ($p < 0,01$).

Отже, у дітей, що отримували тільки протокольне лікування, у постерадикаційному періоді спостерігалось більш виражене запалення слизової оболонки гастродуоденальної ділянки.

Через 1 місяць після лікування у дітей, які отримували модифіковані схеми терапії, зменшувалася кількість пацієнтів із активним ступенем запалення слизової оболонки гастродуоденальної ділянки: ІЛГ на 5,2%, ІІЛГ на 12,1%, ІІІЛГ на 24,2% (рис. 5.3).

Характерною була більш швидка нормалізація кислототвірної та секреторної функцій шлунка у дітей ІІІЛГ (у половини дітей на 7-8 добу лікування та у 2/3 - на 10-12 добу) порівняно з дітьми ІЛГ (тільки у кожної

четвертої дитини – на 7-8 добу та менше ніж у половини - на 10-12 добу лікування).

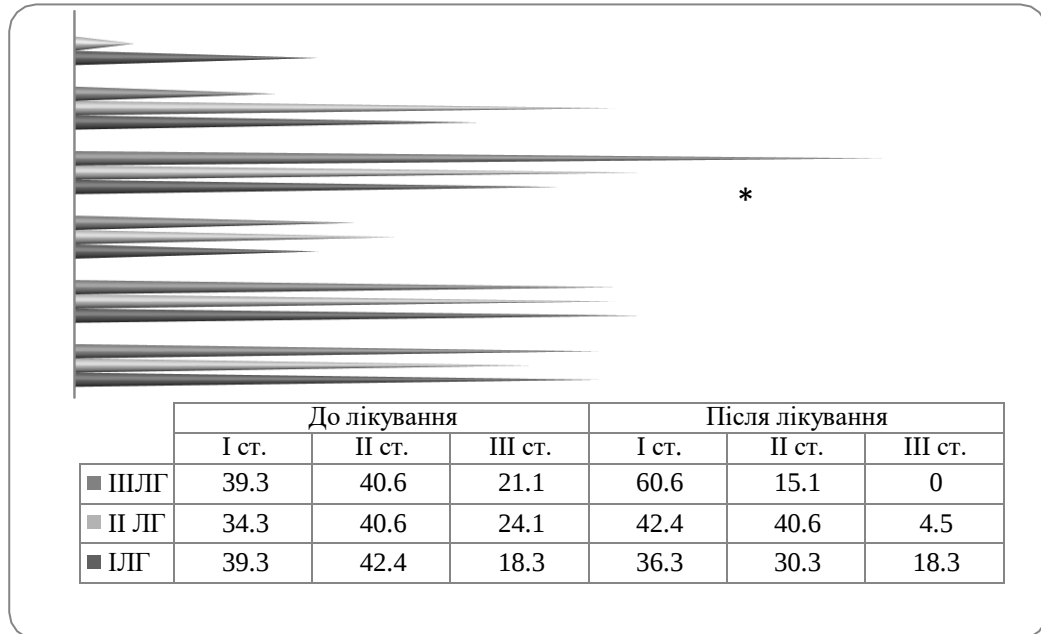


Рис. 5.3 Динаміка активності запалення слизової оболонки гастродуоденальної ділянки залежно від схеми лікувальння (%).

Найбільший відсоток дітей із успішною ерадикацією *H. pylori* становив у дітей III ЛГ, які отримували модифіковане лікування, на відміну від пацієнтів I ЛГ, які отримували протокольну терапію (90,9 % та 63,6 %, $\chi^2=8,99$, $p<0,01$), рис. 5.4. Отже, ефективність ерадикації підвищилася на 27,3%. У дітей II ЛГ вдалося досягти ерадикації бактерії *H. pylori* у 81,2% випадків.

Виявлено вірогідні зв'язки між тривалістю захворювання і ефективністю антихелікобактерної терапії ($r= -0,66$, $p<0,05$) та частотою рецидивування і ефективністю ерадикації ($r= -0,59$, $p<0,05$).

Аналіз результатів визначення активного метаболіту вітаміну Д у дітей усіх груп, хворих на *H.pylori*-асоційовану ВДПК, показав, що до лікування у них зафіксовано зниження його рівня до показників, що відповідають недостатньому або дефіцитному стану.

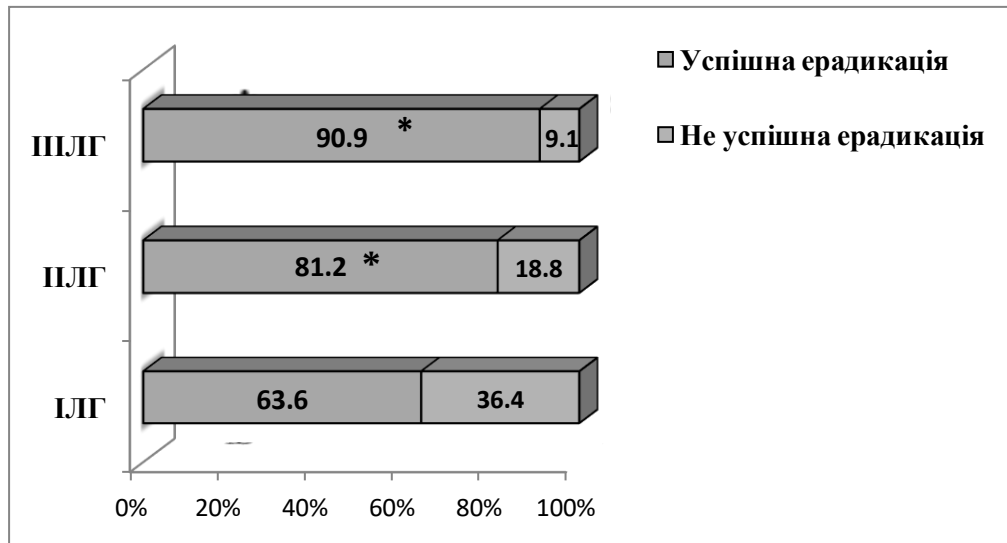


Рис. 5.4 Ефективність ерадикації бактерії *H.pylori* в дітей, хворих на *H. pylori*-асоційовану ВДПК, залежно від схеми лікування. Примітка. * - різниця вірогідна між показниками ІЛГ та ІІЛГ і ІІІЛГ, ($p>0,05$).

Після проведеного лікування в дітей ІЛГ статистично вірогідної різниці у показниках активного метаболіту вітаміну Д (25(OH)D) у плазмі крові не виявлено ($p>0,05$) на відміну від дітей ІІЛГ та ІІІЛГ, у яких після лікування відзначено вірогідно вищі рівні 25(OH)D (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Концентрація 25(OH)D у плазмі крові дітей основної групи залежно від схеми лікування ($M \pm m$)

Групи хворих	25(OH)D, нг/мл	
	До лікування	Після лікування
ІЛГ (n=33)	26,2 ± 1,2	27,9 ± 1,3
ІІЛГ (n=32)	25,6 ± 1,3***	43,2 ± 2,2*
ІІІЛГ (n=33)	25,9 ± 1,1***	54,7 ± 3,9**

Примітки: 1.* - різниця вірогідна між показниками в дітей ІЛГ та ІІЛГ після лікування ($p<0,05$); 2. ** - різниця вірогідна між показниками в дітей ІЛГ та ІІІЛГ після лікування ($p<0,01$); 3.*** - різниця вірогідна між показниками до та після лікування в групах спостереження ($p<0,05$).

У дітей, які хворіють на *H.pylori*-асоційовану ВДПК більше 3-ох років, спостерігалися найнижчі показники рівня 25(OH)D як до призначеного лікування, так і після лікування. Результати дослідження показали, що у

дітей ІЛГ концентрації ДФА1-3 та КЛ LL37 після лікування прямували до зниження, однак вірогідної різниці нами не встановлено ($p > 0,05$, табл. 5.5 та 5.6).

Таблиця 5.5

Концентрація ДФА1-3 у плазмі крові дітей основної групи залежно від схеми лікування ($M \pm m$)

Групи хворих	ДФА1-3, нг/мл	
	До лікування	Після лікування
I (n=33)	$56,2 \pm 8,2$	$37,9 \pm 3,3$
II (n=32)	$55,6 \pm 7,3^{***}$	$28,2 \pm 2,2^*$
ІІЛГ (n=33)	$51,9 \pm 9,1^{***}$	$17,7 \pm 3,9^{**}$

Примітка. 1.* - різниця вірогідна між показниками в дітей ІЛГ та ІІЛГ після лікування ($p < 0,05$); 2. ** - різниця вірогідна між показниками в дітей ІЛГ та ІІЛГ після лікування ($p < 0,01$); 3.*** - різниця вірогідна між показниками до та після лікування в групах спостереження ($p < 0,05$).

Таблиця 5.6

Концентрація КЛ LL37 у плазмі крові дітей основної групи залежно від схеми лікування ($M \pm m$)

Групи хворих	КЛ LL37, нг/мл	
	До лікування	Після лікування
ІЛГ (n=33)	$345,5 \pm 48,2$	$248,9 \pm 23,3$
ІІЛГ (n=32)	$338,6 \pm 57,3^{***}$	$131,2 \pm 22,2^*$
ІІІЛГ (n=33)	$331,9 \pm 39,1^{***}$	$117,7 \pm 23,9^{**}$

Примітка. 1.* - різниця вірогідна між показниками в дітей ІЛГ та ІІЛГ після лікування ($p < 0,05$); 2. ** - різниця вірогідна між показниками в дітей ІЛГ та ІІЛГ після лікування ($p < 0,01$); 3.*** - різниця вірогідна між показниками до та після лікування в групах спостереження ($p < 0,05$).

Тільки у дітей ІІІЛГ концентрації ДФА1-3 та КЛ LL37 були вірогідно нижчі після отриманого курсу лікування, хоча вони і не досягали норми, що

можна пояснити наявністю ознак дуоденіту в частини хворих даної лікувальної групи.

Нами проаналізовані показники ДФА1-3 та КЛ LL37 у плазмі крові дітей залежно від позитивного чи негативного результату терапії щодо ерадикації бактерії *H. pylori* (рис. 5.5).

Так, у дітей, у яких досягнута ерадикація бактерії *H. pylori* концентрація ДФА1-3 та КЛ LL37 у плазмі крові після курсу лікування була у 1,3 рази та у 1,8 рази (відповідно) нижча у порівнянні з концентрацією цих пептидів у плазмі крові дітей, у яких ерадикація *H. pylori* не була досягнута.

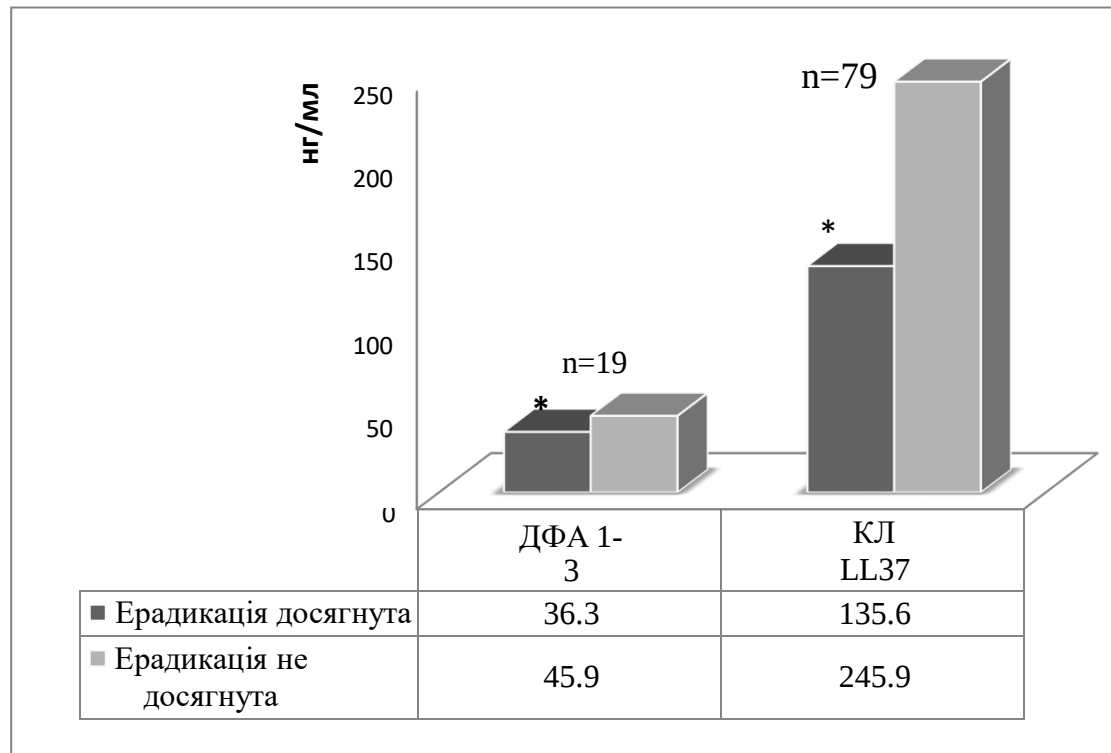


Рис. 5.5 Показники ДФА1-3 та КЛ LL37 у плазмі крові дітей залежно від успішності ерадикації бактерії *H. pylori*.

Примітка. *- різниця вірогідна між показниками у дітей із позитивним ерадикаційним результатом та негативним, ($p < 0,05$).

У дітей ІІЛГ спостерігалось достовірно швидке купірування клінічних ознак дисбіозу кишечника. Так, у 100% дітей цієї лікувальної групи на 10

добу лікування захворювання був відсутній диспепсичний синдром, у 93,9% дітей зникав абдомінальний біль ($p<0,05$). Крім того, включення синбіотика в схему лікування дітей ІІЛГ сприяло нормалізації частоти випорожнень у 87,9% осіб, а на 10-у добу - у 96,9% осіб, тоді як у дітей ІЛГ нормалізація випорожнень на 7-у добу спостерігалася тільки у 62,8% осіб, а на 10-у добу – у 81,2% осіб ($\chi^2=6,67$, $p<0,05$).

Порівняльна динаміка купірування клінічних симптомів у дітей ІЛГ та ІІЛГ, хворих на *H. pylori*-асоційовану ВДПК, представлена у таблиці 5.7.

Таблиця 5.7

Порівняльна динаміка купірування клінічних симптомів у дітей ІЛГ та ІІЛГ, хворих на *H. pylori*-асоційовану ВДПК

Симптом	Група	Кількість хворих дітей (%) у групах на добу від початку лікування		
		До лікування	На 7-у добу	На 10-у добу
Закреп	ІЛГ	60,6	39,3	21,2*
	ІІЛГ	66,6	24,2	0
Нестійкі випорожнення	ІЛГ	30,3	27,2	18,8*
	ІІЛГ	33,3	12,1	3,0
Абдомінальний біль	ІЛГ	90,9	39,3	30,3*
	ІІЛГ	87,8	12,1	6,0
Диспепсія	ІЛГ	75,7	27,2	21,2*
	ІІЛГ	72,7	12,1	0
Зниження апетиту	ІЛГ	57,5	15,1	9,1*
	ІІЛГ	30,3	12,1	0

Примітка. * - різниця між показниками у ІЛГ та ІІЛГ вірогідна, $p<0,05$.

Ступінь дисбіозу змінювався залежно від схеми лікування (рис. 5.6).

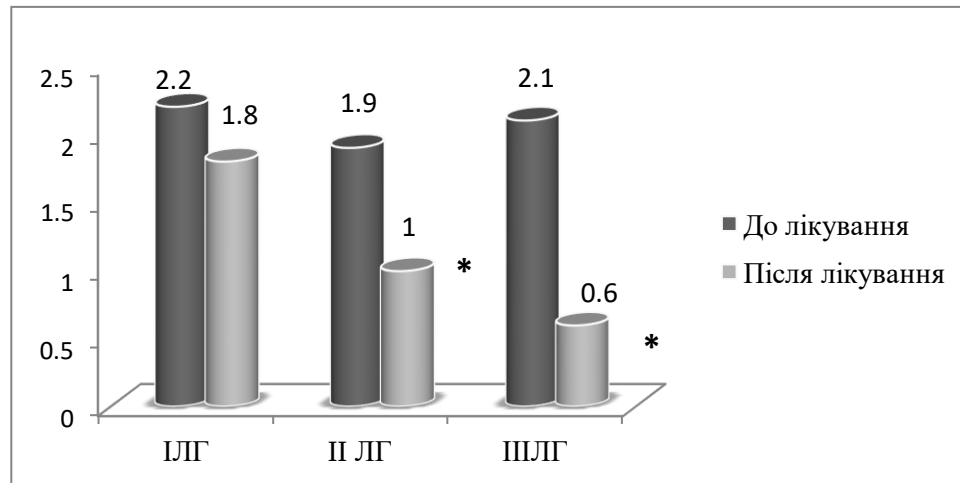


Рис. 5.6 Ступінь дисбіозу кишечника в дітей, які отримували різні схеми лікування. Примітка. * - різниця вірогідна між показниками у ІІЛГ та ІІІЛГ, $p < 0,05$.

Спостерігалися позитивні зміни в екосистемі порожнини товстого кишечника з тенденцією до відновлення показників у 62,8% пацієнтів ІІІЛГ та повне відновлення у 27,5% осіб (табл. 5.8).

