МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. М. І. ПИРОГОВА

На правах рукопису

БУГЛОВА НАТАЛЯ ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК 616.329-053:616.34-002.446:616-003.9

СТАН РЕПАРАТИВНОЇ ФУНКЦІЇ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ТРАВНОГО ТРАКТУ ПРИ ВИРАЗЦІ ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ У ДІТЕЙ

Дисертація
на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук
14.01.10 – педіатрія

Науковий керівник:
доктор медичних наук
Дудник Вероніка Михайлівна

Вінниця – 2017

ЗМІСТ

Стор.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ…….…….…….……...4

ВСТУП……..…….…….5

РОЗДІЛ 1 Етіологія, провідні патогенетичні механізми розвитку виразки дванадцятипалої кишки у дітей. Сучасні проблеми лікування. Огляд літератури ……..……..12

РОЗДІЛ 2 Дизайн, матеріал та методи дослідження…….……...33

2.1 Клінічна та параклінічна характеристика обстежених хворих……...35

2.2 Методи дослідження……...…….....53

РОЗДІЛ 3 Вміст у сироватці крові дітей, хворих на виразку дванадцятипалої кишки, EGF та його взаємозв’язок з важкістю перебігу захворювання…….……..……60

3.1. Оцінка вмісту в сироватці крові дітей, хворих на виразку дванадцятипалої кишки, EGF ……..……61

3.2. Аналіз взаємозв’язку рівня EGF в сироватці крові з виразністю запального і проліферативного процесів у слизовій оболонці дванадцятипалої кишки……..…..……71

РОЗДІЛ 4 Порівняльний аналіз показників активності запального процесу та рівня тол-подібних рецепторів 4 в сироватці крові дітей, хворих на виразку дванадцятипалої кишки, в залежності від наявності H.pylori інфекції……..…….……..86

РОЗДІЛ 5 Результати комплексного диференційованого лікування виразки дванадцятипалої кишки у дітей з урахуванням включення лікарських засобів репаративної дії …….....104

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ……..…..…..115

ВИСНОВКИ……..…….…….....129

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ…..…….…….....131
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ.……...…….....132

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

PAMP	– патоген-асоційовані молекулярні структури
ВВТТ	– верхні відділи травного тракту
ВДПК	– виразка дванадцятипалої кишки
ВПСО	– власна пластинка слизової оболонки
ІФА	– імуноферментний аналіз
СОДПК	– слизова оболонка дванадцятипалої кишки
УЗД	– ультразвукова сонографія органів черевної порожнини
CI	– довірчий інтервал
EGF	– епідермальний фактор росту
H. pylori	– Helicobacter pylori
TLR 4	– тол-подібні рецептори 4
ІПП	– інгібітори протонової помпи
ГДЗ	– гастродуоденальна зона
ФРБТ	– функціональні розлади біліарного тракт
H. pylori (+)	– Helicobacter pylori асоційований

ВСТУП

Актуальність теми. Захворювання верхніх відділів травного тракту займають значну частину патології дитячого віку (гастрити, гастродуоденіти, езофагіти, виразка), поширеність яких за останні 20 років зросла з 95,5 до 159,5 на 1000 дитячого населення з відчутним помолодшенням патології. В структурі гастроентерологічної патології важливе місце займає виразка дванадцятипалої кишки, що являє собою актуальну проблему сучасної медицини в усьому світі. [11, 16].

Встановлення ролі H.pylori в механізмах розвитку цілого ряду захворювань верхніх відділів травного тракту змінило погляд на проблему даної патології, тому ерадикація H.pylori розглядається сьогодні як невід'ємна частина протоколу лікування пацієнтів з H. pylori(+) патологією.

Велике значення в останній час набуває визначення регуляції функції вродженого імунітету, що в тому числі, здійснюється групою тол-подібних рецепторів, функціями яких є швидке розпізнавання та елімінація бактерій, вірусів. Так, завдяки здатності експресувати (тол-подібні рецептори), епітеліальні клітини можуть виявляти типові патоген-асоційовані молекулярні паттерни (PAMP) мікробного або іншого походження, невластиві тканинам людини[82, 101].

Важливу роль у розвитку інфекційно-запального процесу, викликаного H.pylori, відіграють тол-подібні рецептори 4, що володіють реактивністю до ліпополісахаридів грамнегативних бактерій[1]. Розпізнавання (PAMP) за допомогою тол-подібних рецепторів 4 активує каскад внутрішньоклітинних реакцій, що може проявлятися у вигляді посилення секреції цитокінів, пептидних медіаторів, дифенсинів, інгібіторів прозапальних агентів, молекул міжклітинних взаємодій, цитокінових та інших рецепторів.

В даний час увага багатьох дослідників прикута до вивчення особливостей регенерації слизової оболонки дванадцятипалої кишки при

виразці дванадцятипалої кишки, як одного з найважливіших захисних факторів при даній патології. Значна увага приділяється визначенню впливу H.pylori на процеси регенерації при пошкодженні слизової оболонки дванадцятипалої кишки (СОДПК), яка здійснюється за допомогою ряду речовин ендогенного походження, таких як епідермальний фактор росту (EGF) [20, 163]. EGF індукує проліферацію клітин, приймає участь в регуляції їх диференціювання, тим самим модулюючи органогенез, сприяє утворенню судин[48,108].

У доступній літературі ми не зустріли дані про тол-подібні рецептори 4 в сироватці крові та такі ендогенні регулятори, як EGF при виразці дванадцятипалої кишки у дітей, характер їх взаємозв'язку, динаміку цих показників, в залежності від стадії та перебігу захворювання, що є невивченим і в дорослих. Відсутні відомості про застосування у пацієнтів різного віку при виразці дванадцятипалої кишки лікарських засобів, здатних впливати на дані ланки патогенезу захворювання. Визначення ролі змін факторів при виразці дванадцятипалої кишки у дітей, характеру їх взаємозв'язку між собою і з особливостями запально-деструктивних змін СОДПК дозволять отримати нові дані про механізми розвитку захворювання, а також удосконалювати терапевтичну тактику з позиції медикаментозного впливу на регенераторний потенціал, покращуючи тим самим результати лікування. Все вищевикладене визначає актуальність роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами та темами. Дисертаційна робота виконана на базі кафедри педіатрії №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова МОЗ України, відділення педіатрії № 2 Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні й була фрагментом НДР «Покращення якості медичної допомоги дітям з мультифакторними хворобами на основі поглибленого вивчення клініко-діагностичних особливостей їх перебігу» (№ державної реєстрації 0114U001493).

Мета роботи: оцінити стан репаративної функції слизової оболонки травного тракту та підвищити ефективність диференційованої фармакологічної корекції при виразці дванадцятипалої кишки у дітей шляхом визначення взаємозв'язку між вмістом EGF в сироватці крові з виразністю запального і проліферативного процесів.

Поставлена мета реалізована шляхом вирішення наступних задач:

1. Встановити клініко-патогенетичні особливості виразки дванадцятипалої кишки у дітей, в залежності від періоду та наявності H.pylori інфекції.
2. Визначити вміст EGF в сироватці крові дітей, хворих на виразку дванадцятипалої кишки та його взаємозв'язок з важкістю перебігу захворювання.
3. Оцінити взаємозв'язок рівня EGF в сироватці крові з виразністю запального і проліферативного процесів в слизовій оболонці дванадцятипалої кишки.
4. Провести порівняльний аналіз показників активності запального процесу та рівня тол-подібних рецепторів 4 в сироватці крові дітей, хворих на ВДПК, в залежності від наявності H.pylori інфекції.
5. Оцінити результати комплексного диференційованого лікування ВДПК у дітей з урахуванням включення лікарського засобу репаративної дії.

Об'єкт дослідження - стан репаративної функції слизової оболонки травного тракту при ВДПК у дітей з урахуванням вмісту EGF та рівнєм тол-подібних рецепторів 4.

Предмет дослідження:

1**.** Рівень тол-подібних рецепторів 4 сироватки крові.

2. Рівень EGF сироватки крові.

3. Морфологічне дослідження кількісного складу клітин біоптатів слизової оболонки дванадцятипалої кишки.

4. Способи підвищення ефективності лікування.

Методи дослідження: клінічний (оцінка стану здоров'я, підтвердження діагнозу ВДПК), інструментальний (верифікація виразки, визначення кислотоутворюючої функції шлунка, діагностика H. pylori).

За допомогою відеосистеми "VIDEO SYSTEM OTV-SC, OLYMPUS GIF-XPE" проведена відеоезофагогастродуоденоскопія з прицільною біопсією слизової оболонки периульцеральної зони ВДПК, морфологічне дослідження – гістологічні препарати слизової дванадцятипалої кишки, забарвлення гематоксилін-еозином. Для діагностики інфекції H.pylori застосовували швидкий уреазний тест (URE-HPtest). Для визначення кислотності шлункового соку – добова інтрагастральна pH-метрія (ацидогастрограф 24h).

Вміст тол-подібних рецепторів 4 в сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором "Human TLR4 ELISA Kit" (NeoBiolab, США) згідно з інструкцією фірми-виробника, вміст епідермального фактору росту (EGF) в сироватці крові також визначали імуноферментним методом (ELISA). Отримані результати статистично оброблені стандартними методами біометрії.

Наукова новизна отриманих результатів. Доповнено дані щодо клініко-патогенетичних особливостей ВДПК у дітей, в залежності від періоду та наявності H.pylori інфекції.

Вперше в педіатричній практиці з метою вивчення впливу на перебіг захворювання використано визначення вмісту в сироватці крові EGF у дітей, хворих на ВДПК;

проведено порівняльний аналіз між показниками активності запального

процесу та рівнем тол-подібних рецепторів 4 в сироватці крові хворих на ВДПК, в залежності від H.pylori інфекції;

отримано переконливі дані щодо оцінки взаємозв'язку рівня EGF в сироватці крові з виразністю запального та проліферативного процесів в слизовій оболонці дванадцятипалої кишки;

на підставі визначення вмісту EGF та рівня тол-подібних рецепторів 4 оцінені результати диференційованого лікування ВДПК у дітей із застосуванням лікарських засобів, що володіють репаративною дією.

Практичне значення отриманих результатів. У результаті проведеного дослідження впроваджено в практичну медицину визначення вмісту в сироватці крові тол-подібних рецепторів 4 та EGF методом ІФА. Розроблені рекомендації щодо застосування препаратів репаративної дії.

Запропонована система лікувальних заходів спрямована на ерадикацію H. pylori у дітей з ВДПК шляхом застосування 7-денної антихелікобактерної фармакотерапії з використанням препаратів, які покращують процеси регенерації в СО ДПК, що призведе до зниження ускладнень і в подальшому - зменшенню інвалідизації хворих (Пат.№111535, Україна, МПК A61K31/00 Спосіб корекції репаративної функції слизової оболонки травного тракту у дітей, хворих на виразку дванадцятипалої кишки /Дудник В. М., Буглова Н.О.; заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова і автори. - № u2011605588, заяв. 23.05.2016; опубл. 10.11.2016, Бюл. №21).

Робота проведена з метою покращення діагностичної та лікувальної допомоги дітям з ВДПК, асоційованої з H. pylori.

Впровадження результатів досліджень у практику.

Наукові розробки та результати дисертації використовуються в навчальному процесі кафедри педіатрії №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова. Впроваджені у практику роботи педіатричного відділення №2 Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні, лікувальних закладів Київської, Львівської та Івано-Франківської областей.

Особистий внесок здобувача. Автор самостійно провів патентно-інформаційний пошук, аналіз вітчизняної та зарубіжної наукової літератури за темою дисертації, визначив напрямок наукового дослідження, сформулював мету і завдання роботи, розробив методологію дослідження, обрав комплекс біохімічних та інструментальних методів обстеження, здійснив набір тематичних хворих та їх об'єктивне обстеження.

Безпосередньо автором виконано клінічні спостереження та лікування хворих на ВДПК, проаналізовано результати клініко-лабораторних, інструментальних досліджень, гістологічних, статистичних звітів та медичної документації, обґрунтовано принципи індивідуального патогенетичного лікування дітей, хворих на ВДПК. Дисертантом особисто проведено обробку отриманих результатів, аналіз та узагальнення, сформульовано всі положення, висновки та практичні рекомендації, підготовлено до друку наукові праці, доповіді.

Апробація результатів дисертації. Основні положення і результати подані та обговорені на наукових засіданнях кафедри педіатрії №2 (Вінниця 2014, 2015, 2016 рр.), XVI Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії», присвяченій пам'яті В.М. Сідельникова (м. Запоріжжя, 2014 р.), X конгресі педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (м. Київ, 6-8 жовтня 2014р.), Міжнародній науково–практичній конференції «Медичні та фармацевтичні науки: аналіз сучасності та прогноз майбутнього» (м. Дніпропетровськ, 12-13 грудня 2014р.), XVII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії», присвяченій пам'яті В.М. Сідельникова (м.Дніпропетровськ, 2015р.), XI конгресі педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (м. Київ, 7-9 жовтня 2015р.), Міжнародній науково–практичній конференції «Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики» (м. Львів, 25-26 грудня 2015р.), Міжнародній науково–практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми педіатричної дієтології» (м. Київ, 20 квітня 2016), Міжнародній науково–практичній конференції «Вітчизняна та світова

медицина в умовах сучасності» (м. Дніпропетровськ, 15-16 січня 2016р.), XIII науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю (м. Вінниця, 7 – 8 квітня, 2016 р.).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 13 наукових робіт, з яких 5 статей, в тому числі 3 статті у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК при МОН України, 2 статті – в іноземних виданнях; 7 наукових праць надруковано у матеріалах науково-практичних конференцій. Отримано 1 патент на корисну модель.

РОЗДІЛ 1
ЕТІОЛОГІЯ, ПРОВІДНІ ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ВИРАЗКИ ДВАНАДЦАТИПАЛОЇ КИШКИ У ДІТЕЙ. СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ЛІКУВАННЯ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.

В структурі захворювань органів травлення значне місце посідає патологія шлунка та дванадцятипалої кишки. Виразка вважається найбільш складним і непередбачуваним за своїми наслідками захворюванням верхніх відділів травного тракту зі схильністю до довготривалого рецидивуючого перебігу, високою вірогідністю розвитку ускладнень та загрожуючих життю станів, що призводить до зниження якості життя хворих та ранньої інвалідизації [11, 16, 28, 41, 63].

За даними закордонних та вітчизняних статистичних досліджень встановлено, що 10% населення земної кулі страждає на виразку [197]. Так, в цілому у дітей виразка дванадцятипалюої кишки (ВДПК) діагностується у 82–87 %, виразка шлунка (ВШ) - у 11–13 %, поєднана локалізація - у 4–6 % дітей. У структурі патології органів травлення на долю виразки припадає 1,7-16 %, серед дитячого населення України - 0,4–4,3 % [30, 84, 97, 170]. Пік захворюваності припадає на 9–11 років у дівчат і на 12–14 років у хлопчиків [27]. Встановлено, що виразка зустрічається в 2 рази частіше у міських жителів, ніж у жителів села [57, 202].

В даний час все частіше виразка зустрічається у дітей молодшого віку (від 3-х років), частота її рецидивування складає від 50-75% [24, 27, 31, 68].

У структурі ускладень виразки переважають кровотечі (80%), стенози (11%), перфорація (8%), пенетрація (1,5%), причому відмічено, що ускладнення при виразці виникають частіше у хлопчиків [115].

Виразка - це складне поліетіологічне захворювання, що перебігає з періодами загострення та ремісії, характеризується складними патофізіологічними механізмами формування та деструктивними процесами в

слизовій оболонці шлунка або дванадцятипалої кишки (СОДПК) [41,63].

Існує багато теорій, що пояснюють виникнення виразки (судинна, гастритична, токсична, пептична, ацидотична, нервово-вегетативна, нервово-рефлекторна та інші), які побудовані на виявленні окремих патогенетичних факторів. Згідно сучасних даних можна виділити основні фактори формування виразки: спадково-конституційні фактори, психогенні чинники (психотравми, стреси, в тому числі сімейні конфлікти), аліментарні фактори, нейроендокринні, інфекційні та імунні фактори [40, 95,207].

Генетична схильність до розвитку виразки реалізується шляхом збільшення шлункової кислотопродукції (генетично детерміноване збільшення кількості парієтальних клітин та гіперактивність секреторного апарату), збільшення рівня пепсиногену (виявлено збільшення сироваткового пепсиногену I, що успадковується по аутосомно-домінантному типу та виявляється у 50% хворих виразкою). Крім того, виявлено дефект слизоутворення в слизовій оболонці шлунка та дванадцятипалої кишки, що проявляється у вигляді дефіциту мукополісахаридів, в тому числі фукоглікопротеїнів, синдрохондроітинсульфатів і глюкозаміногліканів. Виявлено, що ВДПК частіше розвивається у дітей з 0 (1) групою крові системи АВО. Важливим фактором генетичного детермінування виразки є порушення кровопостачання слизової оболонки шлунка (переважно малої кривизни) та цибулини дванадцятипалої кишки.

Вплив стресового чинника встановлено у 65% H.pylori-позитивних та у 78% H.pylori-негативних дітей з виразкою. Психотравмуючі фактори за рахунок підвищення тонусу парасимпатичної нервової системи призводять до шлункової гіперсекреції і формування виразкового дефекту в дванадцятипалій кишці. В свою чергу, довготривалий перебіг ВДПК сприяє формуванню психоемоційних порушень, в тому числі депресії, прогресуванню вегетативних порушень в системі серотоніну, що погіршує перебіг патологічного процесу. Утворенню виразки сприяє як ваготонія (шляхом стимуляції шлункової секреції), так і симпатотонія (порушення

мікроциркуляції в стінці органу) [53,95].

Аліментарні фактори реалізуються шляхом порушення дієти: нерегулярне харчування, вживання смаженої, копченої їжі, використання продуктів зі значним вмістом солі, консервантів, екстрактивних речовин тощо [115].

До нейроендокринних факторів утворення виразки відносять гіпергастринемію, гіперхолецистокінінемію та інші фактори APUD-системи.

Гастрин - це інтестинальний гормон, який продукують G-клітини шлунка під впливом ацетилхоліну (характеризує дію блукаючого нерва), продуктів часткового гідролізу білків іжі, специфічного «гастрин-рилізинг-пептиду» (бомбезину) та розтягнення шлунка. Гастрин має стимулюючий вплив на шлункову секрецію, сприяє гіперплазії фундальних залоз шлунка.

Ацетилхолін також є індуктором підвищення вироблення ECL-клітинами (Entero-chromaffine-likecell) гістаміну, що опосередковує розвиток гіперсекреції та гіперацидності шлункового соку та зниження резистентності слизової оболонки шлунка по відношенню до ацидопептичної агресії [13, 19, 21, 31].

В останній час вивчається роль мелатоніну в розвитку та перебігу виразки [66]. Виявлено, що мелатонін може синтезуватись ентерохромафінними клітинами (ЕС-клітинами). Доведена здатність мелатоніну впливати на моторику травного тракту, мікроциркуляцію та проліферацію слизової оболонки, здатність пригнічувати кислотоутворення. Мелатонін неопосередковано впливає на органи травного тракту, взаємодіючи з власними рецепторами, а також шляхом зв’язування та блокади рецепторів гастрину.

Сучасні уявлення про формування та розвиток запально-деструктивних захворювань гастродуоденальної зони (ГДЗ) базуються на узагальнюючій концепції дисбалансу факторів агресії та захисту слизової оболонки шлунка (СОШ) та СОДПК [5, 21, 111]. До основних агресивних факторів шлункового та дуоденального вмісту відносять соляну кислоту, пепсин, панкреатичні ферменти, жовчні кислоти, ізолецитини, H.pylori інфекцію, порушення

моторики травного тракту, а до факторів захисту — слизоутворення, лужну секрецію, регенерацію покривно-ямкового епітелію, повноцінність мікроциркуляції, антиоксидантний та імунний гомеостаз організму та ін. Певний вплив на формування виразкового дефекту мають порушення моторики верхніх відділів травного тракту у вигляді застою кислого вмісту чи прискорення евакуації з шлунка в дванадцятипалу кишку без адекватного залужнення кислоти [13, 31, 38].

В нормі мікрофлора дванадцятипалої кишки представлена в невеликій кількості такими бактеріями як стафілококи, стрептококи, мікрококи, лактобактерії, ентеробактерії. В дуоденальному вмісті здорових людей виявляють також ентеробактерії і в невеликій кількості H.pylori. Частина бактерій транспортується з шлунка разом з їжею, інша частина - з кишки. Таким чином, в макроорганізмі при відсутності гастродуоденальної патології підтримується динамічна рівновага між індигенною та транзиторною популяціями нормальної мікрофлори [25].

У хворих на ВДПК в дуоденальному вмісті частіше можна виявити стрептококи, стафілококи, лактобактері, дифтероїди та кишкову паличку.

Було встановлено, що в цибулині дванадцятипалої кишки H.pylori виявляється в залежності від її присутності в антральному відділі шлунка та від ступеня шлункової метаплазії [17].

Відкриття в 1983 році австралійськими вченими J.R. Warren, B. J. Marshall H. pylori докорінно змінило погляди вчених на етіологію захворювань травного тракту, зокрема - на розвиток виразки. На сьогодні першочергове значення у формуванні запально-деструктивних захворювань ГДЗ надається специфічному інфекційному агенту – H.pylori. Згідно з даними різних дослідників, інфікованість дитячого населення складає 60–70 %. На даний час H.pylori має місце в 52–55 % дітей із хронічним гастритом та гастродуоденітом, а при ерозивно-виразкових процесах кількість таких дітей збільшується до 82–98 % [68,83,84]. Дані міжнародних епідеміологічних досліджень довели переважання виразки, асоційованої з H. pylori, що

становить у середньому 95% випадків за умови локалізації виразки в ДПК та 60% - у шлунку. Відповідно H.pylori негативна ВДПК трапляється у 5% пацієнтів, ВШ - у 40% хворих. Розвиток H.pylori-залежного запального процесу можливий лише за певних умов: високої вірулентності бактерії, з одного боку та зниження захисних сил організму людини - з іншого [11,14,16].

Для того, щоб відбулась інвазія H.pylori слизової оболонки дванадцятипалої кишки і її пошкодження, вона повинна пройти спочатку шлункову метаплазію, яка, в свою чергу, обумовлена дією соляної кислоти. Причиною гіперсекреції останньої є гіперплазія парієтальних клітин. Таким чином, H.pylori колонізує, а потім і пошкоджує метаплазовану слизову оболонку, послаблюючи "захисні фактори", а генетично обумовлена гіперсекреція HCL, підкріплена порушенням регуляторних механізмів секреції самої бактерії, посилює фактори агресії. H.pylori живе на поверхні слизової і не потрапляє в організм, тому не виробляється достатня кількість антитіл для знищення збудника. Таким чином H.pylori може існувати в слизовій десятиріччями, сприяючи загостренню виразки.