Таблиця 5.8

Показники мікробіоценозу кишечника в дітей, хворих на Н. pylori асоційовану ВДПК, залежно від схеми лікування

Мікроорганізми	Відхилення від норми, n		
	ІЛ n=33	ІІЛГ n=32	ІІІЛГ n=33
Лактобактерії	22 ($<10^6$)	12 ($<10^6$)	2 ($<10^6$)
УП мікроорганізми	21 ($> 10^4$)	17 ($> 10^4$)	7 ($> 10^4$)
Біфідобактерії	21 ($<10^8$)	11 ($<10^8$)	5 ($<10^8$)
Кишкова паличка	24 ($<10^6$ - 2×10^8)	14 ($<10^6$ - 2×10^8)	4 ($<10^6$ - 2×10^8)
Стафілококи	5 ($>10^4$)	2 ($>10^4$)	0 ($>10^4$)
Гриби роду Candida	16 ($>10^3$)	14 ($>10^3$)	0 ($>10^3$)

Після курсу лікування модифікованою схемою зі включенням синбіотика, підвищилася кількість дітей із еубіозом на 26,5% ($\chi^2 = 6,18$,

$p < 0,05$), дисбіозом 1-го ступеня на 20,6% ($\chi^2 = 5,64$, $p < 0,05$), зменшилася кількість дітей із дисбіозом 2-го та 3-го ступенів (на 27,9% та 20%, $\chi^2 = 6,32$, $p < 0,05$).

Через три місяці після виписки зі стаціонару ранні рецидиви спостерігалися у 9,9% дітей ІІЛГ, у 15,6% дітей ІЛГ та у 36,4% дітей ІЛГ.

Через 6 місяців ознаки загострення з'явилися у 27,2% дітей, які отримували тільки стандартну терапію, у 9,3% осіб, які окрім традиційного лікування приймали препарат вітаміну Д і тільки у 6% хворих, які отримували модифіковану терапію з включенням препарату вітаміну Д3 та синбіотика ($\chi^2 = 6,99$, $p < 0,05$).

Термін перебування в стаціонарі у дітей ІЛГ скоротився на $3,2 \pm 0,24$ доби, у дітей ІІЛГ на $6,7 \pm 0,24$ доби (рис. 5.7).

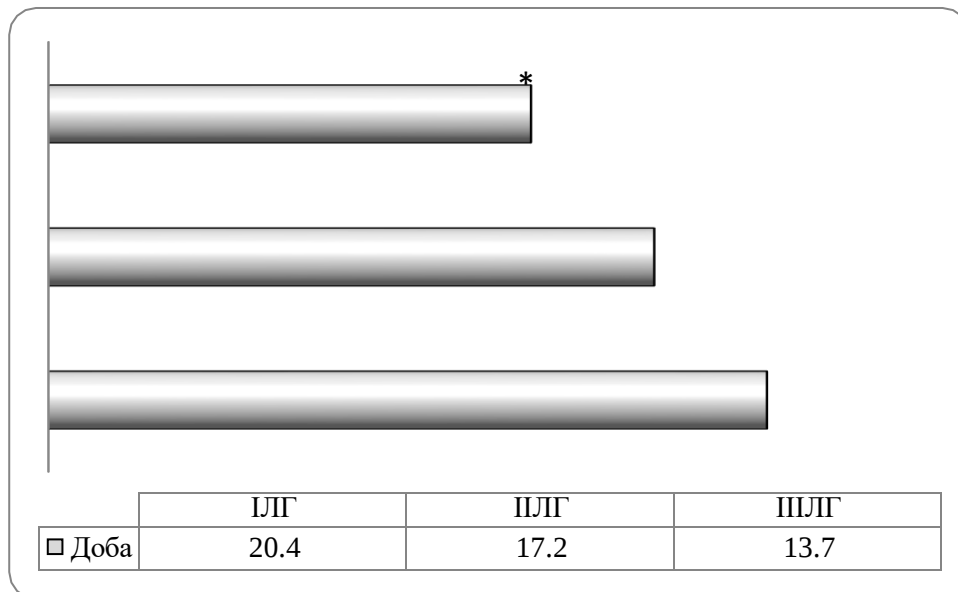
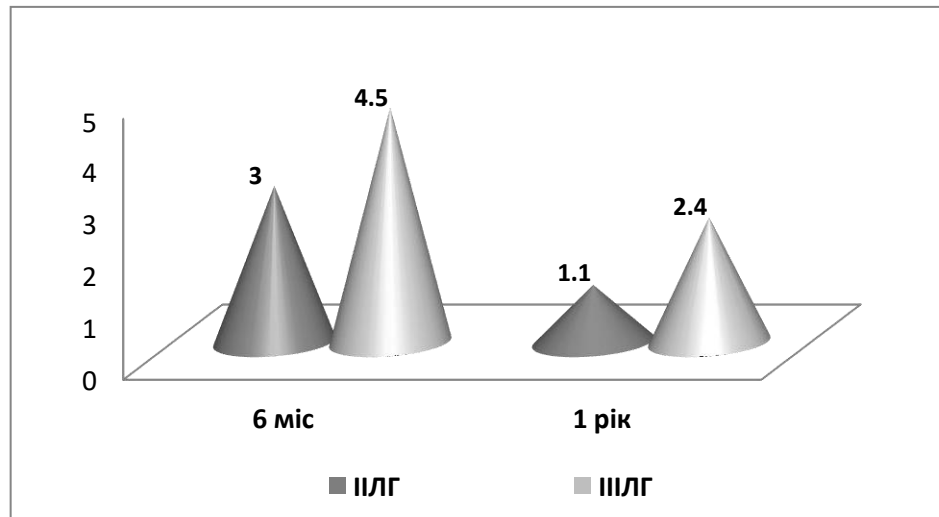


Рис. 5.7 Терміни перебування обстежених дітей у стаціонарі.

Примітка. * - різниця вірогідна у показниках ІЛГ та ІІЛГ.

Через рік частота рецидивування у дітей ІЛГ становила 36,4%, у ІІЛГ дітей – 33,3% ($\chi^2 = 1,67$, $p > 0,05$) та у ІІІЛГ – 15,5% ($\chi^2 = 7,67$, $p < 0,05$).

Кратність зменшення частоти рецидивів у дітей ІІЛГ та ІІІЛГ груп щодо ІЛГ представлено на рис. 5.8.



5.8 Кратність зменшення (рази) частоти рецидивів *H. pylori*-асоційованої ВДПК залежно від схеми лікування.

Застосування епідеміологічного аналізу для оцінки результатів модифікованого лікування *H. pylori*-асоційованої ВДПК допомогло встановити, що відносний ризик виникнення рецидивів патології знизився у 0,56 рази при застосуванні модифікованої схеми лікування зі включенням тільки препарату вітаміну Д3 ($\chi^2=3,86$, $p<0,05$) та у 0,64 рази при додаванні до протокольної терапії препарату вітаміну Д3 та синбіотика ($\chi^2=7,69$, $p<0,05$) (табл. 5.9 та 5.10).

Таблиця 5.9

Епідеміологічні показники ефективності застосування модифікованої схеми (додавання препарату вітаміну Д) лікування дітей, хворих на *H. pylori*-асоційовану ВДПК

Схема лікування	ЗВР (95% ДІ)	ЗВК (95% ДІ)	КХНП (95% ДІ)
Модифікована/ Протокольна	0,56 (0,19 - 1,99)	2,81 (0,64 - 8,23)	3,3 (1,10 - 8,33)

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

Таблиця 5.10

Епідеміологічні показники ефективності застосування модифікованої схеми (додавання препарату вітаміну Д та синбіотика) лікування дітей, хворих на *H.pylori* асоційовану ВДПК

Схема лікування	ЗВР (95% ДІ	ЗВК (95% Д	КХНП (95% Д
Модифікована/ Протокольна	0,64 (0,22 – 2,	3,45 (0,97 - 9,	3,1 (1,09 - 10,

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

Отже, модифіковані терапевтичні схеми забезпечують більш стійкі результати лікування захворювання як в ранні, так і в пізні терміни спостереження дітей, сприяють більш швидкій клінічно-ендоскопічній динаміці, зниженню концентрації антимікробних пептидів (ДФА1-3 та КЛ LL37) та підвищенню активного метаболіту вітаміну Д (25(ОН)D) у плазмі крові дітей, що створює умови для одужання та переходу патологічного процесу в неактивний стан. Побічних ефектів від на фоні запропонованої терапії нами не виявлено.

Висновки до розділу 5:

1. Застосування модифікованого лікування *H.pylori*-асоційованої ВДПК у дітей дозволило досягти успішної ерадикації *H.pylori* та тривалої стійкої клінічно-ендоскопічної ремісії захворювання.
2. Ранні рецидиви *H. pylori*-асоційованої ВДПК спостерігалися лише у дітей, що отримували протокольне лікування, пізні - у 76,0 % дітей ІЛГ та лише у 24,5 % дітей ІІЛГ.
3. Включення до лікувальної схеми препарату вітаміну Д знижує відносний ризик розвитку рецидивів у 0,56 рази, скорочує термін перебування на стаціонарному лікуванні на 3,2 доби, а при застосування модифікованої схеми лікування зі включенням препарату вітаміну Д та синбіотика знижує

відносний ризик рецидиву захворювання у 0,67 рази при підвищенні відносної користі у 3,45 рази та знижує кількість хворих, яких необхідно пролікувати для позитивного результату до 3,1.

Перелік друкованих робіт до розділу 5:

1. Sorokman TV, Sokolnyk SV, Moldovan PM, Chernei NYa, Ostapchuk VG. Improvement of eradication therapy in children with duodenal ulcer associated with *Helicobacter pylori*. *Wiadomości Lekarskie*. 2022;75(1p.2):215-222. doi:10.36740/WLek202201212.
2. Сорокман ТВ, Молдован ПМ. Ефективність модифікованої схеми лікування *H.pylori*-асоційованої виразки дванадцятипалої кишки в дітей. *Здоров'я дитини*. 2022; 17(5):230-235. doi:10.22141/2224-0551.17.5.2022.1522.
3. Moldovan P, Sorokman T. Indicators of eradication *Helicobacter pylori* in children with different levels of vitamin D. Abstracts of the 2nd International scientific and practical conference «European scientific discussions». Potere della ragione Editore. (2020, Rome, Italy). P.73-76.
4. Молдован ПМ. Ефективність використання ад'ювантної терапії в ерадикаційній схемі у дітей із *Helicobacter pylori*-асоційованою виразкою ДПК. Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією. Під редакцією Макєвої НІ, Ярович МВ, Чайки ХА. Матеріали Української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування» (17-18 березня 2021 р. Харків). С.145-146.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Виразкова хвороба в дитячому віці неухильно зростає та є актуальною проблемою педіатричної практики. У третини дітей виразка дванадцятипалої кишки (ВДПК) характеризується маломаніфестним перебігом, що істотно утруднює діагностику. При цьому проведене своєчасне лікування дозволяє досягти ремісії, попередити рецидив та уникнути хірургічного втручання [70, 73].

Нами проведено детальне клінічне обстеження 122 дітей, хворих на ВДПК, віком 7 – 18 років, які становили основну групу дослідження та 83 практично здорових дітей відповідного віку (група порівняння).

У структурі захворювань верхніх відділів шлунково-кишкового тракту серед дітей Чернівецької області переважають функціональні захворювання – функціональна диспепсія. Серед органічної патології перше місце посідають хронічні та гастродуоденіти, друге місце – хронічні ерозивні гастрити та дуоденіти, третє місце стабільно посідає ВДПК.

Аналіз поширеності ВДПК серед дітей Чернівецької області виявив періодичні зростання до найвищого показника у 2020 (0,6‰), зниження у 2021 (0,4‰) та поступове зростання у 2022 (0,5‰). Подібна динаміка поширеності відзначена і в інших областях України [43, 47, 56, 55, 67, 74]. За результатами наших досліджень відзначалася статеві різниця частоті ВДПК: 73 (69,8 %) становили хлопчики та 49(40,2%) - дівчатка, $p < 0,05$, з кожним роком частка дітей молодшого шкільного віку поступово зростала (2020 рік - 8 (6,5%), 2021 рік - 10 (8,2%), 2022 рік - 24 (19,6%), частіше ВДПК, як у дівчаток та і у хлопчиків, траплялася в віці 13–15 років. У хлопчиків відбувалося поступове зростання частоти ВДПК з піком у віці 15-18 років, на відміну від дівчаток, в яких спостерігали різке зростання частоти ВДПК у віці

15–18 років, що, мабуть, пов'язано з психо-емоційним навантаженням та гормональною перебудовою організму дитини в цьому віковому періоді розвитку.

У 98 (73,7%) пацієнтів, хворих на ВДПК, виявлено позитивний тест на інфекцію *H. pylori* з високим числом виявлених токсигенних CagA+ штамів *H. pylori* (69 осіб, 70,4 %), серед них переважали хлопчики вікової категорії 13-18 років.

Підтверджено дані [53, 44] про високу сімейну інфікованість та сезонність виявлення *H.pylori*. Так, серед дітей, інфікованих *H.pylori* $78,8 \pm 7,2\%$ мають інфікованого одного з батьків, а $51,1 \pm 3,1\%$ - двох. При дослідженні на носійство братів та сестер інфікованої *H.pylori* дитини також встановлено високу інфікованість. Достовірно частіше *H. pylori* виявлялась в осінній період – $29,8 \pm 3,5\%$.

Отримані дані дослідження свідчать про те, що у хворих на ВДПК, асоційованою із токсигенним CagA штамом *H.pylori*, більш високий ареал засівання та вірогідно вища кількість випадків високого ступеня засівання гелікобактером.

У науковій літературі продемонстровано, що клінічний перебіг ВДПК в дітей вирізняється залежно від віку, наявності *H.pylori*, локалізації та розміру виразкового дефекту [20, 30, 45, 175]. У переважної більшості пацієнтів дитячого віку реєструвався больовий синдром – у 112 (91,8%) осіб, у решти пацієнтів біль був відсутній. Зокрема, біль відзначався у 100% дітей вікової категорії 7-12 років, тоді як у дітей старшої вікової групи у 8,9% спостерігався безбольовий варіант перебігу ВДПК. Відзначено гендерну різницю щодо больового синдрому в дітей, хворих на ВДПК вікової групи 13-18 років. Зокрема безбольовий варіант зафіксований у 10 юнаків, тоді як у 100% дівчат біль був основним симптомом хвороби. Печія траплялась у половини дітей, хворих на ВДПК, зниження апетиту у 45,6% осіб. Діти вікової підгрупи 7-12 років частіше скаржилися на наявність нестійких

випорожнень (56,2%), тоді як діти старшої вікової підгрупи – на наявність закрепів (63,3%). Мельник Д.В. [43] зазначає вплив психо-емоційного фактора на розвиток ВДПК. У нашому дослідженні емоційна лабільність траплялася у 81,9% дітей, однак ця ознака переважала в дітей старшої вікової групи щодо такої в дітей віком 7-12 років (57,7% та 28,1% відповідно, ($p<0,05$)).

Варто відзначити, що із збільшенням тривалості захворювання зростає і частота ознак порушення вегетативної системи з переваженням ознак парасимпатичної нервової системи [39, 52]. Так, діти, які хворіють на ВДПК більше року, частіше скаржились на головний біль, у них з'являлися скарги на підвищене потовиділення (24,5%), мерзлякуватість (35,2%). Тобто, відбувається поступове виснаження організму дитини внаслідок тривалої хронічної хвороби.

У віковій групі 8-12 років вірогідно частіше реєстрували вперше виявлену ВДПК, у групі 13-17 років – часто рецидивувальну ВХ ($p<0,05$). Часто рецидивувальний перебіг ВДПК трапляється у 1,8 рази частіше у хлопчиків, рідко рецидивувальний перебіг ВДПК – навпаки у 1,6 рази частіше у дівчаток.

Наше дослідження виявило певні особливості клінічного перебігу ВДПК в дітей залежав від вищою бальною оцінкою та наявністю вираженого інтоксикаційного синдрому. На особливості перебігу *H.pylori*-асоційованої ВДПК вказують інші автори [75, 98].

У роботі Борисенко М.І. [20] наведені морфологічні зміни СО дітей, хворих на ВДПК, які підтверджені нашими дослідженнями. Найчастіше уражалась цибулина ДПК (55,7%), у 28,6% дефект СО локалізувався постбульбарно, у 12,3% реєструвалася змішана локалізація та у 4,9% - «поцілункові виразки». У дітей, хворих на ВДПК, частіше реєстрували помірну та виражену ступінь еритеми із переважанням останньої. Атрофії слизової оболонки шлунка та ДПК не виявлено в жодної дитини, у незначної

кількості обстежених пацієнтів визначали субатрофію чи гіпертрофію (7,3 та 12,2 %) та ознаки гіперплазії першого ступеня у 7,3% осіб. Майже у кожної п'ятої дитини, хворої на ВДПК, діагностовано другий ступінь зернистості. У дітей основної групи майже з однаковою частотою траплялися II та III ступінь активності запалення (44,2 % та 33,6 % осіб, $p_{\phi} > 0,05$), тоді як I ступінь траплявся лише у 22,1% випадків. Варто зазначити, що у 86,1% дітей, хворих на *H. pylori*-асоційовану ВДПК, спостерігалися наступні ендоскопічні ознаки інфекції *H. pylori*: гіперемія (100%), пастозність (91,8%), легкоранимість (85%) та потовщення складок СОШ та СОДПК (81,6%), капілярит за типом „манної крупи” (76,4%), вибухання СО у вигляді великої та дрібної „бруківки” (67,5%).

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.

За даними [30, 55] у переважній більшості дітей, хворих на виразкову хворобу, реєструється підвищена кислототвірна функція шлунка. У нашому дослідженні також гіперацидність траплялася у 72,9%, збережена кислототвірна функція спостерігалась у 16,3% осіб та у 9,8% осіб діагностовано знижену функцію. Порушення моторної функції шлунка встановлено у третини дітей, хворих на ВДПК.

Проблема порушення кишечного мікробіоценозу обговорюється відомими експертами з питань гастроентерології, педіатрії, алергології, імунології, мікробіології, медичної генетики [48, 64, 116, 129, 134, 136, 154].