Визначено, що інвазія H.pylori ініціює каскад запальних та імунних реакцій і супроводжується комплексом патоморфологічних змін СОДПК [38,136]. Основними механізмами, якими H.pylori індукує запальний процес і ушкодження, є вивільнення токсинів, що стимулюють притягнення запальних клітин і ушкодження ними епітелію слизової оболонки, а також безпосередня дія H.pylori на епітеліоцити, експресія факторів хемотаксису та імунна відповідь організму [31,42,106]. При заселенні СО антрального відділу шлунка ця бактерія впливає на ендокринні клітини, що секретують мелатонін, нейротензин і соматостатин [95]. При цьому спостерігається гіпоплазія соматостатинпродукуючих D-клітин. Соматостатин має універсальні інгібуючі властивості, так як гальмує синтез і вивільнення практично всіх пептидних гормонів, включаючи нейротензин. Продукти життєдіяльності H.pylori індукують продукцію та виділення медіаторів запалення, які збільшують

проникність судин і сприяють надходженню до зони запалення нейтрофілів, лімфоцитів, макрофагів [82].

Встановлено, що інвазія H.pylori призводить до значного зниження кровотоку в СОДПК, дисбалансу продукції мукоїду епітелієм, дистрофії та порушення клітинної диференціації, часткової атрофії залозистих компонентів.

Доведено здатність H. pylori викликати виражену прозапальну відповідь, яка супроводжується експресією хемокінів, активацією нуклеарного фактору транскрипційної відповіді через незалежні механізми, що призводить до активації прозапальних сигналів і секреції цитокінів[81,92].

Відомо, що антигенна структура H.pylori різниться залежно від регіону проживання інфікованих осіб [11,97,140]. Від антигенного складу H.pylori залежать його вірулентність та патогенність. У H.pylori виявлено 6 основних антигенів, до яких виробляються антитіла. Це IgG та IgM, секреторні IgA, що здатні проникати через СО. Проте захисний ефект антихелікобактерних антитіл недостатній. Антигенний стимул H.pylori дає можливість збуднику тривалий час взаємодіяти з імунною системою СО, сприяє хронізації H.pylori інфекції.

Ушкоджена в ділянці виразкового дефекту тканина набуває властивостей аутоантигену, що є джерелом аутоагресії. Тому деякими дослідниками виразка розглядається як аутоімунне захворювання [23].

Ряд дослідників відмітили роль вторинного імунодефіциту в патогенезі виразки. Встановлено, що у хворих з виразкою присутній комбінований вторинний імунодефіцит з переважним пригніченням Т-клітинної ланки імунітету, а також неефективність процесів дезінтеграції мікробного антигену в фагоцитуючих клітинах [126].

Певне значення в патогенезі належить активації процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). Встановлено, що поліморфно-клітинні лейкоцити генерують активні форми кисню, гідролітичні ферменти і бактерицидні білки. Пошкоджуюча дія продуктів ПОЛ на клітинні мембрани проявляється в

інактивації сульфгідрильних груп ферментів, гормонів та рецепторів, у вивільненні гістаміну тучними клітинами та індукції різноманітних клітинних мутацій. Надмірне утворення продуктів ПОЛ (малонового диальдегіду, гідропереокисей та ін.) відмічено при запаленні, імунодефіцитних станах, ішемії (гіпоксії) та при ряді патологічних процесів, в тому числі при виразці. Активність процесів ПОЛ контролюється факторами антиоксидантного захисту, котрі мають цитопротективні властивості. Однак при їх функціональній недостатності розвивається оксидативний стрес, при якому продукти ПОЛ вражають клітинні структури з ушкодженням ліпідів, що входять до складу клітинних мембран, з підвищенням їх проникності та деструкції клітин, що сприяє формуванню виразкового дефекту.

На ранній стадії інфекції, під час латентного періоду, взаємопов'язаними процесами мікробного розпізнавання, запалення, мікробного кліренсу і клітинної смерті керує система неспецифічного (вродженого) імунітету, яка представлена нейтрофілами, моноцитами/макрофагами і дендритними клітинами, що розпізнають патоген-асоційовані молекулярні паттерни (PAMP) завдяки спеціалізованим рецепторам [1, 82, 101, 123, 148, 212]. Ці рецептори перетворюють процес розпізнавання патоген-асоційованих молекулярних паттернів у сигнали для експресії протимікробних пептидів і активують сигнальні шляхи, що призводять до антипатогенної імунної відповіді [105, 116, 123, 172]. Велике значення в останній час набуває вивчення ролі тол-подібних рецепторів на прояви реакції вродженого імунітету, функціями яких є швидке розпізнавання та елімінація бактерій, вірусів, зв'язок з адаптивним імунітетом [101, 158, 204, 206].

На даний час ідентифіковано 10 типів тол-подібних рецепторів у людей, 13 типів у мишей. Відповідно до сучасних уявлень, збудження тол-подібних рецепторів при інфікуванні організму призводить до активації декількох груп генів, які приймають участь в регуляції запального процесу, вроджених механізмів захисту від інфекційних агентів, які відповідають за синтез: пептидів, яким властива активність проти інфекційних агентів, медіаторів

запального процесу (цитокинів, хемокінів, адгезинів та ін.), антигенів системи HLA, які індукують збудження Т-клітин [147, 180].

Особливу роль у розвитку інфекційно-запального процесу, викликаного H. pylori, відіграють тол-подібні рецептори 4 [3, 35]. Лігандом тол-подібних рецепторів 4 є ліпополісахариди клітинної стінки грамнегативних бактерій (LPS). Для тол-подібних рецепторів виявлено 29 різноманітних варіантів поліморфізму одиночних нуклеотидів (SNP - single-nucleotidepolymorphism), більшість яких розташовується в позаклітинних доменах, які забезпечують розпізнавання ліпополісахариду. Крім того, тол-подібні рецептори 4 розпізнають білок теплового шоку 60, глікофосфоліпіди найпростіших і білкову оболонку вірусів. Відомо, що гени cag острівця патогенності H. pylori приймають участь в синтезі біоактивного ліпіду А, що стимулюють тол-подібні рецептори 4-опосередковані реакції [88, 99, 103, 108, 149]. Активовані тол-подібні рецептори 4 запускають каскад адапторних і сигнальних молекул, що призводить до індукції вродженого й адаптивного імунітету, забезпечуюючи взаємозв’язок з адаптивним імунітетом через антиген-презентуючі клітини [149, 165, 173].

Тол-подібні рецептори 4-залежна рецепція є пусковим моментом для активації епітеліальних клітин через каскад внутрішньоклітинних реакцій, в результаті чого змінюється функціональна активність епітеліоцитів, яка може проявлятися у вигляді посиленої секреції цитокінів, пептидних медіаторів, дифенсинів, інгібіторів прозапальних агентів, цитокінових та інших рецепторів, молекул основного комплексу гістосумісності та молекул міжклітинних взаємодій [105, 158, 169]. Продукція цитокінів є складовою частиною клітинної відповіді, пов'язаної з розпізнаванням клітинами мієломоноцитарного ряду структурних компонентів різних патогенів. Активація тол-подібних рецепторів призводить до синтезу двох основних груп цитокінів: прозапальних цитокінів й інтерферонів 1 типу, головним чином INFα, β [92, 158]. Основним за значенням є комплекс синтезу прозапальних цитокінів Іл-1, Іл-6, TNF і хемокінів, стимулюючих більшу частину

подальшого розвитку запальної реакції та поширення активації різних типів клітин, що підтримують і регулюють запалення, включаючи всі типи лейкоцитів, дендритних клітин, Т і В лімфоцити, ендотеліальні й епітеліальні клітини, фібробласти та інші. Це забезпечує послідовність стадій розвитку запальної реакції, яка є основним механізмом для реалізації вродженого імунітету [12, 75, 77, 123, 155, 158].

Функцію трансляції в клітинах людини виконують внутрішньоклітинні регулятори генної транскрипції, такі як: нуклеарний фактор КБ (NF-kB) і мітоген активована протеїнкіназа [102, 144, 218]. Є відомості про участь тол-подібних рецепторів в якості стартового сигналу, шляхом естафетної стимуляції NF-kB і МАР-кіназ р38 [173, 218]. Так, безпосередній контакт тол-подібних рецепторів з лігандом ініціює внутрішньоклітинну передачу сигналу [148]. При цьому один із шляхів пов'язаний з включенням адаптерного білка MyD 88 (білок первинної відповіді мієлодної диференціації 88), який активує нуклеарний транскрипційний фактор - NF-kB, що ініціює в ядрі транскрипцію генів прозапальних цитокінів та антимікробних пептидів [35, 60, 165]. Активація NF-kB відбувається під дією різних стимулів (прозапальні цитокіни, фізичні та хімічні агенти, мікробні компоненти та ін.), що призводить до посилення експресії багатьох генів, задіяних в імунному і запальному процесах та апоптозі [69, 141]. Зміни рівня експресії генів, що відповідають за синтез біологічно активних молекул, процеси диференціації і апоптозу сприяють переходу клітини в новий функціональний стан. Мішенями для NF-κB служать гени, що кодують цитокіни (ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-12, ІФ-γ, ФНП-α і ін.)[50,75], адгезивні молекули міжклітинної взаємодії, гострофазні білки, ферменти (NO-синтаза, циклооксигеназа-2), антимікробні пептиди (β-дифенсини), молекули головного комплексу гістосумісності (HLA), регулятори апоптозу (Fas-ліганд, c-myc, p53, циклін D1) та ін. [76,77,92].

Таким чином, активація нуклеарного фактору-kB (NF-kB) і мітоген-активованих протеїнкіназ (МАР-кінази) призводить до посилення експресії

генів, перебудовує фенотип клітин, адаптуючи їх до нових умов [60, 136, 218].

Вважають, що активація клітин через тол-подібні рецептори 4 стимулює секрецію молекул адгезії клітин, мобілізацію нейтрофілів і організацію імунного запалення (Th1), яке пов'язане з розвитком імунної системи, знищенням збудника і відновленням тканин [12, 73, 161].

Складність структури патогену або інших лігандів, а також його визначення за участю тол-подібних рецепторів 4 дозволяють регулювати «індивідуалізацію» реагування клітин. Так деякі сигнали можуть викликати «фізіологічний» рівень продукції медіаторів (наприклад, цитокінів), інші сигнали, навпаки, здатні стимулювати гіперпродукцію цитокінів і хемокінів та, як наслідок, запальний процес [69, 161, 169]. Зміна рівня експресії сигнальних рецепторів може змінитися під час інфекційних або алергічних захворювань [154]. Так активація тол-подібних рецепторів 4 може стимулювати синтез прозапальних цитокінів або індукувати апоптоз, а також сприяти пошкодженню тканин і прогресу захворювання.

Таким чином, адекватна тол-подібна-асоційована відповідь організму обумовлює ефективну ерадикацію H.pylori, запобігання розвитку хвороби, проте дефіцитне збудження рецепторів при взаємодії з лігандами може стати основною причиною хронізації запалення, а надмірне – зумовити розвиток гострої системної запальної відповіді або виникнення аутоімунного процесу [156].

Все це обумовлює актуальність подальшого визначення механізмів формування і розвитку запально-деструктивних процесів в гастродуоденальній слизовій оболонці, виявлення факторів, що впливають на перебіг виразки, а також продовження пошуку нових, більш ефективних методів терапії.