Наші дослідження показали, що у хворих на ВДПК суттєво знижується виявлення біфідобактерій (у 2 рази) та тенденція до зниження лактобактерій, виділення із порожнини товстої кишки пептострептококів - у 3 рази. При

порівнянні складу мікробіоти товстого кишечника залежно від наявності бактерії *H. pylori* встановлено у пацієнтів із *H. pylori* (+) зниження біфідобактерій (у 2,4 рази) та лактобактерій (у 1,7 рази), у 2,5 рази ентеробактерій роду *Pantotea* на фоні підвищення умовно патогенних анаеробних бактерій роду *Clostridium* у 10 разів, *P.niger* - у 6 разів, факультативних анаеробних та аеробних ентеротоксигенних та ентеропатогенних ешерихій, а також більше ніж у 3 рази умовно патогенних протеїв і стафілококів. Найбільш часто виявляються відхилення в бік зростання дріжджоподібних грибів роду *Candida*, на що вказують результати інших дослідників [193, 201, 223].

Такі різноспрямовані виявлення таксонів мікроорганізмів призводить до змін ролі різних груп у мікробіоценозі. Розглядаючи таксономічний склад виділеної мікробіоти зі вмісту порожнини товстої кишки хворих на ВДПК, асоційовану із *H. pylori*, можна стверджувати, що до головної мікробіоти порожнини товстої кишки даної когорти хворих входять бактерії роду *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Escherihia*, *E. coli Hly⁺*, *Proteus*, *Peptostreptococcus*, *Staphylococcus*, *P.niger* та *Enterococcus*. Додаткова мікробіота біотопу представлена бактеріями роду *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, ентеротоксигенними ешерихіями і стафілококами, а випадкова – пептококом, клостридіями, ентеропатогенними ешерихіями, протеями, пантотеями і дріжджоподібними грибами роду *Candida*.

У більшості дітей із *H.pylori*-асоційованою ВДПК реєструються різноманітні порушення кишкової мікрофлори, які можуть ускладнювати перебіг, посилювати хронізацію процесу, знижувати ефективність антигелікобактерної терапії.

Відомо, що активація імунокомпетентних клітин є кальцій-залежним процесом [153, 162]. Недостатність або дефіцит вітаміну Д (25(OH)D) в організмі розглядається як предиктор розвитку багатьох хронічних захворювань, а також інфекцій. Нами проведено дослідження рівня

25(OH)D у плазмі крові дітей, хворих *H. pylori*-асоційовану ВДПК, та встановлено його нижчий (у 1,4 рази) рівень. Серед дітей із токсигенним CagA штамом у 3,8 рази частіше траплялися рівні 25(OH)D у плазмі крові менші за 20 нг/мл, тобто у них частіше являвся дефіцитний стан за вітаміном Д, тоді як у дітей із нетоксигенним штамом *H. pylori* та у дітей із *H. pylori* (-) частіше виявлялась недостатність цього вітаміну. При високому ступені запалення СО та із наявністю вираженої зернистості та гіпертрофії слизової оболонки, а також при тяжкому перебігу, розмірі виразки більше 10 мм, гіпеацидності та тривалості хвороби більше 3-ох років реєструються найнижчі рівні 25(OH)D у плазмі крові дітей. Можна припустити, що під час тяжкого перебігу активність інфекційного агента є найвищою, а рівень 25(OH)D - найнижчим ($r=-0,78$, $p>0,01$). Оскільки відомо, що 25(OH)D бере участь у регуляції рухової діяльності шлунково-кишкового тракту, ми дослідили його рівень у дітей із змінами моторної функції шлунково-кишкового тракту та встановили відсутність вірогідного зв'язку між цими показниками. Така динаміка концентрації 25(OH)D у плазмі крові, можливо, є результатом тривалого порушення імунної системи при хронічному запаленні та співпадає з результатами дослідження інших науковців [146, 159, 186].

Нездатність механізмів природного імунітету розпізнавати та елімінувати *H.pylori* призводить до розвитку гострого деструктивно-запального процесу. Відомо, що антимікробні пептиди (АП) є ключовими компонентами природного імунітету. Двома основними категоріями АП є α - і β -дефензини та кателіцидин LL-37/hCAP-18. Дефензини здатні впливати на бактерії за допомогою безлічі антимікробних механізмів, зокрема таких як пряме руйнування мембрани [220], інгібування синтезу клітинної стінки бактерій [232] та нейтралізація секретованих бактеріальних токсинів [179, 233]. Експресія кателіцидину також індукується в епітелії шлунка *H.pylori*. LL-37 має незалежну антимікробну активність проти цієї бактерії та

синергізує з дефензинами [110, 141, 238]. Поки що невідомо, як ці події пов'язані з колонізацією або індукцією захворювання *H. pylori*, але результати є основою для майбутніх клінічних досліджень. Розуміння біології дефензинів і LL-37 є початком для прояснення патофізіології запальних та інфекційних захворювань слизової оболонки травного тракту.

Нами проведено дослідження концентрації АМ, а саме дефензинів альфа 1-3 ((ДФА 1-3), та кателіцидину LL-37 (КЛ LL-37) у плазмі крові дітей, хворих на ВДПК. Рівень ДФА 1-3 у дітей із ВДПК був вірогідно вищий та становив $49,88 \pm 11,5$ нг/мл ($p=0,001$). Виявлено зв'язок між рівнем ДФА 1-3 та наявністю *H. pylori* ($r=0,73$, $p<0,01$). Рівень ДФА 1-3 був вірогідно вищим за наявності штаму CagA (+) *H. pylori* що до такого при CagA (-): $56,5 \pm 4,7$ нг/мл та $63,7 \pm 6,1$ нг/мл відповідно, $p<0,05$. Можливо, це є свідченням того, що ДФА 1-3 має потужну протимікробну активність проти даного мікроорганізму, проте даний інфекційний агент має достатні механізми протидії.

У пацієнтів, хворих на *H.pylori*-асоційовану ВДПК, із III ступенем активності, рівні ДФА 1-3 у 1,8 рази перевищували такий показник у пацієнтів, хворих на *H.pylori*-асоційовану ВДПК, із I ступенем активності запального процесу. При кореляційному аналізі визначено прямий зв'язок середньої сили між рівнем ДФА 1-3 і розміром виразки ($r=0,47$, $p<0,01$), із показниками кислототвірної функції шлунку ($r=0,61$, $p<0,05$) та тривалістю виразкового анамнезу ($r=0,45$, $p<0,05$). Вираженість клінічних симптомів не залежала від рівня ДФА 1-3 у плазмі крові.

Аналогічну спрямованість показників ДФА 1-3 у шлунковому соці пацієнтів із різними захворюваннями дигестивного тракту та інфекцією *H. pylori* отримали інші дослідники [176, 227].

У науковій літературі є дані, які свідчать про те, що нейтрофіли виробляють підвищену кількість ДФА 1-3 в гострій фазі ульцерогенезу та на початку загоєння виразки [176].

Рівень КЛ LL-37 у дітей із *H. pylori*-позитивною ВДПК у 3,2 рази вищий порівняно з хворими, у яких відсутня інфекція *H. pylori* ($p < 0,05$). При проведенні кореляційного аналізу виявлено зв'язок між рівнем КЛ LL-37 в дітей основної групи та наявністю *H. pylori* ($r = 0,77$, $p < 0,01$). Залежно від ступеня засівання *H. pylori* слизової оболонки та наявності токсигенного штаму *H. pylori* різниця в показниках зростає та становить 3,3 рази при високому ступені засівання та 3,4 рази за наявності токсигенного штаму бактерії.

З метою визначення ролі КЛ LL-37 у прогнозуванні перебігу захворювання ми вивчили показники цього пептиду залежно від фази загострення та ремісії. Виявлено достовірно вищі показники КЛ LL-37 у плазмі крові дітей при загостренні ВДПК.

Нами встановлено, що рівень КЛ LL-37 у плазмі крові дітей основної групи при високому ступені активності запального процесу в слизовій оболонці у 2 рази перевищував такий при низькому ступені активності та мав прямий вірогідний зв'язок середньої сили із розміром виразки, тривалістю виразкового анамнезу ($r = 0,53$, $p < 0,05$). Рівень КЛ LL-37 у плазмі крові вірогідно вищий при гіперацидних станах ($p < 0,05$).

Окремі дослідження продемонстрували, що вітамін Д регулює експресію специфічних ендогенних АП в імунних клітинах; ця дія призводить до потенційної ролі вітаміну Д у модулюванні імунної відповіді на різні інфекційні захворювання [153, 159]. У стані дефіциту вітаміну Д інфікований макрофаг не здатний виробляти достатню кількість 25(ОН)Д для активації секретів КЛ, який має широкий спектр дії проти цілого спектру інших патогенів, включаючи грамнегативні та грампозитивні бактерії, віруси, гриби [238, 239]. Існують докази того, що вітамін Д має потенційну антимікробну дію та може зменшити ризик інфікування через підвищення вродженого імунітету, модулюючи вироблення АП і реакцію цитокінів [156, 165].

Отже, дослідження різних біологічно активних речовин, зокрема вітаміну Д та АП при деструктивно-запальних захворюваннях гастродуоденальної ділянки, особливо пов'язаних із *H.pylori*, представляється перспективним у плані уточнення патогенезу, клінічних проявів та особливостей перебігу цих захворювань, а також передбачає пошук та обґрунтування удосконалених методів лікування.

Зважаючи на багатфакторність впливу на патогенез ВДПК, лікування цієї патології також має відбуватися індивідуалізовано з врахуванням всіх патогенетичних ланок. Однак, за даними наукової літератури [68, 190, 194, 215, 228], з кожним роком спостерігається зростання резистентності до різних запропонованих схем антихелікобактерної терапії, що можна пояснити різними причинами, зокрема відсутністю моніторингу чутливості *H.pylori* до антибіотиків, неадекватною дозою та коротким курсом антибактеріальних препаратів, застосуванням монотерапії, генетичною гетерогенністю бактерії *H.pylori*, призначення терапії переважно спрямованої на ерадикацію *H.pylori* без урахування інших етіопатогенетичних факторів, у тому числі стану імунологічного захисту [107, 157].

Результати, що відображені у джерелах наукової літератури, показали гетерогенність перебігу ВДПК у дітей та недостатній відсоток ефективності застосованих схем ерадикаційної терапії *H.pylori*-асоційованої ВДПК та розвиток постерадикаційного синдрому і рецидивів захворювання [185, 190]. 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 виразки [182]. Проте, отримані результати виявили й можливість зворотного розвитку дисрегенераторних порушень навіть за умов повної елімінації хелікобактера. Це дозволяє зазначити факт, що стандартне лікування *H. pylori*-асоційованої ВДПК у дітей, навіть при досягненні ерадикації збудника, не завжди

призводить до стійкості ремісії, що потребує пошуку можливих середників, які зумовлюють вищу ефективність проведеного лікування [188, 190].

У попередніх розділах нашого дослідження показано, що у дітей, хворих на ВДПК, вірогідно нижчі рівні активного метаболіту вітаміну Д (25(OH)D) та вищі показники антимікробних пептидів у плазмі крові (ДФА 1-3 та КЛ LL-37) із найбільш вираженим ступенем відхилення від показників у здорових дітей за наявності інфекції *H. pylori*. У зв'язку із виявленими змінами, нами запропоновані та апробовані схеми комплексної терапії дітей, хворих на *H. pylori*-асоційовану ВДПК.

Проспективне дослідження проведено у 98 дітей основної групи, хворих на *H. pylori*-асоційовану ВДПК, віком 7-18 років. Діти розподілені на лікувальні підгрупи залежно від схеми призначеного лікування: лікувальна група I (ІЛГ, n=33), яка отримувала протокольну, II лікувальна (ІІЛГ, n=32), яка отримувала протокольну терапію та препарат вітаміну Д, III лікувальна група (ІІІЛГ, n=33), яка отримувала удосконалену схему лікування – протокольну терапію та адьювантну із включенням препарату вітаміну Д (вітамін Д 2000 МО 1 раз на добу 1 місяць) та синбіотика, що містить *Bifidobacterium animalis* ssp. (BB-12), *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) у співвідношенні 1:1 у кількості 4×10^9 КУО та фруктоолігосахарид 1400 мг (рафтилоза) по 1 саше 2 рази на день 1 місяць). Групи спостереження репрезентативні за віком, статтю та місцем проживання ($p > 0,05$). Переносимість препаратів 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 госпіталізації, в кінці курсу терапії (амбулаторний огляд на 30 день лікування), через 6 місяців та через 1 рік. З метою порівняльної оцінки впливу комплексної терапії в поєднанні з запропонованими препаратами та традиційної терапії визначали епідеміологічні показники ефективності лікування: ЗВР - зниження відносного ризику, ЗВК – збільшення відносної користі та КХНП – кількість

хворих, яких потрібно пролікувати для отримання одного позитивного результату.

Оцінка ефективності лікування проводилася за клінічними (строки зникнення клінічних синдромів), ендоскопічними (строки рубцювання виразки) та лабораторними (концентрація антимікробних пептидів, вітамін Д і станом мікробіоценозу кишечника) показниками до лікування та через 4 тижні після початку лікування.

У дітей ІЛГ та ІІЛГ зареєстровано більш швидкий темп зворотного розвитку основних клінічних симптомів, а такі клінічні симптоми як біль, печія зникали достовірно швидше щодо таких у дітей ІЛГ. Найбільш виражений ефект спостерігався з боку больового синдрому у дітей, що отримували в схемі лікування препарат вітаміну Д та синбіотик.

Після проведеного курсу модифікованого лікування відзначено вірогідно швидший регрес симптомів захворювання в дітей ІІЛГ ($p < 0,05$). На відміну від дітей ІЛГ у дітей ІІЛГ больовий синдром зникав на $6,2 \pm 0,7$ дні швидше, диспепсичний – на $3,0 \pm 0,5$ дні, астено-вегетативний – на $2,9 \pm 0,7$ днів, інтоксикаційний на $8,2 \pm 0,4$ дні. Усі хворі з тривалістю захворювання менше року відмічали зникнення больового синдрому, до того ж, у 78,6% із них гастралгії зникли після перших 3-х днів лікування.

Гастроендоскопічне дослідження через 1 місяць після лікування у 69,7% дітей ІІЛГ виявило ознаки повної ендоскопічної ремісії порівняно з дітьми ІІЛГ та ІЛГ (59,3% та 36,3% відповідно, $p < 0,05$).

У 69,6% дітей ІЛГ спостерігали наявність на місці виразки витягнутого «червоного» рубця, тоді як у дітей ІІЛГ тільки у 37,5% осіб ($\chi^2 = 3,91$, $p < 0,05$). Ознаки дуоденіту реєструвалися у 78,7 % дітей ІЛГ та у 45,4 % дітей ІІЛГ, $\chi^2 = 4,45$, $p < 0,05$); однак найкращі результати реєструвалися у дітей ІІІЛГ (стадія «червоного» рубця зафіксована у 30,3 % дітей та ознаки дуоденіту у 21,2 %, $\chi^2 = 3,87$, $p < 0,05$). Отже, в дітей, що отримували комплексне лікування спостерігали ознаки більш інтенсивного регенераторного процесу.

У середньому ендоскопічний показник хронічного запалення після лікування за візуально-аналоговою шкалою був найвищий у дітей ІЛГ та вірогідно нижчий у дітей ІІЛГ ($p < 0,05$). Тобто, в постерадикаційному періоді в дітей, що отримували протокольне лікування, перебіг захворювання характеризувався більш вираженою активністю запального процесу.

При застосуванні традиційної та модифікованої терапії не вдалося досягнути у всіх пацієнтів 100% ерадикації бактерії *H. pylori*. Однак, найбільш ефективною виявилася модифікована схема, яка була застосована в дітей ІІЛГ ($\chi^2 = 8,99$, $p < 0,01$). У дітей ІІЛГ вдалося досягти ерадикації бактерії *H. pylori* у 81,2% випадків.

Виявлено вірогідні зв'язки між рівнем 25(OH)D та ефективністю ерадикації ($r = -0,66$, $p < 0,01$), тривалістю захворювання і ефективністю антигелікобактерної терапії ($r = -0,66$, $p < 0,05$) та частотою рецидивування і ефективністю ерадикації ($r = -0,59$, $p < 0,05$).

Характерною була більш швидка нормалізація кислототвірної та секреторної функцій шлунка у дітей ІІЛГ (у половини дітей на 7-8 добу лікування та у 2/3 - на 10-12 добу) порівняно з дітьми ІЛГ (тільки у кожній четвертій дитини – на 7-8 добу та менше ніж у половини - на 10-12 добу лікування).

Аналіз результатів визначення активного метаболіту вітаміну Д (25(OH)D) у дітей, *H. pylori*-асоційовану ВДПК, всіх груп показав, що до лікування у них зафіксовано зниження його рівня до показників, що відповідають недостатньому або дефіцитному стану. Після проведеного лікування в дітей ІЛГ статистично вірогідної різниці у показниках (25(OH)D у плазмі крові не виявлено ($p > 0,05$) на відміну від дітей ІІЛГ та ІІІЛГ, у яких після лікування відзначено вірогідно вищі рівні 25(OH)D.

У дітей, які хворіють на *H. pylori*-асоційовану ВДПК більше 3-ох років, спостерігалися найнижчі показники рівня 25(OH)D3 як до призначеного лікування, так і після лікування.

Після лікування спостерігали вірогідне зниження концентрації АП у плазмі крові дітей ІІ ЛГ та ІІІЛГ щодо показників до лікування, хоча вони і не досягнули норми, що можна пояснити наявністю ознак дуоденіту та неефективною ерадикацією бактерії *H. pylori* в частини хворих даних лікувальних груп. При цьому в дітей ІЛГ не відбувалося вірогідного зниження АП після застосованого курсу лікування. У дітей, в яких досягнута ерадикація бактерії *H. pylori*, концентрація ДФА1-3 та КЛ LL37 у плазмі крові після курсу лікування була у 1,3 рази та у 1,8 рази (відповідно) нижча у порівнянні з концентрацією цих пептидів у плазмі крові дітей, в яких ерадикація *H. pylori* не була досягнута.

Аналіз отриманих даних показав, що ні в одного хворого не було відзначено алергічних реакцій або відмови від прийому синбіотичного препарату. Вивчення динаміки клінічних симптомів у дітей на тлі терапії, що проводилася, показало, що включення синбіотика у комплексну терапію хворих сприяло більш швидкому усунуванню клінічних симптомів дисбіозу кишечника.

Так, у 100% дітей цієї лікувальної групи на 10 добу лікування захворювання був відсутній диспепсичний синдром, у 93,9% дітей зникав абдомінальний біль ($p < 0,05$). Крім того, включення синбіотика в схему лікування дітей ІІІЛГ сприяло нормалізації частоти випорожнень у 87,9% осіб, а на 10-у добу - у 96,9% осіб, тоді як у дітей ІЛГ нормалізація випорожнень на 7-у добу спостерігалася тільки у 62,8% осіб, а на 10-у добу – у 81,2% осіб ($\chi^2 = 6,67$, $p < 0,05$).

Синбіотик є ефективним засобом для нормалізації мікрофлори кишечника у дітей, хворих на *H. pylori*-асоційовану ВДПК з дисбіотичними порушеннями. На фоні застосування синбіотика відзначено позитивні зрушення в екосистемі товстої кишки, тенденції до відновлення (у ряді випадків – відновлення) показників, що характеризують якісний (родовий)

склад мікроорганізмів і співвідношення аеробних/анаеробних популяцій мікрофлори.

Спостереження за хворими в катамнезі підтвердило стійкість досягнутих результатів модифікованої терапії. Так, через три місяці після виписки зі стаціонару ранні рецидиви спостерігалися у 9,9% дітей ІІІЛГ, у 15,6% дітей ІІЛГ та у 36,4% дітей ІЛГ. Через 6 місяців ознаки загострення з'явилися у 27,2% дітей, які отримували тільки стандартну терапію, у 9,3% осіб, які окрім традиційного лікування приймали препарат вітаміну Д3 і тільки у 6% хворих, які отримували модифіковану терапію з включенням препарату вітаміну Д та синбіотика ($\chi^2 = 6,99$, $p < 0,05$). Через рік частота рецидивування у ІЛГ дітей становила 36,4%, у ІІЛГ дітей – 33,3% ($\chi^2 = 1,67$, $p > 0,05$) та у ІІІЛГ – 15,5% ($\chi^2 = 7,67$, $p < 0,05$).

Застосування епідеміологічного аналізу для оцінки результатів модифікованого лікування *H. pylori*-асоційованої ВДПК допомогло встановити, що відносний ризик виникнення рецидивів патології знизився в 0,67 рази при додаванні до протокольної терапії препарату вітаміну Д та синбіотика та у 0,56 рази при застосуванні модифікованої схеми лікування з включенням тільки препарату вітаміну Д.

Отже, ВДПК у дітей залишається достить частою та тяжкою патологією дигестивного тракту, у переважній більшості асоціюється з інфекцією *H. pylori* з високим числом виявлення токсигенних CagA+ штамів. *H. pylori*-асоційована ВДПК перебігає на фоні зниженого вмісту 25(OH)D та підвищеної концентрації АП (ДФА 1-3 та КЛ LL37) у плазмі крові, що призводить до затяжного клінічного перебігу із зниженням репараційних процесів у СО та низької ефективності ерадикаційної терапії. У більшості дітей із *H. pylori*-асоційованою ВДПК реєструються різноманітні порушення кишкової мікрофлори, які можуть ускладнювати перебіг, посилювати хронізацію процесу, знижувати ефективність антигелікобактерної терапії.

Багатофакторність механізмів розвитку виразкової хвороби в дітей зумовлює необхідність системного підходу до їх вивчення. Прогнозування розвитку, тяжкості перебігу, розвитку рецидивів захворювання базується на вивченні комплексного впливу факторів, які в кожному конкретному випадку поєднуються та при перевищенні загальної межової суми призводять до розвитку патології.

Запропоновані модифіковані терапевтичні схеми забезпечують більш стійкі результати лікування захворювання як в ранні, так і в пізні терміни спостереження дітей, сприяють більш швидкій клінічно-ендоскопічній динаміці, зниженню концентрації антимікробних пептидів (ДФА1-3 та КЛ LL37) та підвищенню активного метаболіту вітаміну Д (25(OH)D) у плазмі крові дітей, що створює умови для одужання та переходу патологічного процесу в неактивний стан. Побічних ефектів від на фоні запропонованої терапії нами не виявлено.

ВИСНОВКИ

У науковому дослідженні на підставі вивчення клінічно-лабораторних, функціональних та ендоскопічних особливостей виразки дванадцятипалої кишки в дітей шляхом анкетування, дослідження рівнів активного метаболіту вітаміну Д (25(OH)D), дефензінів альфа 1-3, кателіцидину LL37 у плазмі крові, мікробіоценозу порожнини товстої кишки вирішено актуальне наукове завдання, яке полягало в підвищенні ефективності прогнозування перебігу та оптимізації лікування виразки дванадцятипалої кишки зі включенням препарату вітаміну Д та синбіотика в комплексній терапії.

1. Поширеність виразки дванадцятипалої кишки в дітей становить 0,4-0,8%. Деструктивно-запальний процес слизової оболонки гастродуоденальної ділянки шлунково-кишкового тракту в дітей частіше пов'язаний із бактеріями *H.pylori* (80,3%), а саме із токсигенними CagA+ штамами (70,4%) з високим ступенем та ареалом засівання.

2. Встановлено клінічні (виражений больовий та інтоксикаційний синдроми з найвищою загальною бальною оцінкою в дітей із CagA штамом *H.pylori* ($21,44 \pm 1,3$, $p < 0,05$), більш ніж у половини дітей траплялися ознаки шлункової та кишкової диспепсії), ендоскопічні (виразкові дефекти середнього розміру у 33,3% осіб, $p_{\phi} < 0,05$, II та III ступінь активності запалення (44,5 % та 33,7 % осіб, $p_{\phi} > 0,05$) та функціональні (порушення моторної (45,8%, $p_{\phi} < 0,05$) та кислототвірної (91,8%, $p_{\phi} < 0,05$) функцій шлунка) особливості перебігу *H.pylori*-асоційованої виразки дванадцятипалої кишки.

3. У 88,7% дітей, хворих *H.pylori*-асоційовану виразку дванадцятипалої кишки, виявлено дисбіотичні порушення (у 17,2% дітей – I ступінь, у 58,6% -

II ступінь, у 24,1% - III ступінь), які зумовлені різким зниженням чисельності основних симбіонтів товстокишкового мікробіоценозу, зростанням концентрації умовно-патогенної мікрофлори та появою патогенних штамів (клебсіел, стафілококів, клостридій), а також грибків роду *Candida*. Порушення мікробіоти порожнини товстої кишки посилюються за наявності токсигенного CagA штаму *H. pylori*.

4. У дітей, хворих на *H.pylori*-асоційовану виразку дванадцятипалої кишки, рівні активного метаболіту вітаміну Д вірогідно нижчі ($25,4 \pm 1,1$ проти $69,5 \pm 10,7$ нг/мл у дітей групи порівняння, $p < 0,05$), а рівні дефензинів альфа 1-3 та кателіцидину LL37 вірогідно вищі ($54,37 \pm 6,1$ проти $13,67 \pm 0,96$ нг/мл та $334,37 \pm 86,11$ проти $106,67 \pm 12,96$ нг/мл відповідно у дітей групи порівняння, $p < 0,05$). Вираженість виявлених змін зменшується після ерадикації *H.pylori* ($p < 0,05$), однак показники не досягають рівня відповідних значень у здорових дітей.

5. Встановлено непрямі достовірні кореляційні зв'язки між рівнем активного метаболіту вітаміну Д та *H.pylori* ($r = -0,53$), активністю запалення ($r = -0,56$), тривалістю та стадією захворювання ($r = -0,45$), кислотністю ($r = -0,40$), розміром виразки ($r = -0,37$) та прямі достовірні кореляційні зв'язки між рівнем дефензинів альфа 1-3 і кателіцидину LL37 та наявністю токсигенного штаму CagA *H. pylori* ($r = 0,73$ та $r = 0,77$), активністю запального процесу ($r = 0,69$ та $r = 0,78$), кислотністю ($r = 0,61$ та $r = 0,66$), тривалістю та стадією захворювання ($r = 0,45$ та $r = 0,53$), розміром виразки ($r = 0,47$ та $r = 0,54$).

6. Застосування модифікованих схем лікування дітей, хворих на *H.pylori*-асоційовану виразку дванадцятипалої кишки, позитивно впливає на клінічну картину, зменшує негативні прояви ерадикаційної терапії та ознаки запалення слизової оболонки, покращує функціональний стан шлунку, підвищує ефективність ерадикації на 27,3%, сприяє зниженню концентрації антимікробних пептидів (ДФА1-3 та КЛ LL37) та підвищенню активного метаболіту вітаміну Д у плазмі крові дітей. Встановлено зворотній вірогідний

зв'язок між концентрацією активного метаболіту вітаміну Д, антимікробних пептидів у плазмі крові дітей та ефективністю ерадикації *H.pylori* ($r=-0,66$, $p<0,01$). Відносний ризик виникнення рецидивів патології знизився у 0,56 рази при застосуванні модифікованої схеми лікування зі включенням препарату вітаміну Д ($\chi^2=3,86$, $p<0,05$) та у 0,64 рази при додаванні до протокової терапії препарату вітаміну Д та синбіотика ($\chi^2=7,69$, $p<0,05$), термін перебування у стаціонарі скоротився на 3,2 доби та 6,7 доби відповідно. Після курсу лікування модифікованою схемою зі включенням синбіотика, підвищилася кількість дітей із еубіозом на 26,5% ($\chi^2= 6,18$, $p<0,05$), дисбіозом 1-го ступеня на 20,6% ($\chi^2= 5,64$, $p<0,05$), зменшилася кількість дітей із дисбіозом 2-го та 3-го ступенів (на 27,9% та 20%, $\chi^2= 6,32$, $p<0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для підвищення ефективності прогнозування перебігу *H.pylori*-асоційованої виразки дванадцятипалої кишки в дітей поряд із використанням стандартних клінічних і лабораторно-інструментальних методів обстеження необхідно визначати рівень активного метаболіту вітаміну Д (як несприятливий прогностичний критерій неуспішної ерадикації), дефензинів альфа 1-3, кателіцидину LL37 у плазмі крові (як прогностичні критерії тяжкого та рецидивального перебігу), досліджувати мікробіоценоз порожнини товстої кишки.

2. Відповідно до запропонованого прогностично-лікувального алгоритму при рівні 25(OH)D у плазмі крові 23,5 нг/мл і нижче та при рівнях дефензинів альфа 1-3 69,5 нг/мл, кателіцидину LL37 379,5 нг/мл і вище, прогнозується тяжкий та рецидивуючий перебіг виразки дванадцятипалої кишки. 3. До схеми лікування *H.pylori*-асоційованої виразки дванадцятипалої кишки в дітей із зниженням рівня 25(OH)D, підвищенням рівнів дефензинів альфа 1-3, кателіцидину LL37 та порушенням товстокишечного мікробіоценозу, поряд із протоковою терапією рекомендується включати препарат вітаміну Д3 у дозі 2000 МО щоденно впродовж 1 місяця та синбіотик, що містить *Bifidobacterium animalis* ssp. (BB-12), *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) у співвідношенні 1:1 у кількості 4×10^9 КУО та фруктоолігосахарид 1400 мг (рафтилоза) по 1 саше 2 рази на день 1 місяць.

4. З метою аналізу ефективності запропонованого лікування рекомендується визначати рівні 25(OH)D, дефензинів альфа 1-3, кателіцидину LL37 в комплексному контрольному обстеженні дітей із виразкою дванадцятипалої кишки через 4 тижні після проведеної терапії та проводити динамічне спостереження за станом кишечного мікробіоценозу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абатуров АЕ, Крючко ТА, Кривуша ЕЛ, Ткаченко ОЯ. Нутритивная и медикаментозная коррекция дефицита кальция и витамина D у детей. Здоров'я дитини. 2018;13(7): 92–101. doi:10.22141/2224-0551.13.7.2018.148922.
2. Абатуров ОЄ, Кайдашев ІП, Нікуліна АО, Токарева НМ, Кривуша ОЛ, Ликова АЕ. Протизапальні ефекти пробіотичної терапії хронічних гастродуоденітів у дітей. Здоров'я дитини. 2020; 15(5):287-293. doi:10.22141/2224-0551.15.5.2020.211437.
3. Абатуров ОЄ, Крючко ТО. Альтернативні підходи до етіологічної терапії бактеріальних респіраторних інфекцій. Дніпро: Ліра, 2020.195 с.
4. Антипкін ЮГ, Волосовець ОП, Майданник ВГ [та ін.]. Стан здоров'я дитячого населення – майбутнє країни (частина 1). Здоров'я дитини. 2018;13(1):1-11. doi:10.22141/2224-0551.13.1.2018.127059.
5. Антипкин ЮГ, Березенко ВС, Дыба МБ [и др.]. Сравнительная оценка обеспеченности витамином D детей с хроническим вирусным и аутоиммунным гепатитом. Педиатрия. Восточная Европа. 2019;7(2):181–191.
6. Барська Ю, Степурко Т, Семигіна Т, Тимошевська В. (Укладачі). Здоров'я та (не)здорова поведінка Українського населення: результати національного репрезентованого дослідження "Індекс здоров'я. Україна". Вісник Академії праці, соціальних відносин і туризму. 2018;2:77-92.
7. Бекетова ГВ, Гичка СГ, Нехаєнко МІ [та ін.]. Морфологічні особливості слизової оболонки шлунку при хронічних гастродуоденітах у підлітків з хронічним кандидозом травного тракту. Зб. наук. праць співробіт. НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018;32:181-194.

8. Бекетова ГВ. Хронічний гастродуоденіт у дітей і підлітків: епідеміологія, етіологія, патогенез, діагностика. Ч. 1. Дитячий лікар. 2020;6(19):20–24.
9. Березенко ВС, Михайлюк ХЗ, Шадрін ВО, Крат ВВ. Особливості забезпеченості вітаміном D дітей з автоімунним гепатитом. Перинатологія та педіатрія. 2018;1:92–97.
10. Березенко ВС, Ткалик ОМ, Диба МБ [та ін.]. Особливості забезпеченості вітаміном D дітей з хронічним вірусним гепатитом С. Перинатологія та педіатрія. 2018; 3:76–81.
11. Бережной В. В. Влияние витаминно–минерального обеспечения на рост и развитие детей. Современные способы коррекции витаминodefицитов Сучасна педіатрія. – 2018. – № 3. – С. 133–138.
12. Боброва ВЙ, Богданова ТА. Гіперактивність шлунково-кишкового тракту та її значення у формуванні хронічного алергічного гастриту у дітей. Сучасна педіатрія. 2016;(73):127-129. doi:10.15574 / SP.2016.73.127.
13. Богданова ТА, Березенко ВС, П'янкова ОВ, Гур'єва ОВ, Голованенко ГМ. Особливості перебігу хронічного гастродуоденіту на тлі харчової гіперчутливості у підлітків. Сучасна педіатрія. 2018.3(91):54!58; doi 10.15574/SP.2018.91.54.
14. Больбот ЮК, Бордїй ТА, Віленський ЯВ. Роль людського β -дефензину 2 (HbD-2) та кателіцидину (LL-37) у місцевому захисті верхніх дихальних шляхів у дітей, хворих на алергічний риніт та бронхіальну астму. Медичні перспективи. 2021; 1:150-155.
15. Больбот ЮК, Годяцка К К, Бордїй ТА. Рівень забезпеченості вітаміном D та особливості продукції IFN–1 і IL–4 у дітей раннього віку з повторним бронхообструктивним синдромом. Здоров'я дитини. 2018;13(1):90–98.

- 16.Больбот Ю, Годяцка К. Роль вітаміну Д та значення його дефіциту в дитячому віці. З турботою про дитину. 2018;1:11– 14.
- 17.Бочарова В.В. Стан ендогенних антимікробних пептидів у хворих на вугрову хворобу. Дерматологія та венерологія. 2018;2(80):26-29.
- 18.Вишневська ОА, Кваченюк ДА. Рівень вітаміну D в плазмі крові дітей з порушенням росту внаслідок дефіциту гормону росту. Проблеми ендокринної патології. 2019; Спец. вип.:30–31.
- 19.Бубир ЛМ, Крючко ТО, Несіна ІМ, Филенко БМ, Педченко ТО. Ендоскопічно-морфологічна характеристика верхніх відділівшлунково-кишкового тракту в дітей із харчовою гіперчутливістю. Здоров'я дитини. 2021;16(2):145-151. doi: 10.22141/2224- 0551.16.2.2021.229879.
- 20.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.
- 21.Бубняк МР. Ендоваскулярна діагностика, лікування і профілактика гострих гастро-дуоденальних кровотеч. Львів; 2019. 22 с.
- 22.Вдовиченко ВІ, Швидкий ЯБ, Острогляд АВ. Феномен *Helicobacter pylori*-негативної виразки та його місце в клінічній практиці. Сучасна гастроентерологія. 2017;6;102-7.
- 23.Волосовец АП, Бекетова ГВ, Выговская СВ [и др.]. Организация педиатрической помощи населению. Педиатрия. Восточная Европа. 2018. 1(6). 7-25.
- 24.Волошин КВ, Ковалівська СО, Крутенко НВ, Цюра ОМ, Шлеєнкова ГО. Аналіз структури патології органів шлунково-кишкового тракту у дітей. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2021;8:22–31. doi: 10.26565/2617-409X-2021-8-02.