В даний час увага багатьох дослідників зосереджена на визначенні особливостей регенерації слизової дванадцятипалої кишки при виразці як одного з найважливіших захисних факторів при даній патології. Не викликає сумніву той факт, що динамічна рівновага процесів проліферації і апоптозу є

основою збереження клітинного гомеостазу в гастродуоденальній слизовій оболонці [67, 141]. Його порушення визнається багатьма авторами як основний ланцюг патогенезу виразки [12]. Від співвідношення проліферативної активності та апоптозу клітин слизової оболонки шлунка та дванадцатипалої кишки залежить клініко-морфологічна картина захворювання [151]. Значна увага в даний час приділяється вивченню впливу H. pylori на процеси регенерації слизової оболонки гастродуоденальної зони. Відомо, що даний мікроорганізм здатний впливати на обидва елементи клітинного оновлення [119, 151]. Слизова оболонка дванадцятипалої кишки здатна до швидкого оновлення (протягом 15-20 хвилин). Клітини синтезуються шляхом поділу в генеративних зонах, потім мігрують, підлягаючи диференціюванню. В подальшому значна їх частина гине шляхом апоптозу. Переважання процесу апоптозу епітеліальних клітин розглядається як один з чинників утворення виразкового дефекту, що призводить до хронізації захворювання, розвитку атрофічних змін тощо [3, 67, 106]. З іншого боку, при адекватній активізації проліферації епітелію у відповідь на пошкодження слизової оболонки виникає відновлення її структури, а клітинне оновлення повертається в попередній стан [5].

Регулювання репаративних процесів в слизовій оболонці здійснюється за допомогою ряду речовин ендогенного походження, таких як епідермальний фактор росту (EGF). Фактори росту – це поліпептиди з молекулярною масою 5-50 кДа, що подібно до гормонів мають широкий спектр біологічної дії, стимулюючи або інгібуючи мітогенез, хемотаксис, диференціювання клітин. На відміну від гормонів, фактори росту, як правило, продукуються неспеціалізованими клітинами, що знаходяться у всіх тканинах і мають ендокринну, паракринну, аутокринну дію. Більшість поліпептидних факторів росту діють по паракринному або аутокринному типу.

Експериментальні дослідження показали, що виразкове порушення цілісності епітелію слизової оболонки призводить до підвищення продукції EGF та експресії EGF- рецепторів [175]. Їх зв'язування між собою включає

внутрішньоклітинний сигнальний каскад, що викликає збудження генної транскрипції і наступних етапів мітозу [177]. EGF індукує проліферацію клітин, що беруть участь в регулюванні їх диференціювання, таким чином модулюючи органогенез, сприяє ангіогенезу [48, 108].

До стимуляторів ангіогенезу також відносять: васкулоендотеліальний фактор росту (VEGF), фактор росту фібробластів (FGF), ангіогенін, тромбоцитарний фактор росту (PDGF), трансформуючий фактор росту α (TGF-α) і β (TGF-β), інсуліноподібний фактор росту 1 (IGF-1), NO, інтерлейкін-8 і неспецифічні фактори, такі як матриксні металопротеїнази (MMPs). Біологічні ефекти EGF близькі до TGF-α, так як обидва фактори зв'язуються з одними і тими ж рецепторами, однак ефективність дії EGF на 50% вища, ніж TGF-α.

EGF - глобулярний білок, що складається з 53 амінокислот, діє як сильний мітоген на різноманітні клітини ендодермального, ектодермального та мезодермального походження, який вперше був виділений з підщелепних залоз мишей (Cohen S., 1962 р.) [120, 167, 215] та є сильним гемоатрактантом для фібробластів та епітеліальних клітин, стимулює проліферацію ембріональних клітин. Відомо, що зв’язування EGF зі специфічним рецептором EGF-тирозинкіназою, що знаходиться на поверхні клітини, викликає велику кількість біологічних відповідей. Встановлено, що здатність виробляти EGF мають мононуклеарні лейкоцити - лімфоцити, моноцити, макрофаги, а також клітини епітелію, ендотелію, перицити [157, 215].

При гастриті та ВДПК, асоційованої з H.pylori, в умовах масивної інфільтрації міжепітеліальними лімфоцитами спостерігається активна проліферація епітелію з накопиченням в цій зоні EGF [20, 163, 164]. H.pylori стимулює апоптоз і за законом зворотнього зв’язку посилює проліферацію з транслокацією неповністю диференційованих клітин на місце спеціалізованих, з відповідними функціональними наслідками. Гомеостаз відновлюється, але з більш високим темпом клітинного оновлення.

З іншого боку, існує думка, що H.pylori блокує EGF-рецептори, а це

може призводити до зниження проліферації, затримки репарації епітелію і, як наслідок, провокувати несприятливий перебіг захворювання. При вираженій колонізації H.pylori рівновага може порушуватись і апоптоз перевищуватиме синтез нових клітин. Це може служити причиною утворення виразки в гострій стадії та атрофії в хронічній. Тривала стимуляція проліферації знижує можливості репарації ДНК. Механізми розвитку дисрегенерації при H.pylori інфекції можуть бути прямими (активація Fas-рецепторів епітеліоцитів, дія на клітини ліпополісахаридів, оксиду азоту, уреази) і опосередкованими через запальний інфільтрат (система FasL — FasR міжепітеліальних CDS-лімфоцитів, продукція цитокінів, факторів росту) [76, 77, 119].

Узагальнюючи дані літератури, можна стверджувати, що EGF – це універсальний ендогенний регулятор клітинного оновлення і його біохімічний маркер. Тому визначення даного фактору в сироватці крові при ВДПК у дітей, спостереження за його динамікою на фоні перебігу патологічного процесу дозволить отримати вагомі дані про механізми розвитку захворювання, а також впливаючи на дану ланку патогенезу, розробити диференційований підхід до фармакологічної корекції [20, 49, 216].

Основним напрямком у діагностиці ВДПК є верифікація інфекції H.pylori, що здійснюється методами, які відрізняються за ступенем інвазивності, чутливості, специфічності та часом отримання результату [9, 10, 178]. Методи верифікації H.pylori поділяють на прямі (інвазивні) та непрямі (неінвазивні). До прямих методів верифікації H.pylori належать мікроскопічний, гістологічний, цитологічний і бактеріологічний, тоді як непрямими є серологічний, швидкий уреазний, дихальний тест та інші [45, 74, 98, 127, 159, 176, 194]. Кожен метод ідентифікації H.pylori має свої переваги та недоліки. Прямі методи є найбільш інформативними, але недоліком їх є інвазивність, неприємні відчуття пацієнта при ендоскопічному обстеженні та можливість реінфікування H.pylori. Неінвазивні методи верифікації H.pylori характеризуються високою чутливістю, але часто дають хибнопозитивний результат [178].

Основним інвазивним методом діагностики ВДПК та інфекції H.pylori є морфологічний, який визначений як „золотий стандарт” діагностики [17, 34, 41, 58, 93]. Тому для встановлення характеру та глибини ураження, для діагностики запальних та деструктивних процесів, які можуть бути не виявлені ендоскопічно, важливим методом є морфологічне дослідження. При гістологічному заключенні слід вказати п’ять ознак змін в СОДПК: характер запалення, ступінь активності, наявність атрофії і метаплазії та ступінь колонізації H.pylori [5]. Морфологічно про наявність запального процесу вказує інфільтрація власної пластинки та епітелію мононуклеарними компонентами. До складу інфільтрату слизової оболонки входять плазматичні клітини, лімфоцити, макрофаги, а також тканинні базофіли. Також визначається активність запального процесу, що характеризується інфільтрацією поліморфно-ядерними лейкоцитами епітелію та власної пластинки. Активний хронічний гастрит поділяють на три стадії: перша стадія характеризується помірною лейкоцитарною інфільтрацією, друга - вираженою лейкоцитарною інфільтрацією, яка, окрім власної пластинки, розповсюджується на епітелій та третя стадія - з вираженою інфільтрацією власної пластинки і епітелію, з наявними внутрішньоямковими абсцесами. Ступінь колонізації оцінюється по методу Л.І.Аруіна, за яким 1 ступінь – до 20 мікробних тіл у полі зору, 2 ступінь – 20-50 мікробних тіл та 3 ступінь – понад 50 мікробних тіл у полі зору. Морфологічний метод є найбільш інформативним щодо діагностики H.pylori, він складає 95 % чутливості та рекомендований при ендоскопічному обстеженні дітей. Окрім вищесказаного, велике значення мають гістологічні зміни в слизовій оболонці дванадцятипалої кишки у вигляді атрофії, яка характеризується зменшенням кількості спеціалізованих залоз. Розрізняють два типи атрофії: метапластичний, при якому спостерігається заміна нормальних залоз кишковими (характерні бокаловидні клітини) та неметапластичний, що характеризується втратою залоз (істинна атрофія). Згідно Сіднейської класифікації, виділяють три ступені атрофії: легкий - з втратою до 30 % залоз,

помірний - 30-60 % та важкий - з втратою більше 60 % залоз.

Швидким та простим методом для ідентифікації H.pylori є цитологічний аналіз мазка-відбитка біоптатів слизової оболонки. Але основним недоліком є його низька чутливість. За даними досліджень вона складає 65,3 % [74].

Найбільш специфічним, який дає можливість у 100 % виділити H.pylori та визначити чутливість до антибіотиків, що використовується в лікуванні, є бактеріологічний метод, оснований на посіві біоптату слизової оболонки на диференціально-діагностичне середовище. Основним недоліком бактеріологічного методу є тривалість його проведення (7 днів), він складний у виконанні та дороговартісний [178].

Зручним інвазивним методом для верифікації H.pylori є швидкий уреазний тест. Згідно даних літератури, його чутливість та специфічність складає 80-95% та 90-100 % відповідно. Даний метод оснований на визначенні уреазної активності. Тобто сечовина, яка є в шлунку, під впливом ферменту уреази H.pylori розпадається з виділенням іонів амонію (2NH4+), це збільшує pH середовище, що можна оцінити за допомогою кольорового індикатора через 5-10 хв., 30-60 хв. та 3-4 години [127,176,194].

На даний час актуальним напрямком в ідентифікації H.pylori у дітей, хворих на ВДПК, є неінвазивні методи діагностики, основними є серологічні (ІФА), С-уреазний дихальний та Stool-тест [117,159]. За рекомендаціями консенсуса «Маастрихт – 3-4», основними методами діагностики інфекції H.pylori є неінвазивні, серологічні тести [87], а за визначенням Всесвітньої організації гастроентерологів, „золотим стандартом” неінвазивної діагностики інфекції H.pylori є С-уреазний дихальний тест, що базується на здатності уреази розщеплювати сечовину до вуглекислого газу (CO2) [34,127,176,194]. Обстеження проводять двома пробами до та після прийому сечовини, міченого вуглецю-13 (75 мг розчиняють в 200 мл соку), в шлунку сечовина з міченим вуглецем розщеплюється уреазою H.pylori, де мічений газ потрапляє в кровообіг та через деякий час з’являється в повітрі, що видихає пацієнт. Отримані дані аналізують за допомогою інфрачервоного спектроскопа. Якщо

різниця між концентрацією в повітрі до та через 30 хвилин після прийому сечовини перевищують 3,5 ‰, то наявність інфекції H.pylori підтверджується. Одна з модифікацій С-уреазного дихального тесту базується на використанні лазерного спектрального аналізу, що дає змогу виявити інфікованість H.pylori, визначити ступінь колонізації, також проконтролювати ефективність ерадикаційної терапії [87,93]. Інфекція H.pylori до лікування має діагностуватися С-уреазним дихальним тестом та як контроль ерадикації H.pylori - 4-6 тижнів після лікування.

Також поширеним серед неінвазивних методів діагностики H.pylori є імуноферментний аналіз, за допомогою якого визначається наявність антитіл класу IgG, IgA та IgM в сироватці крові хворих [117, 159]. Даний тест зручно використовувати для епідеміологічних досліджень та скринінгу, але в нашій країні не проводять планові обстеження на інфікування H.pylori, хоча це могло б дати планову ідентифікацію дітей з ВДПК. Основним недоліком серологічного методу є те, що отримані результати не завжди вказують на наявність H.pylori (імуноглобуліни можуть циркулювати в крові ще декілька місяців після ерадикації), тому використовувати даний метод для контролю ерадикації не рекомендується [194].

На даний час ми використовуємо міжнародні рекомендації з лікування виразки, які були запропоновані на робочому засіданні (ESPGHAN) та отримали назву Маастрихт – 4 (2012 р.) [6]. Сьогодні все частіше реєструють випадки резистентності H. pylori до відомих антибактеріальних препаратів, тому активно розробляються нові схеми лікування [4,64,68,91,217]. В різних країнах спостерігається різна ступінь резистентності до даних антибактеріальних засобів, що й вимагає індивідуального підбору ерадикаційної терапії [7,8]. Згідно світових даних, резистентність до метранідазолу у світі становить 31%, до кларитроміцину - 21% відповідно [18, 19, 36, 56, 129, 134, 140]. Відзначено, що в Угорщині резистентність до кларитроміцину становить 17-33 %, до левофлоксацину – 27 %; в Іспанії до кларитроміцину – 35,6-49,2 %, в Італії до кларитроміцину – 11-37 % [153, 188,

193, 200, 214, 217]. В сучасних схемах лікування не застосовується кларитроміцин, натомість застосовують амоксицилін. Замість метронідазолу застосовуються препарати нітрофуранового ряду, такі як ніфурател [64].

Також дискутабельним залишається питання тривалості антихелікобактерної терапії. Деякі автори пропонують застосування 10-денної схеми лікуваня H.pylori, згідно даних інших дослідників більш ефективною є 14-денна схема лікування, проте положення Маастрихт – 4 регламентують призначення в педіатричній практиці однотижневої схеми.

Медикаментозне лікування виразки дванадцятипалої кишки у дітей в Україні регламентовано згідно наказу МОЗ України №59 від 29.01.2013 року, а також з рекомендаціями, розробленими на міжнародних консенсусах «Маастрихт 1-4» [72, 121, 166, 189]. Відповідно до них, серед H.pylori асоційованих захворювань, виразка є однією з обов'язкових підстав до призначення антихелікобактерної терапії. Схеми ерадикації стандартизовані і поділяються на потрійні (терапія першої лінії) і 4-компонентні (терапія другої), а також в залежності від віку (до 12 років, після 12 років). В терапії ВДПК застосовуються антисекреторні препарати, інгібітори протонної помпи, препарати нітрофуранового ряду, антибіотики пеніцилінового ряду та макроліди, а також препарати вісмуту [86, 114]. Схеми лікування для дітей старшого віку включають поєднання двох антибіотиків і препарату вісмуту або поєднання антибіотиків з інгібіторами протонної помпи. В педіатричній практиці також застосовується терапія посиленої ланки - квадротерапія, яка включає поєднання двох антибіотиків, інгібіторів протонної помпи, препарати вісмуту [26, 28, 65, 107, 122]. Вибір тієї чи іншої схеми для кожного конкретного хворого здійснюється індивідуально, з урахуванням віку, особливостей перебігу основного захворювання, наявності супутньої патології, а також передбачуваної резистентності H.pylori до лікарських препаратів в популяції відповідного регіону. Від застосування препарату слід відмовитися, якщо стійкість мікроорганізму до нього перевищує 20-40%. Варто зазначити, що застосування схем ерадикаційної терапії в педіатричній

практиці розглядалося та видано у вигляді рекомендацій Європейського товариства педіатричної гастроентерології, гепатології та харчування (ESPGHAN) та Північноамериканського товариства педіатричної гастроентерології, гепатології та харчування (NASPGHAN), що має відмінності від запропонованих схем лікування H.pylori-асоційованих захворювань у дорослих [62].

Потрійні схеми антихелікобактерної терапії відрізняються в залежності від наявності в їхньому складі препаратів вісмуту або інгібіторів протонової помпи. Базисними антисекреторними препаратами для лікування ВДПК, які забезпечують ефективний контроль над кислотопродукцією, на сьогодні є інгібітори протонової помпи. Дія ІПП базується на пригніченні базальної та стимульованої секреції соляної кислоти в шлунку шляхом блокування протонної помпи мембрани парієтальної клітини [55, 59, 62, 70, 89, 96]. Вони є заміщеними похідними бензимідазолу, всі є сумішами R- та S-ізомерів або рацематами.

Різниця в структурі інгібіторів протонової помпи стосується радикалів на піридиновому кільці, що й визначає особливості окремих представників цього класу, що пов’язані з показником константи дисоціації, який відображає накопичення лікарського засобу в парієтальній клітині. Найвищим він є у рабепразолу – 5,0 та езомепразолу [4, 13]. Для ефективного лікування, загоєння ерозій і виразок в шлунку та дванадцятипалій кишці, ІПП повинні утримувати показники внутрішньошлункової pH більше 3,0 протягом 18 годин [59, 122]. Частіше ІПП використовуються в комбінованій терапії для ерадикації H.pylori. Інгібітори протонової помпи мають ряд обмежень для застосування в педіатричній практиці у зв’язку з можливістю розвитку побічних реакцій, необхідністю контролю за кислотоутворенням [23, 47]. При тривалому використанні у хворих можуть виникати гіпергастринемія, прогресувати атрофія слизової оболонки та гіперплазія ендокринних клітин. У дітей, хворих на ВДПК з підвищеною секрецією, використовують антациди, що зменшують вміст у шлунковому соку хлористоводневої кислоти та

пепсинів. В основі лікувального ефекту даної групи препаратів лежить нейтралізація хлористоводневої кислоти, що виключає пряму дію соляної кислоти на слизову оболонку шлунка. Антациди використовують у комплексній терапії виразки, так як вони мають здатність утворювати захисну плівку та забезпечувати цитопротекторний ефект, здатні адсорбувати пепсин, жовчні кислоти. При цьому вони знижують інтрагастральний та інтрадуоденальний тиск, м'язевий спазм, підвищують тонус нижнього стравохідного сфінктера, нейтралізують дуодено-гастральний рефлюкс.

З препаратів вісмуту найчастіше призначається його з'єднання у вигляді трикалію дицитрату (Де-нол), який має унікальні властивості. В першу чергу це стосується бактерицидної дії на H.pylori при відсутності резистентності до нього, утворення захисної плівки в ділянках пошкодженої слизової оболонки, що сприяє репарації [28, 122, 179]. Окрім впливу на збудник, препарати вісмуту посилюють синтез простагландинів в стінці шлунка, збільшується слизоутворення і синтез іонів гідрокарбонату, за рахунок чого досягається цито- та кислотопротективна дія. Крім того, препарат має мінімум побічних дій. Під впливом солей вісмуту покращується кровообіг гастродуоденальної СО, що, безумовно, також стимулює процеси відновлення. Доведено, що препарати вісмуту здатні зв'язуватися з EGF, захищаючи його від руйнування пепсином незалежно від pH середовища. Цей механізм сприяє накопиченню EGF в області виразкового дефекту, що підсилює реепітелізацію та регенерацію слизової оболонки [67].

Різні варіанти схем можуть включати один або два антибіотики. Істотною побічною дією антибіотикотерапії є розвиток в організмі дисбіотичних станів, особливо небажаних в дитячому віці [46, 52]. Найбільш безпечний у цьому відношенні, на думку багатьох дослідників, амоксицилін [193], який має дуже низькі показники резистентності до H.pylori, є препаратом вибору лікуваня ВДПК. На даний час накопичено великий позитивний досвід використання в схемах потрійної терапії першої лінії у дітей нітрофуранових похідних, зокрема, фуразолідону. Встановлено, що

даний препарат має високу активність у відношенні H.pylori при мінімальній кількості побічних ефектів і гарну переносимість навіть при тривалому застосуванні. Показники ерадикації при призначенні комбінацій з фуразолідоном досягають 80-90% антихелікобактерної терапії у дітей [166]. До додаткових переваг використання фуразолідону в дитячому віці можна віднести його хороші органолептичні властивості.

Доведено, що при правильному виборі антихелікобактерної терапії у більшості пацієнтів будь-якого віку спостерігається виражена позитивна клініко-ендоскопічна динаміка, що зберігається декілька років, відзначається поліпшення морфологічних показників стану гастродуоденальної слизової оболонки [17, 41, 58, 184]. Неефективне лікування, в свою чергу, призводить до довготривалого збереження проявів виразки, частим рецидивам, розвитку ускладнень [23, 47, 57, 70]. У зв'язку з цим робляться спроби пошуку нових альтернативних стратегій впливу на мікроорганізм і контролю над інфекцією, наприклад, із залученням препаратів імунокорекції та пробіотиків [52, 54, 85]. Завдяки включенню до стандартної трьохкомпонентної схеми ерадикаційної терапії пробіотика, суттєво підвищується її ефективність, що пов’язано з підвищенням антибактеріальної активності місцевих імунних реакцій, які збільшують кількість плазматичних клітин в СО шлунка та ростом рівня IgA в секретах залоз та в крові, збільшує ступінь виконання хворими схеми призначеного лікування в результаті нормалізації складу кишкової мікрофлори та зменшення побічних ефектів антибактеріальної терапії [83, 85].

Підвищення ефективності ерадикаційної терапії з додаванням пробіотика пов’язують також зі здатністю останнього попереджувати адгезію H.pylori до мембран клітин, що перешкоджає розмноженню H. pylori та збільшує частоту його елімінації при застосуванні стандартних схем.

У зв’язку з відкриттям антихелікобактерних властивостей мелатоніну [66] рекомендують включати до схеми лікування лікарські засоби, які мають цей гормон, що підвищує показники ерадикації.

У відповідності з міжнародними вимогами, ефективність ерадикаційної

терапії повинна бути не менше 80% і при адекватному підборі схем з дотриманням всіх умов лікування досягаються дійсно високі її показники. Крім того, з клінічних позицій лікування виразки має включати два напрямки, до яких, окрім ерадикації H.pylori, відноситься загоєння дефектів СО[103]. Тим більше що ряд спостережень свідчить про ймовірність їх збереження навіть після успішно проведеної антихелікобактерної терапії [110].

Таким чином, на підставі аналізу літератури, присвяченої проблемі лікування виразки, можна зробити висновок, що, не виключаючи впливу на H.pylori, необхідно також проводити корекцію й інших ланок патогенезу даного захворювання. Тому традиційно в лікувальні комплекси, особливо при часто рецидивуючих виразках і таких, що довго не загоюються, включаються препарати, які прямо або опосередковано сприяють їх рубцюванню - репаранти (солкосерил, обліпихова олія, метилурацил та інші), фізіотерапія [17].