25. Воробьева АВ. О проблеме лечения хронического гастроуденита у детей. Вестник новых медицинских технологий (электронный журнал). 2013. №1. Публикация 2-203. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4670.pdf>.
26. Воробьева АВ. Особенности течения хронического гастроуденита у детей (обзор литературы). Вестник новых медицинских технологий. Электронный журнал [Интернет]. 2016[цитировано 2019 Май 18];1:229-34. doi: 10.12737/18573. Доступно: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/8-2.pdf>.
27. Годяцька КК. Корекція рівня забезпеченості вітаміном D у дітей раннього віку з повторними епізодами бронхообструктивного синдрому. Здоров'я дитини. 2018;13(3): 55–62.
28. Горобець АО. Вітаміни і мікроелементи як специфічні регулятори фізіологічних та метаболічних процесів в організмі дітей та підлітків. Український журнал перинатології і педіатрії. 2019;4:75–92.
29. Дорофеев АЭ, Чернышева ОЕ, Жигаль ЮВ. Функциональные поражения у подростков и молодых взрослых: особенности патогенеза, диагностики, оптимизация лечения (обзор литературы). Здоров'я дитини. 2020;15(5):382-388. doi:10.22141/2224-0551.15.5.2020.211449.
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. Дудник ВМ, Заїчко НВ, Федчишен ОП. Активність антимікробних пептидів та 25-гідроксихолекальциферолу у дітей, хворих на бронхіальну астму. Перинатологія та педіатрія. 2017;1 (69): 121–125.

33. Дудник ВМ, Мантак ГІ, Андрікевич І [та ін.]. Диференціальна діагностика синдрому абдомінального болю у дітей. Современная педиатрия. 2019; 1(97): 75–81. doi:10.15574/SP.2019.97.75.
34. Дудникова ЭВ, Бадьян АС, Чернова МС [и др.]. Роль альфа-1-3-дефензина в развитии хронических воспалительных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта у детей. Современные проблемы науки и образования. 2015;3:47. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=18132> (дата звернення: 17.06.2022).
35. Єсіпова СІ, Дмитришин БЯ, Бовкун ОА, Дмитришин ОА. Педіатричні критерії Риму IV: зміни та порівняння з Римськими критеріями III. Сімейна медицина. 2018;1:20-3.
36. 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-esg-159-11-44-47.
37. Камуть НВ. Особливості—лікувально—профілактичних заходів у дітей раннього віку, які мають порушення фосфорно—кальцієвого обміну. Медична та клінічна хімія. 2018;20 (4):17–23.
38. Камуть НВ, Няньковська ОС, Омеляненко ОВ [та ін.]. Особливості показників рівня вітаміну D при atopічному дерматиті у дітей першого року життя. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2020;2:66.
39. Каруліна ЮВ. Клінічні прояви порушень моторної дисфункції верхнього відділу травного каналу в дітей із вегетативною дисфункцією. Здоров'я дитини. 2020;15(5):302-308. doi: 10.22141/2224-0551.15.5.2020.211439.
40. Квашніна Л.В. Вітамін D у різні періоди дитинства: що знаємо, що треба пам'ятати і що забули. Здоров'я України. Педіатрія. 2017;4:29-31.

41. Квашніна ЛВ. Особливості кальцієвого гомеостазу в дітей шкільного віку Здоров'я дитини. 2018;13(1):99–106.
42. Ковальчук ТА, Боярчук ОР. Роль дефіциту вітаміну D у генезі вазовагальних синкопе дитячого віку. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2020;16(3):63–68.
43. Кізлова НМ, Комар ОМ, Трилевич ОД. Особливості захворюваності, поширеності виразкової хвороби шлунка 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.
44. Кізлова НМ. Медико-соціальне обґрунтування удосконалення моделі профілактики виразкової хвороби шлунку та дванадцятипалої кишки [дисертація]. Вінниця; 2017. 185 с.
45. Комісарова ТО. Клінічна характеристика виразкової хвороби дванадцятипалої кишки в дітей. BIMCO Journal. 2019;2019:317.
46. Корнійчук ОП, Шикуча РГ, Тимчук ІВ, Павлій СЙ, Немченко ОО, Федечко ЙМ. До питання діагностики *Helicobacter pylori* – асоційованих захворювань травного тракту. Biomedical and biosocial anthropology. 2016;26:169-172.
47. Коноплицька АП, Антоненко ВА, Руденко ГМ, Ониськова ОВ [та ін.]. Клінічні особливості патології органів травлення у дітей Вінницької та Житомирської областей. Сучасна педіатрія. Україна. 2019;8(104):48-51. doi: 10.15574/SP.2019.104.48.
48. Кривуша ОЛ, Бабич ВЛ, Леоненко НЙ. Пробіотична корекція функціональних порушень шлунково-кишкового тракту в дітей раннього віку. Здоров'я дитини. 2019. 14(5). 38-43. doi: 10.22141/2224-0551.14.1.2019.157876.

49. Леженко ГО, Захарченко НА. Рівень антимікробних пептидів при різних клінічних формах інфекцій сечовивідної системи у дітей. Патологія. 2022; 19 (2):123-127. doi: 10.14739/2310-1237.2022.2.
50. Маменко МЄ, Романько МР. Вплив застосування комбінації *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 із вітаміном D на рівень 25(OH)D у сироватці крові дітей раннього віку. Сучасна педіатрія. Україна. 2020; 5: 59–68.
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.
55. Міхеєва ТМ, Нечитайло ДЮ. Взаємозв'язок між станом кислотоутворюючої функції шлунка та інвазією *H. pylori* при гастродуоденітах у дітей. Здоров'я дитини. 2019; 14 (1): 53-57. doi: 10.22141/2224-0551.14.0.2019.165520.
56. МОЗ України, ДУ "УІСД МОЗ України" (2018). Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2017 рік. Київ: МВЦ "Медінформ".
57. Моїсеєнко РО, Дудіна ОО, Гойда НГ. Аналіз стану захворюваності та поширеності захворювань у дітей в Україні за період 2011–2015 роки. Сучасна педіатрія. 2017; 2(82): 17–27. doi:10.15574/SP.2017.82.17.

58. Молдован ПМ, Сорокман ТВ. Вплив ендогенних антимікробних пептидів (HNPS1-3 ТА LL-37) на перебіг виразки дванадцятипалої кишки у дітей. БМВ. 2022;26,3(103):68-72. doi: 10.24061/2413-0737.XXVI.3.103.2022.11.
59. Мочульська ОМ, Боярчук ОР, Кінаш МІ, Воронцова ТО, Волянська ЛА. Ефекти вітамінів А, Е, D, порушення їх обміну та оцінка рівня вітамінної забезпеченості в дітей. Сучасна педіатрія. 2021;2:58-66. doi: 10.15574/SP.2021.114.58.
60. Мурзіна ЕО. Рівень вітаміну D у дітей із псоріазом. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2020;(3):15–20.
61. Наказ МОЗ України від 29.01.2013 № 59 «Про затвердження уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення». – [Електроний ресурс]. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20130129_0059.html.
62. Нечитайло ЮМ, Нечитайло ДЮ, Міхеєва ТМ. Особливості показників артеріального тиску в дітей шкільного віку з хронічною гастродуоденальною патологією. Клінічна та експериментальна патологія. 2019;14(1):84-88.
63. Нечитайло ЮМ, Міхеєва ТМ, Підмурняк ОЯ, Ковтюк НІ. Особливості системного кровообігу у дітей із дієтозалежними захворюваннями. Здоров'я дитини. 2019; 14 (1):109–113. doi: 10.22141/2224-0551.14.0.2019.165530.
64. Няньковський СЛ, Няньковська ОС, Яцула МС, Городиловська МІ. Функціональний та лікувальний потенціал інуліну (огляд літератури). Здоров'я дитини. 2020;15(5):352-357. doi: 10.22141/2224-0551.15.5.2020.211445.
65. Основні показники здоров'я населення та діяльності закладів охорони здоров'я Харківської області за 2018–2019 рр. Харківський обласний інформаційно-аналітичний центр медичної статистики. Департамент

- охорони здоров'я Харківської обласної державної адміністрації. Харків, 2020. URL: http://khomiac.org/doc/Pokaznyky_2019.pdf.
66. Павлишин ГА, Шульгай А–МА. Вітамін D–статус у патогенезі розвитку захворювань у дітей. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2018;1:25–31.
 67. Палій ІГ, Кондратюк НМ, Заїка СВ. Поширеність *Helicobacter pylori* у Вінницькій області та ефективність схем ерадикації за даними 13С-уреазних дихальних тестів (2006—2019). Сучасна гастроентерологія. 2020;6:23-33. doi:10.30978/MG-2020-6-23
 68. Пасечко НВ, Гаврилюк МЄ, Ярема НІ [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: 10.11603/1811-2471.2018.v0.i3.9314.
 69. Починок ТВ, Стамболі ЛВ, П'янкова ОВ [та ін.] Вплив реабілітаційно–профілактичного комплексу на стан імунної системи в дітей з рекурентною респіраторною патологією на тлі гастроезофагеальної рефлюксної хвороби. Сучасна педіатрія. Україна. 2020; 6:22– 31.
 70. Приймак КВ. Частота та структура деструктивних ускладнень виразкової хвороби у дітей. ВІМСО Journal. 2018;2018:326.
 71. Романько МР. Стан забезпеченості вітаміном D дітей раннього віку з гострим обструктивним ларингітом. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2020; 1:88–93.
 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.
74. Скирда ІЮ, Петішко ОП, Завгородня НЮ. Епідеміологічні особливості хвороб органів травлення в дітей та підлітків в Україні. 2017;4(51): 229–236. doi:10.22141/2308-2097.51.4.2017.119287.
 75. Сокольник СВ, Нечитайло ДЮ, Черней НЯ, Лозюк ІЯ. Фенотипи виразки дванадцятипалої кишки в дітей. Клінічна та експериментальна патологія. 2022. 21(3):20-25. doi:10.24061/1727-4338. XXI.3.81.2022.03.
 76. Сокольник СВ, Нечитайло ДЮ, Лозюк ІЯ, Остапчук ВГ. Функціональний стан щитоподібної залози в дітей, хворих на виразку дванадцятипалої кишки. МЕЖ. 2022;18(5):293-296. doi: 10.22141/2224-0721.18.5.2022.118.
 77. Сорокман ТВ, Попелюк О-МВ, Лозюк ІЯ. Особливості поєднаної патології верхніх відділів шлунково-кишкового тракту з алергічними дерматозами у дітей. Здоров'я дитини. 2017; 12 (3): 324-328. doi:10.22141/2224-0551.12.3.2017.104221.
 78. Сорокман ТВ, Сокольник СВ, Швигар ЛВ, Макарова ОВ, Васкул НЯ, Лозюк ІЯ. Генетична основа виразкової хвороби. Чернівці: Медуніверситет, 2017.-214с.
 79. Сорокман ТВ, Попелюк О-МВ, Макарова ОВ, Васкул НЯ. Особливості ураження підшлункової залози на фоні гастродуоденальної патології, асоційованої з Н.pylori-інфекцією. 2017;12:130-5. doi: 10.22141/2224-0551.12.2.2017.99768.
 80. Сорокман ТВ, Попелюк НО, Колеснік ДІ, Сокольник ІС. Показники вітаміну D у дітей, хворих на целиакію. Здоров'я дитини. 2021;16(8):515-519. doi: 10.22141/2224-0551.16.8.2021.248706.
 81. Сорокман ТВ, Хлуновська ЛЮ, Лозюк ІЯ. Частота залучення в патологічний процес різних відділів шлунково-кишкового тракту в

- дітей із біліарною дисфункцією. Сучасна педіатрія. Україна. 2021.4(116): 24-28. doi: 10.15574/SP.2021.116.24.
82. Сорокман ТВ, Черней НЯ. Показники регіонарного кровотоку в черевному стовбурі дітей, хворих на виразку дванадцятипалої кишки. Здоров'я дитини. 2021;15(7), 499–503. doi:10.22141/2224-0551.15.7.2020.219231.
 83. Сорокман ТВ, Колеснік ДІ, Попелюк НО. Хронічний гастродуоденіт у дітей, асоційований із *Helicobacter pylori*, в поєднанні з лямбліозом. Здоров'я дитини. 2022;17(1):23-27. doi: 10.22141/2224-0551.17.1.2022.1488.
 84. Сорокман ТВ, Молдован ПМ, Макарова ОВ. Перспектива застосування антимікробних пептидів як антигелікобактерних засобів у педіатричній практиці (огляд літератури). Сучасна педіатрія. Україна. 2020;8 (112):47-54. doi: 10.15574/SP.2020.112.47.
 85. Сорокман ТВ, Молдован ПМ, Черней НЯ, Попелюк НО. Стан мікробіоценозу кишечника в дітей, хворих на хелікобактерасоційовану виразку дванадцятипалої кишки. Здоров'я дитини. 2021;16(2):29-34.
 86. Сорокман ТВ, Молдован ПМ, Хлуновська ЛЮ, Лозюк ІЯ. Динаміка запальних змін слизової оболонки шлунка в дітей із виразкою дванадцятипалої кишки. Здоров'я дитини. 2021;16(4):35-38. doi: 10.22141/2224-0551.16.4.2021.236907.
 87. Сорокман ТВ, Молдован ПМ, Макарова ОВ. Характеристика харчового раціону дітей шкільного віку та частота патології шлунково-кишкового тракту. Здоров'я дитини. 2021;16(5):22-27. doi:10.22141/2224-0551.16.5.2021.239712.
 88. Сорокман ТВ, Молдован ПМ, Колеснік ДІ, Сокольник ІС, Макарова ОВ. Ендогенні поліпептидні фактори росту в дітей, хворих на виразку дванадцятипалої кишки. Сучасна педіатрія. Україна. 2022;122(2):27-31.

89. Сорокман ТВ, Молдован ПМ. Ефективність модифікованої схеми лікування *H.pylori*-асоційованої виразки дванадцятипалої кишки в дітей. Здоров'я дитини. 2022; 17(5):230-235. doi: 10.22141/2224-0551.17.5.2022.1522.
90. Сорокман ТВ, Гінгуляк МГ. Вплив ендогенного кортизолу на перебіг *H.pylori*-залежних захворювань гастродуоденальної ділянки в підлітків. Здоров'я дитини. 2022; 17(5):230-235. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0551.17.5.2022.1524>.
91. Сорокман ТВ, Молдован ПМ, Попелюк НО, Парфьонова ІВ. Епідеміологічні аспекти інфікування *Helicobacter pylori* в дітей. Актуальна інфектологія. 2021;1(9):28-32. doi:10.22141/2312-413X.9.1.2021.228824.
92. Степанов ЮМ, Скирда ІЮ, Петішко ОП. Хвороби органів травлення – актуальна проблема клінічної медицини. Гастроентерологія. 2019;53(1):1-6. doi: 10.22141/2308-2097.53.1.2019.163450.
93. Строй ОА. Сліпачук ЛВ. Показники ліпідного обміну у дітей та їх взаємозв'язок із забезпеченістю вітаміном D. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2020;2:178–182.
94. Ткач СМ. Практические подходы к оптимизации диагностики и лечения инфекции *Helicobacter pylori* в Украине. Сучасна гастроентерологія. 2018;1:74-9.
95. Фадієнко ГД, Швець ОВ, Морейра Л [та ін.]. Сучасний стан лікування інфекції *H. pylori* в Україні: результати Європейського реєстру лікування *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg). Сучасна гастроентерологія. 2022;3-4:5-13.
96. Федчишен О.П. Вміст 25-гідроксихолекальциферолу у дітей, хворих на різні форми бронхіальної астми. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2017;21(1): 88–92.

97. Хімійон 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.
98. Ходаківська СП. Динаміка показників інтерлейкінів сироватки крові у дітей з дуоденальною виразкою, індукованою *Helicobacter pylori*. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2016;10(2-3):20-3.
99. Шадрин ОГ, Гайдучик ГА. Оптимизация терапии гастроинтестинальных расстройств при пищевой непереносимости у детей раннего возраста. Здоров'я дитини. 2016. № 3 (71):11-15.
100. 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: 10.24061/2413-4260.IX.2.32.2019.17.
101. Шадрін ОГ, Задорожна Т, Гайдучик ХА, Арчакова ТМ, Місник ВП. Клініко-морфологічні особливості алергічного ентероколіту у дітей раннього віку. Патологія. 2019;16(2):238-244. doi:10.14739/2310-1237.2019.2.177189.
102. Швець ОВ. Маастрихт V: ключові положення в алгоритмах і схемах. Сучасна гастроентерологія. 2017;1:48-50.
103. 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: 10.30978/MG-2019-1-87.
104. Шекера ОГ, Мельник ДВ. Виразкова хвороба дванадцятипалої кишки у школярів. Сімейна медицина. Довідковий інформаційно-аналітичний бюлетень. 2018;2:32-3.

105. Шостакович-Корецька ЛР, Ніколайчук МА, Будаєва ІВ [та ін.]. Порівняльний аналіз вмісту вітаміну D у хворих на хронічний вірусний гепатит С та здорових. Медичні перспективи. 2019;24(4):94-101 doi: 10.26641/2307-0404.2019.4.189360.
106. Шульгай ОМ, Черній РВ. Диспепсичні розлади і патологія гастродуоденальної зони в дітей Тернопільської області. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2017;(1):16-19. doi: 10.11603/24116-4944.2017.1.7410.
107. 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: 10.30978/MG-2019-1-23.
108. 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.
109. Ageitos JM, Sánchez-Pérez A, Calo-Mata P, Villa TG. Antimicrobial peptides (AMPs): Ancient compounds that represent novel weapons in the fight against bacteria. Biochem Pharmacol. 2017;133:117-138. doi:10.1016/j.bcp.2016.09.018.
110. Agier J, Brzezińska-Błaszczyk E. Cathelicidins and defensins regulate mast cell antimicrobial activity. Postepy Hig Med Dosw (Online). 2016;70(0):618-636. doi:10.5604/17322693.1205357.
111. Aguilera Matos I, Diaz Oliva SE, Escobedo AA, Villa Jiménez OM, Velazco Villaurrutia Y. *Helicobacter pylori* infection in children. BMJ paediatrics open. 2020;4(1):e000679. doi:10.1136/bmjpo-2020-000679.

112. Aitila P, Mutyaba M, Okeny S [et al.]. Prevalence and Risk Factors of *Helicobacter pylori* Infection among Children Aged 1 to 15 Years at Holy Innocents Children's Hospital, Mbarara, South Western Uganda. *J. Trop. Med.* 2019;2019:1–6. doi: 10.1155/2019/9303072.
113. Akbari N, Hormati A, Sharifipour E [et al.]. Migraine, dyspepsia, and *Helicobacter pylori*: Zeroing in on the culprit. *Iran J Neurol.* 2019;18(1):19-24.
114. AL Kirdy F, Rajab M, El-Rifai N. *Helicobacter pylori* infection: Clinical, endoscopic, and histological findings in Lebanese pediatric patients. *Int. J. Pediatr.* 2020;2020:4648167. doi: 10.1155/2020/4648167.
115. Alarcón T, Llorca L, Perez-Perez G. Impact of the Microbiota and Gastric Disease Development by *Helicobacter pylori*. *Current topics in microbiology and immunology.* 2017; 400:253–275. https://doi.org/10.1007/978-3-319-50520-6_11.
116. 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.
117. Araújo GRL, Marques HS, Santos MLC [et al.]. *Helicobacter pylori* infection: How does age influence the inflammatory pattern?. *World J Gastroenterol.* 2022;28(4):402-411. doi:10.3748/wjg.v28.i4.402.
118. Archampong TN, Asmah RH, Richards CJ [et al.]. Gastro-duodenal disease in Africa: Literature review and clinical data from Accra, Ghana. *World J Gastroenterol.* 2019;25(26):3344-3358. doi:10.3748/wjg.v25.i26.3344.
119. Avramidou M, Angst F, Angst J. et al. Epidemiology of gastrointestinal symptoms in young and middle-aged Swiss adults: prevalences and

- comorbidities in a longitudinal population cohort over 28 years. *BMC Gastroenterol*. 2018;18: 21. <https://doi.org/10.1186/s12876-018-0749-3>.
120. 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
 121. 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
 122. Bai X, Jiang L, Ruan G, Liu T, Yang H. *Helicobacter pylori* may participate in the development of inflammatory bowel disease by modulating the intestinal microbiota. *Chin Med J (Engl)*. 2022;135(6):634-638. Published 2022 Mar 20. doi:10.1097/CM9.0000000000002008.
 123. Badran Abu Zher L, Weil M, Kassem E, Elias N, Levine MM, Muhsen K. Relationship Between *Helicobacter pylori* IgG Seroprevalence and the Immune Response to Poliovirus Vaccine Among School-Age Children From a Population With Near-Universal Immunity Level. *Front Med (Lausanne)*. 2022;8:797719. doi:10.3389/fmed.2021.797719.
 124. 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.
 125. 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

126. Bin Hafeez A, Jiang X, Bergen PJ, Zhu Y. Antimicrobial Peptides: An Update on Classifications and Databases. *Int J Mol Sci.* 2021;22(21):11691doi:10.3390/ijms222111691.
127. Blossie 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.
128. Borka Balas R, Meliș LE, Mărginean CO. Worldwide Prevalence and Risk Factors of *Helicobacter pylori* Infection in Children. *Children* (Basel, Switzerland). 2022;9(9):1359. doi:10.3390/children9091359.
129. Brawner KM, Kumar R, Serrano CA [et al.]. *Helicobacter pylori* infection is associated with an altered gastric microbiota in children. *Mucosal immunology*, 2017;10(5):1169–1177. <https://doi.org/10.1038/mi.2016.131>.
130. 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.
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.

132. Calado CRC. Antigenic and conserved peptides from diverse *Helicobacter pylori* antigens. *Biotechnol Lett.* 2022;44(3):535-545. doi:10.1007/s10529-022-03238-x.
133. Cardos AI, Maghiar A, Zaha DC [et al.]. Evolution of Diagnostic Methods for *Helicobacter pylori* Infections: From Traditional Tests to High Technology, Advanced Sensitivity and Discrimination Tools. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(2):508. doi:10.3390/diagnostics12020508.
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.
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.
136. Chen CC, Liou JM, Lee YC, Hong TC, El-Omar EM, Wu MS. The interplay between *Helicobacter pylori* and gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes.* 2021;13(1):1–22. doi:10.1080/19490976.2021.1909459.
137. Choi J, Kang J. Concurrence of *Helicobacter pylori* Infection and Its Associated Factors in Korean Couples. *Korean J Fam Med.* 2022;43(1):77-82. doi:10.4082/kjfm.21.0115
138. 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.
139. Collaborators GCoD. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet (London, England).* 2018;392(10159):1736–88.

140. Congedi J, Williams C, Baldock KL. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in Australia: a scoping review. *PeerJ*. 2022;10:e13430. doi:10.7717/peerj.13430.
141. Coorens M, Scheenstra MR, Veldhuizen EJ, Haagsman HP. Interspecies cathelicidin comparison reveals divergence in antimicrobial activity, TLR modulation, chemokine induction and regulation of phagocytosis. *Sci Rep*. 2017;7:40874. doi:10.1038/srep40874.
142. Corojan AL, Dumitraşcu D, Ciobanca P, Leucuta D. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection among dyspeptic patients in Northwestern Romania: A decreasing epidemiological trend in the last 30 years. *Exp. Ther. Med*. 2020;20:3488–3492. doi: 10.3892/etm.2020.9024.
143. Curado M P, de Oliveira MM, de Araújo Fagundes M. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Latin America and the Caribbean populations: A systematic review and meta-analysis. *Cancer epidemiology*. 2019;60, 141–148. doi:10.1016/j.canep.2019.04.003.
144. Dipasquale V, Cicala G, Spina E, Romano C. A Narrative Review on Efficacy and Safety of Proton Pump Inhibitors in Children. *Front Pharmacol*. 2022;13:839972. doi:10.3389/fphar.2022.839972.
145. Domşa T, Gheban D, Rădulescu A, Borzan C. Preliminary research on *Helicobacter pylori* infection in hospitalized children from northwestern Romania. *J. Mol. Biol*. 2018, 1, 119–120.
146. El Shahawy MS, Hemida MH, El Metwaly I, Shady ZM. The effect of vitamin D deficiency on eradication rates of *Helicobacter pylori* infection. *JGH Open*. 2018;2(6):270-275. doi:10.1002/jgh3.12081.
147. Eriguchi Y, Nakamura K, Hashimoto D [et al.]. Decreased secretion of Paneth cell α -defensins in graft-versus-host disease. *Transpl Infect Dis*. 2015;17(5):702-706. doi:10.1111/tid.12423.

148. Frost F, Kacprowski T, Rühlemann M [et al.]. *Helicobacter pylori* infection associates with fecal microbiota composition and diversity. *Sci Rep.* 2019; 9: 20100. doi: 10.1038/s41598-019-56631-4.
149. Gao JJ, Zhang Y, Gerhard M [et al.]. Association between gut microbiota and *Helicobacter pylori*-related gastric lesions in a high-risk population of gastric cancer. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2018;8:202. doi: 10.3389/fcimb.2018.00202.
150. Garcia-Gutierrez E, Mayer MJ, Cotter PD, Narbad A. Gut microbiota as a source of novel antimicrobials. *Gut Microbes.* 2019;10(1):1-21. doi:10.1080/19490976.2018.1455790.
151. Garg V, Narang P, Taneja R. Antacids revisited: review on contemporary facts and relevance for self-management. *J Int Med Res.* 2022;50(3):3000605221086457. doi:10.1177/03000605221086457.
152. Gobert AP, Wilson KT. Induction and Regulation of the Innate Immune Response in *Helicobacter pylori* Infection. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2022;13(5):1347-1363. doi:10.1016/j.jcmgh.2022.01.022
153. Gois PHF, Ferreira D, Olenski S, Seguro AC. Vitamin D and infectious diseases: Simple bystander or contributing factor? *Nutrients.* 2017;9:651.
154. Gorkiewicz G, Moschen A. Gut microbiome: a new player in gastrointestinal disease. *Virchows Arch.* 2018;472, 159–172. doi: 10.1007/s00428-017-2277-x.
155. Gotoda T, Takano C, Kusano C [et al.]. Gut microbiome can be restored without adverse events after *Helicobacter pylori* eradication therapy in teenagers. *Helicobacter.* 2018; 23:e12541. doi: 10.1111/hel.12541.
156. Guo L, Chen W, Zhu H [et al.]. *Helicobacter pylori* induces increased expression of the vitamin D receptor in immune responses. *Helicoacter.* 2014;19(1), 37–47. doi:10.1111/hel.12102.

157. Guevara B, Cogdill AG. *Helicobacter pylori*: A Review of Current Diagnostic and Management Strategies. *Digestive diseases and sciences*. 2020; 65(7):1917–1931. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06193-7>.
158. Han L, Shu X, Wang J. *Helicobacter pylori*-Mediated Oxidative Stress and Gastric Diseases: A Review. *Front Microbiol*. 2022;13:811258. doi:10.3389/fmicb.2022.811258.
159. Han C, Ni Z, Yuan T, et al. Influence of serum vitamin D level on *Helicobacter pylori* eradication: A multi-center, observational, prospective and cohort study. *J Dig Dis*. 2019;20(8):421-426. doi:10.1111/1751-2980.12793.
160. Hassan M, Arif A, Ms S [et al.]. Global prevalence of *Helicobacter pylori* and its effect on human health-Pakistan. *Pure and Applied Biology*. 2020:936–48.
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.
162. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96 (7): 1911–30.
163. Hooi JKY, Lai WY, Ng W [et al.]. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420–429. doi:10.1053/j.gastro.2017.04.022.
164. Hong W, Tang HL, Dong XL [et al.]. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in a third-tier Chinese city: relationship with gender, age, birth-year and survey years. *Microb Health Dis*. 2019;1:e150.
165. Hosoda K, Shimomura H, Wanibuchi K, et al. Identification and characterization of a vitamin D₃ decomposition product bactericidal against *Helicobacter pylori*. *Sci Rep*. 2015;5:8860. doi:10.1038/srep08860.

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
167. Jackmann N, Englund S, Frisk P [et al.]. The human cathelicidin hCAP-18 in serum of children with haemato-oncological diseases. *Br J Haematol.* 2022;00:1– 9. doi:10.1111/ bjh.18360.
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.
169. Jia L, Li J, Zhang M [et al.]. Cathelicidin-related antimicrobial peptide protects against enteric pathogen-accelerated type 1 diabetes in mice. *Theranostics*, 12(7), 3438–3455. doi:10.7150/thno.61433.
170. Jones Nicola L, Koletzko Sibylle; Goodman Karen [et al.] ESPGHAN, NASPGHAN. Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of *Helicobacter pylori* in Children and Adolescents (Update 2016). *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2017;64(6):991-1003. doi: 10.1097/MPG.0000000000001594.
171. Ibrahim A, Morais S, Ferro A, Lunet N, Peleteiro B Sex-differences in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in pediatric and adult populations: Systematic review and meta-analysis of 244 studies. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver.* 2017;49(7):742–749. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2017.03.019>.
172. Ibrahim N, El Said H, Choukair A. Zinc carnosine-based modified bismuth quadruple therapy vs standard triple therapy for *Helicobacter*

- pylori eradication: A randomized controlled study. *World J Clin Cases*. 2022;10(1):227-235. doi:10.12998/wjcc.v10.i1.227.
173. Iino C, Shimoyama T, Chinda D [et al.]. Infection of *Helicobacter pylori* and atrophic gastritis influence lactobacillus in gut microbiota in a Japanese population. 2018; *Front. Immunol.* 9:712. doi: 10.3389/fimmu.2018.00712/.
 174. Iwamuro M, Murayama SY, Nakamura M, Hamada K, Tanaka T, Okada H. *Helicobacter suis*-Associated Gastritis Mimicking Conventional *H. pylori*-Associated Atrophic Gastritis. Case reports in gastrointestinal medicine. 2022;4254605. doi:10.1155/2022/4254605.
 175. Iwańczak BM, Buchner AM, Iwańczak F. Clinical differences of *Helicobacter pylori* infection in children. *Adv Clin Exp Med*. 2017;26(7):1131-1136. doi:10.17219/acem/60581.
 176. Isomoto H, Mukae H, Ishimoto H et al. (2004). Elevated concentrations of alpha-defensins in gastric juice of patients with *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 99(10):1916-23.
 177. 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.
 178. 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.
 179. Kang HK, Kim C, Seo CH, Park Y. The therapeutic applications of antimicrobial peptides (AMPs): a patent review. *J Microbiol*. 2017;55(1):1-12. doi:10.1007/s12275-017-6452-1.

180. Karbalaei M, Talebi Bezmin Abadi A, Keikha M. Clinical relevance of the *cagA* and *vacA* s1m1 status and antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2022;22(1):573. Published 2022 Jun 25. doi:10.1186/s12879-022-07546-5.
181. 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.
182. Kato S, Shimizu T, Toyoda [et al.] & Japanese Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. The updated JSPGHAN guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in childhood. *Pediatrics international: official journal of the Japan Pediatric Society.* 2020;62(12), 1315–1331. <https://doi.org/10.1111/ped.14388>.
183. Knoop RF, Gaertner PC, Petzold G [et al.]. Systematic Retesting for *Helicobacter pylori*: The Potential Overestimation of Suppressive Conditions. *Biomed Res Int.* 2022;2022:5380001. doi:10.1155/2022/5380001.
184. 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
185. 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.
186. Kuang WM, Ren YJ, Chen X [et al.]. Association between serum vitamin D levels and *Helicobacter pylori* cytotoxic-associated gene A seropositivity: a cross-sectional study in US adults from NHANES III. *BMJ Open.* 2022;12(4):e058164. doi:10.1136/bmjopen-2021-058164.

187. Kumar A, Kim M, Lukin DJ. *Helicobacter pylori* is associated with increased risk of serrated colonic polyps: analysis of serrated polyp risk factors. *Indian J. Gastroenterol.* 2018;37:235–242. doi: 10.1007/s12664-018-0855-8.
188. Lai HH, Lai MW. Treatment of Pediatric *Helicobacter pylori* Infection. *Antibiotics* (Basel, Switzerland) 2022;11(6):757. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11060757>.
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.
190. Le LTT, Nguyen TA, Nguyen NA [et al.]. Antibiotic Resistance of *Helicobacter pylori* in Children with Gastritis and Peptic Ulcers in Mekong Delta, Vietnam. *Healthcare* (Basel). 2022;10(6):1121. doi:10.3390/healthcare10061121.
191. 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
192. Li N, Yang J, Zhang J [et al.]. Correlation of Gut Microbiome Between ASD Children and Mothers and Potential Biomarkers for Risk Assessment. *Genomic Proteomics Bioinformatics.* 2019;17(1):26-38. doi: 10.1016/j.gpb.2019.01.002.
193. Li S, Huang XL, Sui JZ [et al.]. Meta-analysis of randomized controlled trials on the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy in children. *European journal of pediatrics.* 2018;173(2), 153–161. <https://doi.org/10.1007/s00431-013-2220-3>.

194. Li C, Cheng R, Li L, Chen M, Wu C. Role of TRPV4 in the Diagnosis and Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Children with Duodenal Ulcers. *Biomed Res Int*. 2022;2022:2777882. doi:10.1155/2022/2777882.
195. Li H, Zhou Y, Zheng Y [et al.]. The Gastric Mucosa from Patients Infected with CagA⁺ or VacA⁺ *Helicobacter pylori* Has a Lower Level of Dual Oxidase-2 Expression than Uninfected or Infected with CagA⁻/VacA⁻ *H. pylori*. *Dig Dis Sci*. 2016;61(8):2328-2337. doi:10.1007/s10620-016-4144-z.
196. Liang Y, Yan J, Chen Z, Gu Q, Li P. Antibacterial Effects of Bacteriocin PLNC8 against *Helicobacter pylori* and Its Potential Mechanism of Action. *Foods*. 2022;11(9):1235. doi:10.3390/foods11091235.
197. Liang W, Enee E, Andre-Vallee C, Falcone M, Sun J, Diana J. Intestinal cathelicidin antimicrobial peptide shapes a protective neonatal gut microbiota against pancreatic autoimmunity. *Gastroenterology*. 2021;162(4):1288–1302.e16. doi:10.1053/j.gastro.2021.12.272.
198. Lim S, Kim N, Kwon J, Kim S, Baik G, Lee J [et al.]. Trends in the seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection and its putative eradication rate over 18 years in Korea: A cross-sectional nationwide multicenter study. *PLoS ONE*. 2018;13(10):e0204762.
199. 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.
200. Liu W, Xie Y, Li Y, et al. Protocol of a randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effect of probiotics on the gut microbiome of patients with gastro-oesophageal reflux disease treated with rabeprazole. *BMC Gastroenterol*. 2022;22(1):255. doi:10.1186/s12876-022-02320-y.