В останні роки, завдяки розкриттю багатьох механізмів розвитку виразки на клітинному рівні, в тому числі дисрегенераторних порушень, тривають розробки в цьому напрямку. Повертаючись до концепції взаємодії мікро- і макроорганізму при виразці, вважається актуальним розробити лікувальний комплекс, який, з одного боку, дозволяв би досягти високих показників ерадикації, а з іншого – сприяв мобілізації захисних факторів і збільшенню регенераторного потенціалу організму.

Враховуючи багатофакторність патогенезу виразки, необхідний комплексний підхід до лікування таких пацієнтів. Очевидна актуальність подальшого детального дослідження механізмів розвитку захворювання, пошуку шляхів впливу на них, що в кінцевому підсумку повинно призвести до підвищення ефективності терапії.

РОЗДІЛ 2
ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Робота була виконана на базі Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова на кафедрі педіатрії №2 та навчальній базі Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні. Всі діти були опитані на наявність скарг, вивчений анамнез життя та захворювання, зібраний епідеміологічний анамнез. Об'єктивне обстеження у хворих дітей проводили за загальновизнаними методиками, які враховували наявність та відсутність таких синдромів як больового, диспепсичного та астеновегетативного. До лабораторних обстежень увійшли загальноклінічні, біохімічні та інструментальні дослідження. Всі отримані дані об'єктивних і суб'єктивних методів та дані допоміжних досліджень були занесені в реєстраційну карту, яку було спеціально розроблено для даної роботи.

Верифікація діагнозу ВДПК у дітей, згідно наказу №59 від 29.01.2013 року МОЗ України, була проведена за допомогою ендоскопічного обстеження верхніх відділів травного тракту, морфологічного дослідження біоптатів слизової дванадцятипалої кишки, наявності інфекції H. pylori швидким уреазним методом.

У роботі дотримані етичні принципи щодо людей, які виступають суб'єктами дослідження з урахуванням основних положень GCP ICH та Хельсинської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень, де людина виступає їх об'єктом (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, 2000, 2008), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (2007 р.) і рекомендації Комітету з біоетики при Президії НАМН України (2002 р.).

Критерії включення в основну групу:

1. Діти з виразкою ДПК в стадії загострення та неповної клініко-лабораторної ремісії.

2. Діти з клінічними ознаками, що притаманні ВДПК: наявність больового, диспепсичного та астеновегетативного синдромів.

3. Вік (7-18 років).

Критерії виключення дитини з дослідження:

1. Виразка шлунка.

2. Некомпенсована супутня патологія та наявність гострих запальних процесів.

3. Вік до 7 років.

4. Проведення обстеження в інших лікувально-профілактичних закладах.

5. Проживання за межами Вінницької області.

6. ВДПК в стадії клініко-лабораторної ремісії.

Для оцінки ступеня важкості захворювання нами була використана класифікація виразки шлунка та дванадцятипалої кишки у дітей згідно наказу №59 від 29.01.2013 року МОЗ України:

- клініко-ендоскопічна стадія (I - свіжа виразка, II – початок епітелізації виразкового дефекту, III - загоєння виразкового дефекту слизової оболонки, IV – клініко-ендоскопічна ремісія);

- клінічна стадія (загострення, неповна клінічна ремісія, клінічна ремісія);

- локалізація (дванадцятипала кишка: цибулина або постбульбарний відділ, подвійна локалізація);

- форма (неускладнена або ускладнена: кровотечею, перфорацією, пенетрацією, перивісцерити);

- ступінь важкості: легкий, середній, важкий.

Важкість перебігу ВДПК оцінювалась:

- легкий перебіг: час загоєння виразки – 4 тижні для ВДПК, ремісія – більше 1 року;

- перебіг середньої важкості: час загоєння виразки – від 1 до 2 місяців, ремісія – менше 1 року;

- важкий перебіг: нетипова локалізація виразок, численні дефекти (3 та

більше), час загоєння – більше 2 місяців або відсутній, часті рецидиви – більше 2 разів на рік або безперервно рецидивуючий тип перебігу.

2.1 Клінічна та параклінічна характеристика дітей, хворих на ВДПК

Для досягнення поставленої мети та завдань було обстежено 96 дітей з ВДПК, віком від 7 до 18 років. Середній вік хворих становив 13,3 ± 0,2 років. Усі діти перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні педіатрії №2 Вінницької обласної дитячої лікарні з 2014 по 2016 р. та склали основну групу досліджень. В якості контрольної групи обстежено 25 практично здорових дітей віком 7-18 років, серед яких було 15 (60±9,7)% хлопчиків та 10 (40±9,7)% дівчаток. В контрольну групу включені практично здорові діти за умови відсутності скарг та об'єктивних ознак спадкових та хронічних захворювань, шкідливих звичок. У дітей відмічались нормальні результати клініко-лабораторних, інструментальних досліджень.

Під спостереженням знаходилось 68 хлопчиків, що становило (70,83±4,63)% від загальної кількості обстежених хворих на ВДПК та 28 дівчаток (29,17±4,25)% ($p<0,05$). Згідно з отриманими результатами, частота появи ВДПК збільшувалась з віком і становила у дітей від 7 до 11 років – (12,5 ±3,37)% та від 12 до 18 років – (87,5±3,37)% відповідно. Вікові групи включали дітей з ВДПК обох статей: в групі від 7 до 11 років – 9 хлопчиків (75%), 3 дівчинки (25%) ($p<0,05$), в групі від 12 до 18 років – 59 (70,24%) хлопчиків та 25 (29,76%) дівчаток ($p<0,05$). Таким чином було встановлено, що серед 96 обстежених дітей, хворих на ВДПК, пацієнтів віком від 12 до 18 років було у 7 разів більше, ніж дітей віком від 7 до 11 років. Отримані дані відображають загальні особливості розповсюдження ВДПК, в залежності від віку та статі (рис. 2.1).

Усі діти, хворі на ВДПК, були розділені за наявністю або відсутністю H.pylori інфекції.

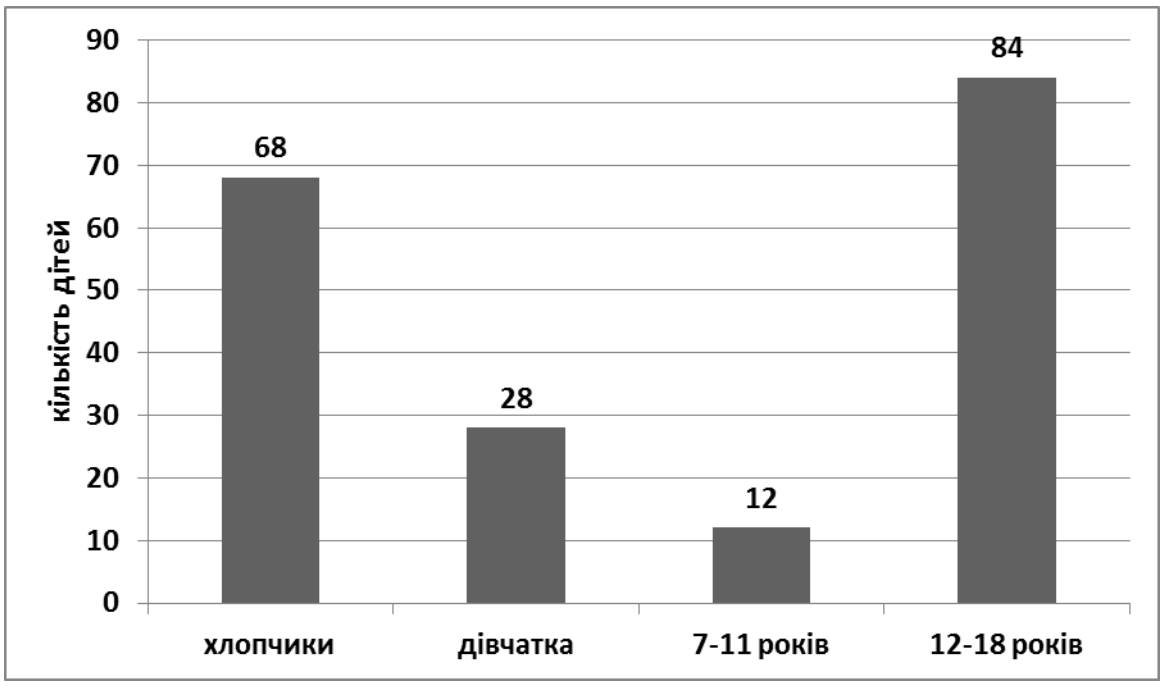

Рис. 2.1. Розподіл дітей за віком та статтю.

Виявлено, що 77 хворих (80,2 ±4,06) % мали H. pylori (+) та 19 (19,79±4, 06)% H. pylori (–) виразку ДПК($p<0,01$). Отже, дітей, що мали H. pylori (+) виразку було в 4,05 рази більше, ніж пацієнтів з H.pylori (–) виразкою ДПК (рис. 2.2).

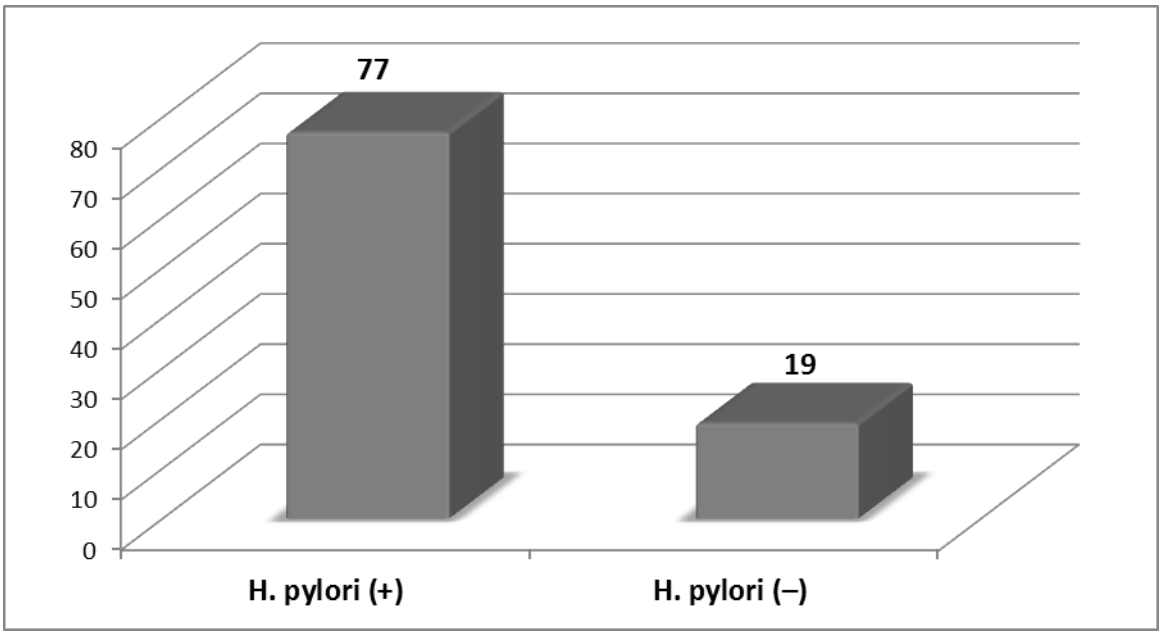

Рис. 2.1. Розподіл дітей, хворих на ВДПК, в залежності від наявності H.pylori інфекції.