201. Llorca L, Pérez-Pérez G, Urruzuno P, Martinez 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.
202. 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.
203. Lukáš M. Therapy for peptic ulcer disease. *Vnitr Lek*. 2018;64(6):595-9.
204. 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.
205. Magsi I, Hussain Keerio S [et al.]. Shahzeen F, Mushtaq Abbasi Z, Lohano M, Kumar V, Rizwan A. Response of *Helicobacter Pylori* Eradication Treatment in Patients With Normal and Below-Normal Serum Vitamin D Levels. *Cureus*. 2021;13(4):e14777. doi: 10.7759/cureus.14777.
206. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C [et al.]. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*. 2007;56(6):772–781. <https://doi.org/10.1136/gut.2006.101634>.
207. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA [et al.] & European *Helicobacter* Study Group Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2012;61(5):646–664. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302084>.
208. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C [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.
209. Mărginean CO, Meliț LE, Săsăran MO. Traditional and Modern Diagnostic Approaches in Diagnosing Pediatric *Helicobacter pylori* Infection. *Children* (Basel). 2022;9(7):994. doi:10.3390/children9070994.
 210. Matos IA, Oliva SE, Escobedo AA, Jiménez OM, Villaurrutia YD. *Helicobacter pylori* infection in children. *BMJ*. 2020;4(1):344.
 211. Mehata S, Parajuli KR, Pant ND [et al.]. Prevalence and correlates of *Helicobacter pylori* infection among under-five children, adolescent and non-pregnant women in Nepal: further analysis of Nepal national micronutrient status survey 2016. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;15:e0009510.
 212. Meliț LE, Mărginean CO, Săsăran MO. The Challenges of Eradicating Pediatric *Helicobacter pylori* Infection in the Era of Probiotics. *Children* (Basel). 2022;9(6):795. Published 2022 May 28. doi:10.3390/children9060795.
 213. Mentis A, Lehours P, Mégraud F. Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2015; 20 (1):1-7. doi: 10.1111/hel.12250.
 214. Miller AK, Williams SM. *Helicobacter pylori* infection causes both protective and deleterious effects in human health and disease. *Genes and immunity*. 2021;22(4): 218–226. <https://doi.org/10.1038/s41435-021-00146-4>.
 215. Miri AH, Kamankesh M, Llopis-Lorente A [et al.]. The Potential Use of Antibiotics Against *Helicobacter pylori* Infection: Biopharmaceutical Implications. *Front Pharmacol*. 2022;13:917184. doi:10.3389/fphar.2022.917184.

216. McNicholl AG, O'Morain CA, Megraud F, Gisbert JP. Protocol of the European Registry on the management of *Helicobacter pylori* infection (Hp-EuReg) *Helicobacter*. 2019;24:e12630. doi: 10.1111/hel.12630.
217. Minalyan A, Gabrielyan L, Scott D, Jacobs J, Pisegna JR. The Gastric and Intestinal Microbiome: Role of Proton Pump Inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep*. 2017;19(8):42. doi:10.1007/s11894-017-0577-6.
218. Mitchell H, Katelaris P. Epidemiology, clinical impacts and current clinical management of *Helicobacter pylori* infection. *The Medical journal of Australia*. 2016;204(10):376–380. doi:10.5694/mja16.00104.
219. Molaoa SZ. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and the incidence of the associated malignant and peptic ulcer disease (PUD) at Nelson Mandela Academic Hospital: a retrospective analysis, *Journal of Drug Assessment*. 2021;10:1, 57-61.doi: 10.1080/21556660.2020.1854560.
220. Mookherjee N, Anderson MA, Haagsman HP, Davidson DJ. Antimicrobial host defence peptides: functions and clinical potential. *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19(5):311-332. doi:10.1038/s41573-019-0058-8.
221. Monroy FP, Brown HE, Sanderson PR [et al.]. *Helicobacter pylori* in Native Americans in Northern Arizona. *Diseases*. 2022;10(2):19. doi:10.3390/diseases10020019.
222. Mwangi J, Hao X, Lai R, Zhang ZY. Antimicrobial peptides: new hope in the war against multidrug resistance. *Zool Res*. 2019;40(6):488-505. doi:10.24272/j.issn.2095-8137.2019.062.
223. Nabavi-Rad A, Sadeghi A, Asadzadeh Aghdai H [et al.]. The double-edged sword of probiotic supplementation on gut microbiota structure in *Helicobacter pylori* management. *Gut microbes*. 2022;14(1):2108655. <https://doi.org/10.1080/19490976.2022.2108655>.
224. Nakamura K, Yokoi Y, Fukaya R [et al.]. Expression and Localization of Paneth Cells and Their α -Defensins in the Small Intestine of Adult Mouse. *Front Immunol*. 2020;11:570296. doi:10.3389/fimmu.2020.570296.

225. Nejati S, Karkhah A, Darvish H [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.
226. Noorbakhsh N, Nikpour S, Salehi M. The efficacy and safety of furazolidone-bismuth quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication with or without probiotic supplementation. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2022;15(2):146-152.
227. Nishi Y, Isomoto H, Mukae H et al. (2005). Concentrations of alpha- and beta-defensins in gastric juice of patients with various gastroduodenal diseases. *World J Gastroenterol.* 11(1):99-103. DOI: 10.3748/wjg.v11.i1.99.
228. Nyssen OP, Bordin D, Tepes B [et al.]. European registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg): patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21 533 patients. *Gut.* 2021;70(1):40. doi:10.1136/gutjnl-2020-321372.
229. Okuda M, Kikuchi S, Mabe K [et al.]. Nationwide survey of *Helicobacter pylori* treatment for children and adolescents in Japan. *Pediatr. Int.* 2017;59:57–61. doi: 10.1111/ped.13038.
230. Osaki T, Zaman C, Yonezawa H [et al.]. Influence of intestinal indigenous microbiota on intrafamilial infection by *Helicobacter pylori* in Japan. *Front. Immunol.* 2018;9:287. doi: 10.3389/fimmu.2018.00287.
231. Park JS, Jun JS, Seo JH, Youn H, Rhee KH. Changing prevalence of *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents. *Clin Exp med.* 2021; 64:21-25.
232. Perez-Rodriguez A, Eraso E, Quindós G, Mateo E. Antimicrobial Peptides with Anti-Candida Activity. *International journal of molecular sciences.* 2022;23(16), 9264. doi:10.3390/ijms23169264.
233. Pero R, Coretti L, Nigro E [et al.]. β -Defensins in the Fight Against *Helicobacter Pylori* Molecules. 2017;22 (3):424.

234. Pop R, Tăbăran AF, Ungur AP, Negoescu A, Cătoi C. Helicobacter Pylori-Induced Gastric Infections: From Pathogenesis to Novel Therapeutic Approaches Using Silver Nanoparticles. *Pharmaceutics*. 2022;14(7):1463. doi:10.3390/pharmaceutics14071463
235. Popovici EL, Cojocariu C, Huiban L, Girleanu I. Eradication Of Helicobacter Pylori. The Response To Triple Standard Therapy In A Center Of North-Eastern Romania. *Farmacia*. 2021;69:756–762. doi: 10.31925/farmacia.2021.4.17
236. Prasad SV, Fiedoruk K, Daniluk T, Piktel E, Bucki R. Expression and Function of Host Defense Peptides at Inflammation Sites. *Int J Mol Sci*. 2022;22(1):104. doi: 10.3390/ijms21010104.
237. Quintana-Hayashi MP, Rocha R, Padra M [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.
238. Ramanathan B, Davis EG, Ross, CR, Blecha F. Cathelicidins: microbicidal activity, mechanisms of action, and roles in innate immunity. *Microbes and infection*. 2002; 4(3), 361–372. doi:10.1016/s1286-4579(02)01549-6.
239. Rode AKO, Kongsbak M, Hansen MM [et al.]. Vitamin D Counteracts Mycobacterium tuberculosis-Induced Cathelicidin Downregulation in Dendritic Cells and Allows Th1 Differentiation and IFN γ Secretion. *Front Immunol*. 2017;8:656. doi:10.3389/fimmu.2017.00656.
240. Rosu OM, Gimiga N, Stefanescu G [et al.]. Helicobacter pylori Infection in a Pediatric Population from Romania: Risk Factors, Clinical and Endoscopic Features and Treatment Compliance. *J Clin Med*. 2022;11(9):2432. doi:10.3390/jcm11092432.
241. 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.
242. Saif N, Jensen N, Farrar E, Blackstone S, Hauck FR. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection among resettled refugees presenting to a family medicine clinic in the United States. *Helicobacter*. 2022;27(3):e12894. doi:10.1111/hel.12894.
 243. 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.
 244. Sharndama HC, Mba IE. *Helicobacter pylori*: an up-to-date overview on the virulence and pathogenesis mechanisms. *Braz J Microbiol*. 2022;53(1):33-50. doi:10.1007/s42770-021-00675-0.
 245. Skrebinska S, Megraud F, Daugule I [et al.]. Who Could Be Blamed in the Case of Discrepant Histology and Serology Results for *Helicobacter pylori* Detection? *Diagnostics*. 2022;12:133. doi: 10.3390/diagnostics12010133.
 246. Sharif Z, Mubashir M, Naqvi M, Atique H, Mahmood S, Ullah M. Randomized Clinical Trial on the Efficacy of Triple Therapy Versus Sequential Therapy in *Helicobacter pylori* Eradication. *Cureus*. 2022;14(5):e24897. doi:10.7759/cureus.24897.
 247. Scheenstra MR, van Harten RM, Veldhuizen EJA, Haagsman HP, Coorens M. Cathelicidins Modulate TLR-Activation and Inflammation. *Front Immunol*. 2020;11:1137. doi:10.3389/fimmu.2020.01137.
 248. Shimizu Y, Nakamura K, Kikuchi M [et al.]. Lower human defensin 5 in elderly people compared to middle-aged is associated with differences in

- the intestinal microbiota composition: the DOSANCO Health Study. *Geroscience*. 2022;44(2):997-1009. doi:10.1007/s11357-021-00398-y.
249. Sitkin S, Lazebnik L, Avalueva E, Kononova S, Vakhitov T. Gastrointestinal microbiome and *Helicobacter pylori*: Eradicate, leave it as it is, or take a personalized benefit-risk approach?. *World J Gastroenterol*. 2022;28(7):766-774. doi:10.3748/wjg.v28.i7.766.
 250. Sharndama HC, Mba IE. *Helicobacter pylori*: an up-to-date overview on the virulence and pathogenesis mechanisms. *Braz J Microbiol*. 2022;53(1):33-50. doi:10.1007/s42770-021-00675-0.
 251. 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.
 252. Sitkin S, Lazebnik L, Avalueva E, Kononova S, Vakhitov T. Gastrointestinal microbiome and *Helicobacter pylori*: Eradicate, leave it as it is, or take a personalized benefit-risk approach?. *World J Gastroenterol*. 2022;28(7):766-774. doi:10.3748/wjg.v28.i7.766.
 253. Sorokman TV, Sokolnyk SV, Moldovan PM, Chernei NYa, Ostapchuk VG. Improvement of eradication therapy in children with duodenal ulcer associated with *Helicobacter pylori*. *Wiadomości Lekarskie*. 2022; LXXV, 1 (2): 215-222. doi:10.36740/WLek202201212.
 254. Soylu OB, Ozturk Y, Ozer E. (2008). Alpha-defensin expression in the gastric tissue of children with *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis: an immunohistochemical study. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 46(4):474-477. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31815a9923.
 255. Sverdén E, Agréus L, Dunn J, Lagergren J. Peptic ulcer disease. *BMJ (Clinical research ed)*. 2019;367:l5495.

256. Takakuwa A, Nakamura K, Kikuchi M [et al.]. Butyric Acid and Leucine Induce α -Defensin Secretion from Small Intestinal Paneth Cells. *Nutrients*. 2019;11(11):2817. doi:10.3390/nu11112817.
257. Toyoshima O, Nishizawa T, Sakitani K. Helicobacter pylori eradication improved the Kyoto classification score on endoscopy. *JGH open : an open access journal of gastroenterology and hepatology*. 2020;4(5), 909–914. doi:10.1002/jgh3.12360.
258. van Harten RM, van Woudenberg E, van Dijk A, Haagsman HP. Cathelicidins: Immunomodulatory Antimicrobials. *Vaccines (Basel)*. 2018;6(3):63. doi:10.3390/vaccines6030063.
259. Varela-Trinidad GU, Domínguez-Díaz C, Solórzano-Castanedo K, Íñiguez-Gutiérrez L, Hernández-Flores TDJ, Fafutis-Morris M. Probiotics: Protecting Our Health from the Gut. *Microorganisms*. 2022;10(7):1428. doi:10.3390/microorganisms10071428.
260. Vaillant L, Oster P, McMillan B, Orozco Fernandez E, Velin D. GM-CSF is key in the efficacy of vaccine-induced reduction of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*. 2022;27(2):e12875. doi:10.1111/hel.12875.
261. Varela-Trinidad GU, Domínguez-Díaz C, Solórzano-Castanedo K, Íñiguez-Gutiérrez L, Hernández-Flores TDJ, Fafutis-Morris M. Probiotics: Protecting Our Health from the Gut. *Microorganisms*. 2022;10(7):1428. doi:10.3390/microorganisms10071428.
262. Vital JS, Tanoeiro L, Lopes-Oliveira R, Vale FF. Biomarker Characterization and Prediction of Virulence and Antibiotic Resistance from Helicobacter pylori Next Generation Sequencing Data. *Biomolecules*. 2022;12(5):691. doi:10.3390/biom12050691.
263. Vrebalov Cindro P, Bukić J, Leskur D [et al.]. Helicobacter pylori Infection in Croatian Population: Knowledge, Attitudes and Factors Influencing Incidence and Recovery. *Healthcare (Basel)*. 2022;10(5):833. doi:10.3390/healthcare10050833.

264. Yan X, Kuang H, Zhu Z [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.
265. Yadav MK, Kumari I, Singh B, Sharma KK, Tiwari SK. Probiotics, prebiotics and synbiotics: Safe options for next-generation therapeutics. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2022;106(2):505-521. doi:10.1007/s00253-021-11646-8.
266. Yang L, Zhang J, Xu J [et al.]. *Helicobacter pylori* infection aggravates dysbiosis of gut microbiome in children with gastritis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;9:375. doi:10.3389/fcimb.2019.00375.
267. Yildirim O, Yildirim T, Seckin Y [et al.]. The influence of vitamin D deficiency on eradication rates of *Helicobacter pylori*. *Adv Clin Exp Med* 2017;26(9):1377-1.
268. Yoo JY, Groer M, Dutra SVO, Sarkar A, McSkimming DI. Gut microbiota and immune system interactions. *Microorganisms.* 2020;8(10):1587. doi:10.3390/microorganisms8101587.
269. Yoshii S, Mabe K, Watano K. Validity of endoscopic features for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection status based on the Kyoto classification of gastritis. *Digestive endoscopy : official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society.* 2020;32(1), 74–83. doi:10.1111/den.13486.
270. Yuan C, Adeloye D, Luk TT [et al.]. Global Health Epidemiology Research Group. The global prevalence of and factors associated with *Helicobacter pylori* infection in children: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Child & adolescent health.* 2022; 6(3):185–194. doi:10.1016/S2352-4642(21)00400-4.
271. Wang J, Dou X, Song J [et al.]. Antimicrobial peptides: Promising alternatives in the post feeding antibiotic era. *Med Res Rev.* 2019;39(3):831-859. doi:10.1002/med.21542.

272. Wang D, Li Y, Zhong H [et al.]. Alterations in the human gut microbiome associated with *Helicobacter pylori* infection. *FEBS Open Bio*. 2019;9(9):1552–1560. doi:10.1002/2211-5463.12694.
273. Wang G, Narayana JL, Mishra B [et al.]. Design of Antimicrobial Peptides: Progress Made with Human Cathelicidin LL-37. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1117:215-240. doi:10.1007/978-981-13-3588-4_12.
274. Wanibuchi K, Hosoda K, Ihara M [et al.]. Indene compounds synthetically derived from vitamin D have selective antibacterial action on *Helicobacter pylori*. *Lipids*. 2018;53(4):393-1.
275. Wędrychowicz A, Tomasik P, Kowalska-Duplaga K, Pieczarkowski S, Fyderek, K. Plasma elafin, cathelicidin, and α -defensins are increased in paediatric inflammatory Crohn's disease and reflect disease location. *Archives of medical science. AMS*. 2021; 17(4):1114–1117. <https://doi.org/10.5114/aoms/138349>.
276. White B, Winte M, DeSipio J, Phadtare S. Clinical Factors Implicated in Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori* Patients. *Microorganisms*. 2022;10(2):322. doi:10.3390/microorganisms10020322.
277. Wu Q, Patočka J, Kuča K. Insect Antimicrobial Peptides, a Mini Review. *Toxins (Basel)*. 2018;10(11):461. doi:10.3390/toxins10110461.
278. Xie X, Ren K, Zhou Z [et al.]. The global, regional and national burden of peptic ulcer disease from 1990 to 2019: a population-based study. *BMC Gastroenterol*. 2022;22:58 <https://doi.org/10.1186/s12876-022-02130-2>.
279. Xu C, Wu Y, Xu S. Association between *Helicobacter pylori* infection and growth outcomes in children: A meta-analysis. *Helicobacter*. 2022; 27:e12861.
280. Zamani M, Ebrahimtabar F, Zamani V et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(7):868-876. doi: 10.1111/apt.14561.

281. Zhang QY, Yan ZB, Meng YM [et al.]. Antimicrobial peptides: mechanism of action, activity and clinical potential. *Mil Med Res.* 2021;8(1):48. doi:10.1186/s40779-021-00343-2.
282. Zhang L and Gai Z. *Helicobacter pylori* Infection Aggravates Dysbiosis of Gut Microbiome in Children With Gastritis. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2019;9:375. doi: 10.3389/fcimb.2019.00375.
283. Zhao S, Wa D, Zhong Y, Xu X. 1α , 25-Dihydroxyvitamin D₃ protects gastric mucosa epithelial cells against *Helicobacter pylori*-infected apoptosis through a vitamin D receptor-dependent c-Raf/MEK/ERK pathway. *Pharmaceutical biology.* 2022;60(1):801–809. <https://doi.org/10.1080/13880209.2022.205855>.