H.pylori (+) ВДПК була виявлена з більшою частотою в віковій групі від 12-18 років і спостерігалася у 83,33 % – у 12-18 років проти 58,33 % – у 7-11 років (p<0,05) (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Розподіл дітей основної групи за віком і наявністю H. pylori

Вік хворих	Діти, хворі на ВДПК			
	7-11 років, n=12		12-18 років, n=84	
	Абс.	%	Абс.	%
H. pylori+	7	58,33	70	83,33*
H. pylori-	5	41,67	14	16,67
Всього	12	100	84	100

Примітка. * - різниця вірогідна щодо дітей 7-11 років, хворих на ВДПК, p<0,05.

Клінічна симптоматика ВДПК у дітей характеризувалася наявністю основного симптомокомплексу, який включав больовий, диспепсичний і астеновегетативний синдроми.

Виявлено, що найчастіше дітей, хворих на ВДПК, турбував больовий синдром – 86 пацієнтів (89,58 %), диспепсичний був у 74 дітей (77,08 %) та астеновегетативний синдром був присутній у 62 дітей (64,58 %).

Проаналізувавши результати клінічного дослідження, було виявлено, що у групі дітей віком 7-11 років переважала частота больового синдрому – 10 пацієнтів (83,3%), тоді як диспепсичний та астеновегетативний синдроми діагностували у меншої кількості дітей – 9 (75 %) та 8 (66,67 %) відповідно (табл. 2.2). Серед дітей вікової групи 12-18 років переважав больовий синдром – у 76 (90,47 %) пацієнтів. Відповідно, диспепсичний синдром діагностовано у 65 хворих (79,76%) та астеновегетативний - у 52 (64,29%) хворих на ВДПК.

Суттєвої різниці у частоті диспепсичного та астеновегетативного синдромів, в залежності від віку, не виявлено(p>0,05) (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Частота клінічних синдромів у дітей з ВДПК, в залежності від віку

Синдроми	n/%	7-11 років, n=12		12-18 років, n=84	
		абс.	%	абс.	%
Больовий синдром	86/89,58	10	83,3	76	90,47
Диспепсичний синдром	76/79,17	9	75	67	79,76
Астеновегетативний синдром	60/62,5	8	66,67	52	64,29

Виявлено, що частота астеновегетативного синдромів була вищою у хлопчиків з ВДПК(табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Частота клінічних синдромів у дітей з ВДПК, в залежності від статі

Синдроми	n/%	Діти, хворі на ВДПК			
		Хлопчики, n=68		Дівчатка, n=28	
		абс.	%	абс.	%
Больовий синдром	86/89,58	62	91,17	24	85,71
Диспепсичний синдром	76/79,17	56	82,35	20	71,42
Астеновегетативний синдром	60/62,5	47	69,11*	13	46,42

Примітка. * - різниця вірогідна щодо дівчат, хворих на ВДПК, $p<0,05$.

Також діти, хворі на ВДПК, були розділені в залежності від інфікування H.pylori.

Варто зауважити, що більш виражена клінічна картина захворювання в цілому спостерігалася в хворих із H. pylori (+) виразкою, на відміну від H.pylori (–) ВДПК. Так, частота больового синдрому, в залежності від наявності H.pylori

інфекції, становила 93,50 % та 73,68% відповідно. Частота диспепсичного (83,12%, 63,16%) та астеновегетативного синдромів була також вищою у дітей з H.pylori (+) ВДПК (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

Частота клінічних синдромів у дітей з ВДПК, в залежності від інфікування *H. pylori*

Синдроми	n/%	***H. pylori* (+),** n=77		***H. pylori* (-),** n=19	
		абс.	%	абс.	%
Больовий синдром	86/89,58	72	93,50*	14	73,68
Диспепсичний синдром	76/79,17	64	83,12*	12	63,16
Астеновегетативний синдром	60/62,5	51	66,23*	9	47,37

Примітка. * - різниця вірогідна щодо дітей, хворих на H. pylori(–) ВДПК, $p<0,05$.

Отримані результати свідчать про те, що при ВДПК відбувається залучення в запальний процес панкреатобіліарної системи.

Виявлено, що найчастішими супутніми захворюваннями гепатобіліарної системи були функціональні розлади біліарного тракту (ФРБТ), які мали місце у 36 дітей (37,5±4,94) %, реактивні зміни підшлункової залози спостерігались у 19 хворих (19,79±4,06)%, холецистит у 2 дітей (2,08±1,45)%. Дисбактеріоз діагностований у 2-х пацієнтів (2,08±1,45)%.

Супутні порушення моторики верхнього відділу травного тракту спостерігались у 49 детей (51,04±5,10)%, що проявилось в ендоскопічних ознаках гастроезофагеального рефлюксу у 27 дітей (28,13±4,59)% та дуоденогастрального рефлюксу у 22 дітей (22,91±4,29)% (табл. 2.5).

При оцінці розподілу хворих, в залежності від ступеня важкості та віку, було виявлено, що у дітей з ВДПК клінічна картина характеризувалась переважанням середнього ступеня важкості захворювання 71(73,96±4,54)%, що у 11,8 разів більше, ніж у дітей з легким ступенем важкості та у 3,7 рази

вище рівня важкого перебігу захворювання. При цьому середній ступінь важкості суттєво переважав в обох вікових підгрупах. Важкий перебіг захворювання спостерігався у 19 (19,79±4,06)% пацієнтів, що було в 3,1 рази більше, ніж при легкому ступені захворювання, який мали лише 6 (6,25±2,47) % хворих з ВДПК (табл. 2.6).

Таблиця 2.5

Частота супутніх захворювань в обстежених дітей

Супутні захворювання	Усі хворі, n= 96		7-11 років, n=12		12-18 років, n=84	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Гастроезофагеальний рефлюкс	27	28,13	2	16,6	25	29,76
Дисбактеріоз	2	2,08	0	0	2	2,38
ФРБТ	36	37,5	4	33,3	32	38,09*
Панкреатопатія	19	19,79	2	16,67	17	20,23
Дуоденогастральний рефлюкс	22	22,91	4	33,3	18	21,43
Холецистит	2	2,08	1	8,3	1	1,19

Таблиця 2.6

Розподіл обстежених дітей за важкістю перебігу та віком

Ступінь важкості	7-11 років, n=12		12-18 років, n=84		Всього, n=96	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
легкий	1	8,33	5	5,95	6	6,25
середній	9	75*	62	73,80*	71	73,96
важкий	2	16,67	17	20,23	19	19,79

Примітка. * - різниця вірогідна щодо дітей з легким ступенем важкості захворювання, $p<0,05$.

Під спостереженням знаходились діти, хворі на ВДПК, як в стадії загострення, так і в стадії неповної клінічної ремісії. Так, хворих, які перебували у стадії неповної клініко–лабораторної ремісії, було 29 дітей (30,20 %), а в стадії загострення ВДПК – 67 дітей (69,80 %) (рис. 2.3).

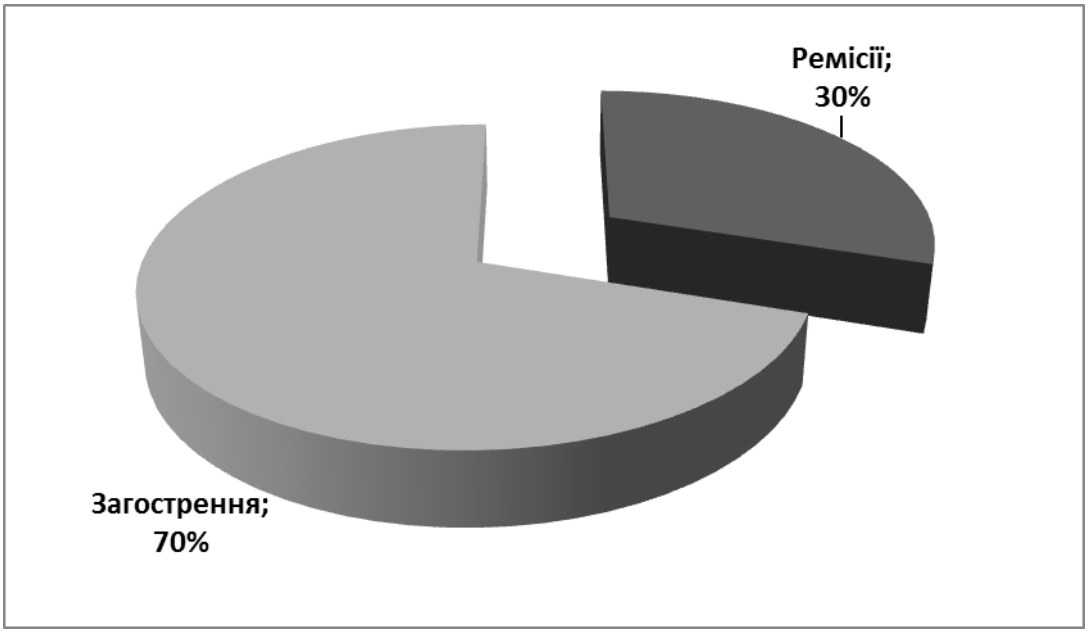

Рис. 2.3. Розподіл дітей, в залежності від стадії ВДПК.

В стадії загострення захворювання більшість пацієнтів - 64 з 67 (95,52%) виявляли скарги на біль у животі, який локалізувався переважно в пілородуоденальній та епігастральній ділянках, а також поєднаної локалізації. Виражений біль при пальпації живота спостерігався в 88% випадків.

Диспепсичні розлади були присутні у 58 з 67 (86,57%) пацієнтів. На порушення апетиту скаржились 23 з 58 (39,65%) дітей. Астеновегетативний синдром з проявами слабкості, підвищеної втомлюваності, головного болю був присутнім у 48 (71,64%) дітей з загостренням ВДПК. В стадії неповної клініко-лабораторної ремісії захворювання у більшості дітей - 22 з 29 (75,86%) також спостерігався біль в животі, що відрізнявся за характером та ступенем вираженості.

Крім того, виражений біль при пальпації в пілородуоденальній та епігастральній ділянках мав місце у 16 з 29(55,17%) хворих, що становило

значно менший відсоток у порівнянні зі стадією загострення захворювання.

Частота прояву диспепсичного синдрому в вигляді печії, відрижки та нудоти була значно меншою і була наявна у 18 дітей (62,07%). Прояви астеновегетативного синдрому спостерігались у 12 (41,37%) хворих.

Аналізуючи особливості клінічної симптоматики у спостережених дітей з ВДПК, в залежності від стадії захворювання, можна стверджувати, що частота больового, диспепсичного, а також астеновегетативного синдромів була найбільш виражена в стадії загострення захворювання (табл. 2.7).

Аналізуючи дослідження кислотоутворюючої функції шлунка хворих на ВДПК, в залежності від статі, було виявлено, що у більшості дівчат і хлопчиків спостерігалась підвищена кислотна продукція шлунка (59 (86,76 %), 24 (85,71 %) відповідно. Незмінна кислотна продукція діагностувалась у меншої кількості дітей – 3-х дівчаток (10,71 %) та 6 хлопчиків (8,82 %). Знижена кислотна продукція шлунка була виявлена у найменшої кількості обстежених дітей – в 1 дівчинки (3,57%) та 3-х хлопчиків (4,41%).

Таблиця2.7

Частота клінічних синдромів у дітей з ВДПК, в залежності від стадії захворювання

Синдроми	n/%	Діти, хворі на ВДПК			
		Стадія загострення, n=67		Неповна клініко-лабораторна ремісія, n=29	
		абс.	%	абс.	%
Больовий синдром	86/89,58	64	95,52*	22	75,86
Диспепсичний синдром	76/79,17	58	86,57*	18	62,07
Астеновегетативний синдром	60/62,5	48	71,64*	12	41,37

Примітка. * - різниця вірогідна відносно дітей, хворих на ВДПК, в стадії неповної клініко-лабораторної ремісії, $p<0,05$.