Додаток А

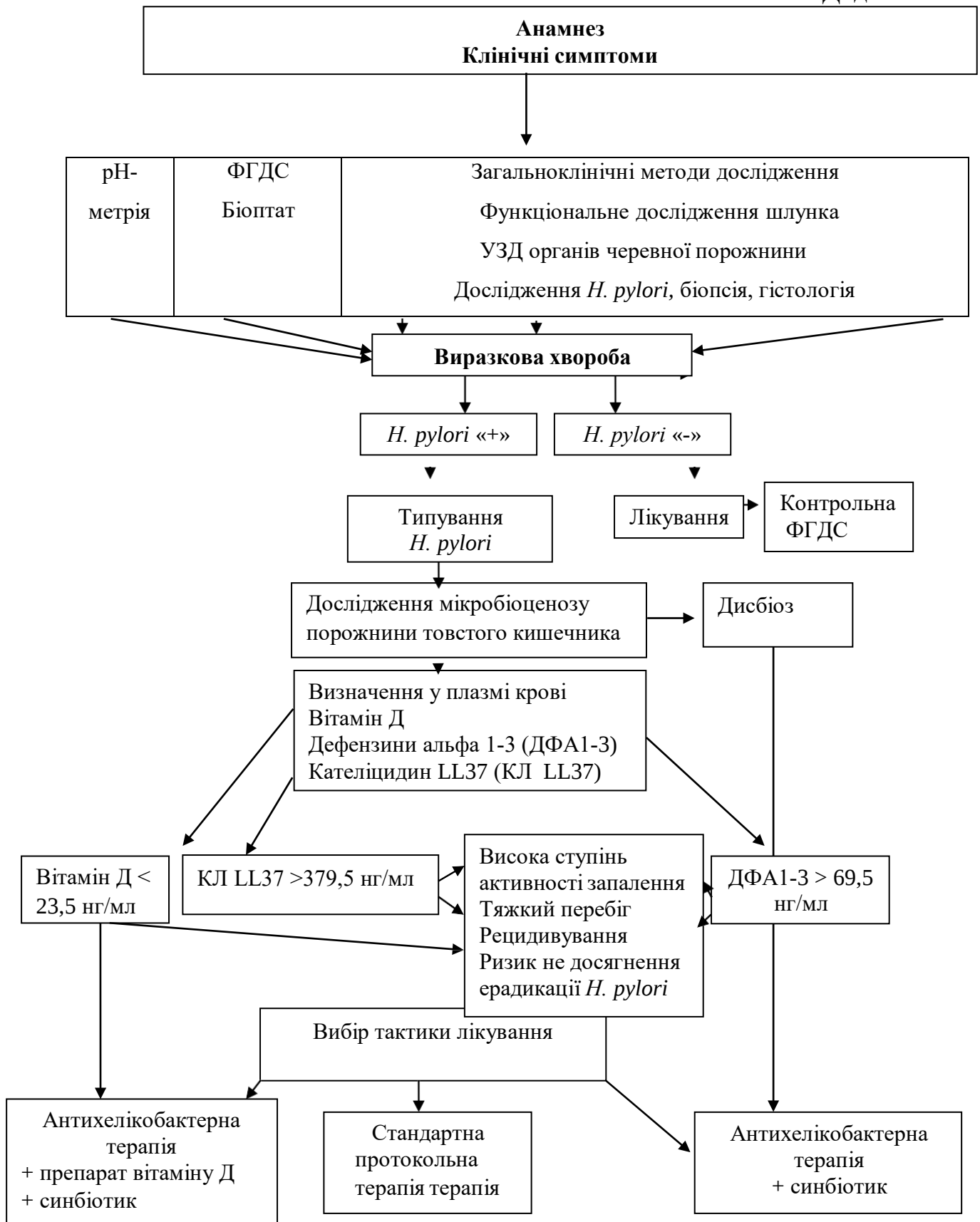


Рис. Диференційований прогностично-лікувальний алгоритм виразки дванадцятипалої кишки в дітей.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
головний лікар



01.12. 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: «Оцінка рівня вітаміну Д в крові дітей із пептичною виразкою».
2. Ким запропонована: аспірантом кафедри педіатрії та медичної генетики ВДНЗУ «БДМУ» Молдован П.М., професором кафедри Сорокман Т.В., м. Чернівці.
3. Джерело інформації: Сорокман Т.В., Попелюк Н.О., Остапчук В.Г. Інфекція *Helicobacter pylori* та вітамін D. АІ, 2020, №3 (8):4-8.

4. Де впроваджено: КНП „Тернопільська обласна дитяча лікарня” ГОР

1. Строки впровадження: 2020 рр.
2. Загальна кількість спостережень: 45 дітей.
3. Результати й ефективність застосування методу:

Показники	За даними	
	розробників на 20%	організації, що впровадила на 25%
Підвищення ефективності діагностики		

4. Зауваження та пропозиції: рекомендувати до подальшого впровадження у відповідні медичні заклади України.

Відповідальний за впровадження: Лавинський Т.А.

«01» 12 2020 р.



ЗАТВЕРДЖУЮ»

Для документів

05498737

№ 01

12

2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: «Оцінка рівня вітаміну Д в крові дітей із пептичною виразкою».
2. Ким запропонована: аспірантом кафедри педіатрії та медичної генетики ВДНЗУ «БДМУ» Молдован П.М., професором кафедри Сорокман Т.В., м. Чернівці.
3. Джерело інформації: Сорокман Т.В., Попелюк Н.О., Остапчук В.Г. Інфекція *Helicobacter pylori* та вітамін D. АІ, 2020, №3 (8):4-8.
4. Де впроваджено: Запорізька обласна державна лікарня
1. Строки впровадження: 2020 рр.
2. Загальна кількість спостережень: 45 дітей.
3. Результати й ефективність застосування методу:

Показники	За даними	
	розробників	організації, що впровадила
Підвищення ефективності діагностики	на 20%	на 25%

4. Зауваження та пропозиції: рекомендувати до подальшого впровадження у відповідні медичні заклади України.

Відповідальний за впровадження:

«01» 12 2020 р.



ВІСНОВУЮ
головний лікар

«23» 11 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: «Оцінка рівня вітаміну Д в крові дітей із пептичною виразкою».
2. Ким запропонована: аспірантом кафедри педіатрії та медичної генетики ВДНЗУ «БДМУ» Молдован П.М., професором кафедри Сорокман Т.В., м. Чернівці.
3. Джерело інформації: Сорокман Т.В., Попелюк Н.О., Остапчук В.Г. Інфекція *Helicobacter* рулогі та вітамін D. АІ, 2020, №3 (8):4-8.
4. Де впроваджено: Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня "ВОР"
1. Строки впровадження: 2020 рр.
2. Загальна кількість спостережень: 45 дітей.
3. Результати й ефективність застосування методу:

Показники	За даними	
	розробників	організації, що впровадила
Підвищення ефективності діагностики	на 20%	на 25%

4. Зауваження та пропозиції: рекомендувати до подальшого впровадження у відповідні медичні заклади України.

Відповідальний за впровадження:

«23» 11 2020 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
головний лікар



« 20 12 » 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: «Оцінка рівня вітаміну Д в крові дітей із пептичною виразкою».
2. Ким запропонована: аспірантом кафедри педіатрії та медичної генетики ВДНЗУ «БДМУ» Молдован П.М., професором кафедри Сорокман Т.В., м. Чернівці.
3. Джерело інформації: Сорокман Т.В., Попелюк Н.О., Остапчук В.Г. Інфекція *Helicobacter pylori* та вітамін D. AI, 2020, №3 (8):4-8.
4. Де впроваджено: Комунальне некомерційне підприємство дитяча клінічна лікарня Святої Зінаїди Сумської міської ради
 1. Строки впровадження: 2020 рр.
 2. Загальна кількість спостережень: 45 дітей.
 3. Результати й ефективність застосування методу:

Показники	За даними	
	розробників	організації, що впровадила
Підвищення ефективності діагностики	на 20%	на 25%

4. Зауваження та пропозиції: рекомендувати до подальшого впровадження у відповідні медичні заклади України.

Відповідальний за впровадження:

« 20 12 » 2020 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

головний лікар



2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: «Оцінка рівня вітаміну Д в крові дітей із пептичною виразкою».
2. Ким запропонована: аспірантом кафедри педіатрії та медичної генетики ВДНЗУ «БДМУ» Молдован П.М., професором кафедри Сорокман Т.В., м. Чернівці.
3. Джерело інформації: Сорокман Т.В., Попелюк Н.О., Остапчук В.Г. Інфекція *Helicobacter pylori* та вітамін D. АІ, 2020, №3 (8):4-8.
4. Де впроваджено: КНП "Чернівецька лікарня дітей м. Чернівці" БО
 1. Строки впровадження: 2020 рр.
 2. Загальна кількість спостережень: 45 дітей.
 3. Результати й ефективність застосування методу:

Показники	За даними	
	розробників	організації, що впровадила
Підвищення ефективності діагностики	на 20%	на 25%

4. Зауваження та пропозиції: рекомендувати до подальшого впровадження у відповідні медичні заклади України.

Відповідальний за впровадження:
Аспірант кафедри Молдован П.М.

«5» хт 2020 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: «Спосіб лікування виразкової хвороби дванадцятипалої кишки в дітей у післярадикаційному періоді».
2. Ким запропонована: аспірантом Молдован П.М., 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: ОКНТ «Чернівецька обласна клінічна лікарня»
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:

Аспірант Молдован П.М.

09.09. 2020 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



09.09.2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: «Оцінка рівня вітаміну Д в крові дітей із пептичною виразкою».
2. Ким запропонована: аспірантом кафедри педіатрії та медичної генетики ВДНЗУ «БДМУ» Молдован П.М., професором кафедри Сорокман Т.В., м. Чернівці.
3. Джерело інформації: Сорокман Т.В., Попелюк Н.О., Остапчук В.Г. Інфекція *Helicobacter pylori* та вітамін D. АІ, 2020, №3 (8):4-8.
4. Де впроваджено: ОКНТ Чернівецька обласна клінічна лікарня»
5. Строки впровадження: 2020 рр.
6. Загальна кількість спостережень: 45 дітей.
7. Результати й ефективність застосування методу:

Показники	За даними	
	розробників	організації, що впровадила
Підвищення ефективності діагностики	на 20%	на 25%

І. Зауваження та пропозиції: рекомендувати до подальшого впровадження у відповідні медичні заклади України.

Відповідальний за впровадження:

Молдован П.М. *Молдован* *СЗ* *П.*

09.09. 2020 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: «Спосіб лікування виразкової хвороби дванадцятипалої кишки в дітей у післярадикаційному періоді».
2. Ким запропонована: аспірантом Молдован П.М., Сорокман Т.В., м. Чернівці, кафедра педіатрії та медичної генетики, ВДНЗУ «БДМУ».
3. Джерело інформації: Патент на корисну модель № 128207 А61К 31/00 А61Р 1/04 (2006.01) 10.09.2018, Бюл. № 17. Патентовласник БДМУ.
4. Де впроваджено: КНП Миса дитяча клінічна лікарня ЗОР
5. Строки впровадження: 2020 р.
6. Загальна кількість спостережень: 28 дітей.
7. Результати й ефективність застосування методу:

Показники	За даними	
	розробників	організації, що впровадила
Підвищення ефективності діагностики	зменшився на 20%	зменшився на 24%

1. Зауваження та пропозиції: рекомендувати до подальшого впровадження у відповідні медичні заклади України.

Відповідальний за впровадження:

Аспірант Молдован П.М. *Молдован*

«25» хт 2020 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Заступник директора з
медичної частини КНП СМР
«Дитяча клінічна лікарня
Святої Зінаїди»

Н.М. Спічакова

22.11.2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: Improvement of eradication therapy in children with duodenal ulcer associated with *Helicobacter pylori*.

2. Ким запропонована: аспірантом кафедри педіатрії та медичної генетики БДМУ Молдован П.М., професором кафедри Сорокман Т.В, м.Чернівці.

3. Джерело інформації: Sorokman TV, Sokolnyk SV, Moldovan PM, Chernei NYa, Ostapchuk VG. Improvement of eradication therapy in children with duodenal ulcer associated with *Helicobacter pylori*. Wiadomości Lekarskie. 2022: LXXV, 1 (2): 215-222. doi:10.36740/WLek202201212. <https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/archive/2022/01/WLek202201212.pdf>.

4. Де впроваджено: періодичне вивчення КНП «Дитяча клінічна лікарня Святої Зінаїди» СМР

5. Строки впровадження: 1.02.2022 р. по 22.11.2022р.

6. Загальна кількість спостережень: 45 дітей.

7. Результати й ефективність застосування методу:

Показники	За даними	
	розробників	організації, що впровадила
Підвищення ефективності лікування	на 20%	на 26,7%

1. Зауваження та пропозиції: рекомендувати до подальшого впровадження у відповідні медичні заклади України.

Відповідальний за впровадження:


підпис

Лазебник О.А.

22.11.2022р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор

С.В. Леонов

2022р.



**Акт
про впровадження у навчальний процес
матеріалів наукових досліджень**

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Ефективність модифікованої схеми лікування Н.рyлогі-асоційованої виразки дванадцятипалої кишки в дітей.
- 2. Ким запропоновано, адреса, виконавець:** Буковинський державний медичний університет, Театральна пл., 2, Чернівці, Україна. Автор: Молдован П.М.
- 3. Джерело інформації:** Сорокман Т.В., Молдован П.М. Ефективність модифікованої схеми лікування Н.рyлогі-асоційованої виразки дванадцятипалої кишки в дітей. Здоров'я дитини. 2022; 17(5):230-235. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0551.17.5.2022.1522>.
- 4. Ким і коли впроваджено:** Сумський державний університет, медичний інститут, кафедра педіатрії. 40000, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, Україна.
- 5. Термін впровадження:** з 19.09.2022 р. по 22.11.2022 р.
- 6. Основні напрямки використання результатів дослідження у навчальному процесі:** а) під час читання лекцій та проведення практичних занять з дисципліни «Педіатрія» зі студентами медичних факультетів; б) під час читання лекцій та проведення практичних занять з інтернами і лікарями-слухачами спеціальності «Педіатрія».
- 7. Ефективність впровадження:** підвищення рівня знань студентів, лікарів-інтернів та лікарів-слухачів при вивченні питання терапії виразкової хвороби в дітей.
- 8. Зауваження, пропозиції:** відсутні.

Відповідальний за впровадження

підпис

Сміян О.І.



Ігор ГЕРУШ
« » 2022р.

**Акт
про впровадження у навчальний процес
матеріалів наукових досліджень**

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Ефективність модифікованої схеми лікування *H. pylori*-асоційованої виразки дванадцятипалої кишки в дітей.
- 2. Ким запропоновано, адреса, виконавець:** Буковинський державний медичний університет, Театральна пл., 2, Чернівці, Україна. Автор: Молдован П.М.
- 3. Джерело інформації:** Сорокман ТВ, Молдован ПМ. Ефективність модифікованої схеми лікування *H. pylori*-асоційованої виразки дванадцятипалої кишки в дітей. Здоров'я дитини. 2022; 17(5):230-235. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0551.17.5.2022.1522>.
- 4. Ким і коли впроваджено:** кафедра педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету
- 5. Термін впровадження:** з 19.09.2022р.
- 6. Основні напрямки використання результатів дослідження у навчальному процесі:** а) під час читання лекцій та проведення практичних занять з дисципліни «Педіатрія» зі студентами медичних факультетів; б) під час читання лекцій та проведення практичних занять з інтернами і лікарями-слухачами спеціальності «Педіатрія».
 - 1. Ефективність впровадження:** підвищення рівня знань студентів, лікарів-інтернів та лікарів-слухачів при вивченні питання терапії виразкової хвороби у дітей.
 - 2. Зауваження, пропозиції:** відсутні.

Відповідальний за впровадження

Сніжана СОКОЛЬНИК



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи

Ігор ГЕРУШ

«_____» 2022р.

Акт
про впровадження у навчальний процес
матеріалів наукових досліджень

1. Найменування пропозиції: Improvement of eradication therapy in children with duodenal ulcer associated with *Helicobacter pylori*.

2. Ким запропонована: аспірантом кафедри педіатрії та медичної генетики БДМУ Молдован П.М., професором кафедри Сорокман Т.В, м.Чернівці.

3. Джерело інформації: Sorokman TV, Sokolnyk SV, Moldovan PM, Chernei NYa, Ostapchuk VG. Improvement of eradication therapy in children with duodenal ulcer associated with *Helicobacter pylori*. Wiadomości Lekarskie. 2022: LXXV, 1 (2): 215-222. doi:10.36740/WLek202201212. <https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/archive/2022/01/WLek202201212.pdf>.

4. Ким і коли впроваджено: кафедра педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету

5. Термін впровадження: з 7.02.2022р. по 22.11.2022р.

6. Основні напрямки використання результатів дослідження у навчальному процесі: а) під час читання лекцій та проведення практичних занять з дисципліни «Педіатрія» зі студентами медичних факультетів; б) під час читання лекцій та проведення практичних занять з інтернами і лікарями-слухачами спеціальності «Педіатрія».

7. Ефективність впровадження: підвищення рівня знань студентів, лікарів-інтернів та лікарів-слухачів при вивченні питання терапії виразкової хвороби удітей.

8. Зауваження, пропозиції: відсутні.

Відповідальний за впровадження

Сніжана СОКОЛЬНИК