Аналіз результатів кислотоутворюючої функції шлунка показав, що в групі дітей 7-11 років переважала підвищена кислотна продукція шлунка – 11 хворих (91,6 %), тоді як незмінну кислотну продукцію діагностували в 1 хворого (8,33%), знижена кислотна продукція була відсутня в усіх обстежених дітей даної групи. У дітей вікової групи 12-17 років також переважала підвищена кислотна продукція шлунка – 75 хворих (85,71 %), тоді як незмінну та знижену кислотоутворюючу функцію було діагностовано у меншої кількості дітей – 8 (9,52%), 4 (4,76 %) відповідно (табл. 2.8).

Таблиця 2.8

Розподіл дітей, хворих на ВДПК, в залежності від характеру кислотної продукції та віку

Показники	Діти з незмінною кислотною продукцією, n=9		Діти з підвищеною кислотною продукцією, n=83		Діти зі зниженою кислотною продукцією, n=4	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Всі діти, хворі на ВДПК	9	9,4%	83	86,45%*	4	4,16%
Хлопчики, n=68	6	8,82%	59	86,76%*	3	4,41%
Дівчатка, n=28	3	10,71%	24	85,71%*	1	3,57%
7-11 років, n=12	1	8,33%	11	91,6%*	0	0%
12-18 років, n=84	8	9,52%	72	85,71%*	4	4,76%

Примітка. * - $p<0,05$ - різниця вірогідна віднлсно показників дітей з незмінною кислотною продукцією.

При аналізі зв’язку больового абдомінального синдрому з часом його появи було встановлено, що біль частіше виникав натще (68,75%). Варто зауважити, що гендерної різниці у часі появи больового синдрому та зв’язку із

наявністю H. pylori не встановлено, в обох категоріях дітей спостерігалася загальна тенденція часу появи болю до вживання їжі. Однак, встановлено відмінності у часі виникнення больового синдрому в дітей, у залежності від віку: частіше натще біль турбував дітей 12-18-річного віку, порівняно з дітьми 7-11 років (63,09 % та 25,0 %), (табл. 2.9).

Таблиця 2.9

Час появи больового синдрому в дітей, хворих на ВДПК, в залежності від віку, статі та інфікування H.pylori (%)

Час появи болю	Хворі діти n= 96					
	Вік (роки)		Стать		*H.pylori*	
	7-11, n=12	12-18, n=84	Хлопчики, n=68	Дівчатка, n=28	+, n=77	-, n=19
Натще	3/25	53 /63,09*	44 /64,70	15/53,57	48/62,33	9/47,37
«Голодний» та нічний	2/16,67	18/21,42	18/26,47	6/21,42	20/25,97	2/10,53
Після вживання їжі	1/16,67	5/5,95	5/7,35	3/10,71	3/3,89	1/5,26
Не пов’язаний із вживанням їжі	1/8,33	3/3,57	3 /4,41	2/7,14	2/2,59	1/5,26

Примітка. * - різниця вірогідна щодо дітей 7-11 років, $p<0,05$; * - різниця вірогідна щодо дітей 12-18 років, $p<0,05$.

Всім дітям, як з основної, так і з контрольної груп, був проведений розгорнутий загальний аналіз крові та біохімічне дослідження крові, де було вказано рівень гемоглобіну, еритроцитів, тромбоцитів, лейкоцитів та ШОЕ. Як видно з табл. 2.10, показники лейкоцитів значно вищі ($p \leq 0,01$) у дітей, хворих на ВДПК, у порівнянні з аналогічними показниками здорових дітей.

Таблиця 2.10

Значення основних показників загального аналізу крові у дітей, хворих на ВДПК

Показники	Всі діти, хворі на ВДПК	Здорові діти
	M±m	M±m
Гемоглобін, г/л	130±1,78	130,15±1,41
Еритроцити, 10^{12}/л	4,00±0,03	4,04±0,05
Лейкоцити, 10^{9}/л	7,07±0,28*	6,34±0,13
ШОЕ, мм/год	7,64±0,39	7,77±0,61

Примітка. * - p< 0,05- різниця вірогідна відносно показників здорових дітей.

Провідною ознакою диспепсичного синдрому в дітей із ВДПК була нудота (44,8 ±4,2)%. На другому місці – печія (27,1 ±3,9)% та схильність до закрепів (25±3,9) %. Майже з однаковою частотою дітей із ВДПК турбували відрижка (21,9 ±2,3)% та зниження апетиту (18,8 ±3,5)%. Найрідше хворих турбували нестійкість випорожнень (11,5 ±1,3)%, метеоризм (12,5 ±3,3)% та блювання (9,4 ±2,6)% (табл. 2.11).

Таблиця 2.11

Характеристика диспепсичного синдрому в дітей із виразкою дванадцятипалої кишки

Ознака	Хворі діти	
	абс.	M ± m, %
Відрижка	21	21,9±2,3
Печія	26	27,1±3,9
Нудота	43	44,8±4,2*
Блювання	9	9,4±2,6
Метеоризм	12	12,5±3,3
Зниження апетиту	18	18,8±3,5
Схильність до закрепів	24	25±3,9
Нестійкість випорожнень	11	11,5±1,3

Примітка. * – різниця вірогідна, p<0,05.

На основі аналізу анамнестичних даних встановлено, що у всіх обстежених була виявлена висока частота обтяженої спадковості по гастроентерологічним захворюванням, що спостерігалась у 67 з 96 (69,79%) дітей, серед них у 40 (71%) – по виразці дванадцятипалої кишки та шлунка, у 17 (17,7%) – по хронічному гастродуоденіту. Обтяжена спадковість захворюваннями травного тракту була виявлена як з боку матері, так і з боку батька. Обтяжена спадковість щодо можливості виникнення виразки шлунка та дванадцятипалої кишки мала місце переважно у хлопчиків – 13 (16,46 %) та у 11 дівчаток (11,46%) відповідно (табл. 2.12).

Таблиця 2.12

Характер та частота сімейної спадковості на захворювання травного тракту

Характер обтяженої спадковості	Хлопчики n= 68		Дівчатка n= 28	
	n	%	n	%
Хронічний гастродуоденіт	12	17,6	5	17,85
Виразкова хвороба шлунку та 12 п.к.	30	44,11	10	35,71
Холецистити, панкреатити, гепатити, захворювання кишківника	7	10,29	3	10,71
зі сторони матері	17	25	6	21,42
зі сторони батька	15	22	8	28,57

Встановлено, що найчастішою локалізацією больового синдрому були пілородуоденальна (45,8±5,08) %, епігастральна (27,0±4,5)% ділянки, (1,04±1,0)% дітей з ВДПК не могли локалізувати біль.

За характером больового синдрому у більшості хворих біль мав ниючий характер – 77%, у 6,2% дітей відмічався біль колючого характеру, а у 13,3% – переймоподібний біль, 3,1% не могли охарактеризувати біль. У 50% дітей спостерігався біль інтенсивного характеру. Пов’язуючи больовий синдром з прийомом їжі, то частіше переважав біль «натще», а також після вживання їжі

(68,75%,15,62% відповідно, рідше нічний – у 13,54%, а не пов'язаний із прийомом їжі – у 2,08% хворих.

Оцінка інтенсивності больового синдрому показала, що в дітей, хворих на ВДПК, майже з однаковою частотою він був сильним або помірно вираженим (52,08 % та 37,5 %, p>0,05) та лише у 14,58 % осіб – незначно вираженим (p<0,05) (табл. 2.13).

Таблиця 2.13

Характеристика больового синдрому у дітей з ВДПК.

Показник	хворі діти n=96	
	абс.	M±m,%
1	2	3
Локалізація:		
епігастрій	26	27±4,5
пілородуоденальна ділянка	44	45,8±5,08*
пілородуоденальна ділянка та епігастрій	9	9,3±2,9
пілородуоденальна ділянка та навколопупкова ділянка	10	10,4±3,1
пілородуоденальна ділянка та праве підребер'я	4	3,1±1,8
пілородуоденальна ділянка та ліве підребер'я	2	2,08±1,5
не визначена	1	1,04±1,0
Характер:		
ниючий, тупий	74	77±4,3*
переймоподібний	13	13,5±3,5
колючий, пекучий	6	6,2±2,5
не могли охарактеризувати біль	3	3,1±1,8
Інтенсивність:		
слабкий	14	14,58±3,9
помірний	36	37,5±5,1*
сильний	46	52,08±5,1**

Продовж. табл. 2.13

1	2	3
Час появи:		
натще	66	68,75±4,6*
«голодний» і нічний біль	13	13,54±2,7
після вживання їжі	15	15,62±3,9
не пов’язаний із прийомом їжі	2	2,08±1,5

Примітка. * – різниця вірогідна, $p<0,05$.

Скарги астеновегетативного характеру турбували пацієнтів, хворих на ВДПК, в обох вікових групах. Однак, спостерігались деякі відмінності у частоті виникнення певних симптомів у дітей, в залежності від віку. Так, у групі дітей 7-11 років переважали скарги на часті головні болі – у 4 хворих (33,3 %), тоді як загальна слабкість турбувала 3-х пацієнтів (25 %). Серед дітей 12-18 років переважали скарги на загальну слабкість –38 (45,2%), тоді як часті головні болі діагностувалися у меншої кількості дітей – 32 (38,1 %).

При аналізі астеновегетативного синдрому у дітей основної групи встановлено, що у хлопчиків переважали скарги на загальну слабкість – 35(47,9%), серед дівчат – у 6 (26 %), тоді як часті головні болі діагностували як у дівчат, так і в хлопчиків – 28 (38,3 %) і 8 (34,7 %) відповідно. Емоційну лабільність частіше спостерігали у хлопчиків (у 21(28,7 %), ніж у дівчаток - 3 (13%) (табл. 2.14).

При ВДПК доцільно розрізняти вісцеральний больовий синдром і вісцеральний з іррадіацією, а також вісцеральносоматичний і соматичний синдроми, пов'язані з залученням в процес вісцерального та парієтального листків очеревини. Для вісцерального больового синдрому у хворих з поверхневими виразками і секреторно-моторними розладами, який виникає при розповсюдженні патологічного процесу на м’язевий та серозний шар органів, характерний тупий, помірної інтенсивності, періодичний розлитий біль, переважно в надчеревній ділянці, що носить постійний характер та не залежить від прийому їжі та антацидів.

Таблиця 2.14

Характеристика астеновегетативного синдрому у дітей основної групи, в залежності від віку та статі.

Прояви	Хлопчики, n=68		Дівчатка, n=28		7-11 років, n=12		12-18 років, n=84	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Часті головні болі	28	38,3	8	34,7	4	33,3	32	38,1
Загальна слабкість	35	47,9	6	26	3	25	38	45,2
Емоційна лабільність	21	28,7	3	13	2	16,6	22	26,2
Підвищена втомлюваність	29	39,7	5	21,7	3	25	31	36,9

Біль зазвичай залишається дифузним, але має прояви більшої інтенсивності в зоні ураженого органу. На висоті болю з'являється іррадіація в праве підребер'я – при виразках вихідного відділу шлунка і цибулини дванадцятипалої кишки. Цей біль визначений як вісцеральний больовий синдром з іррадіацією. Соматичний больовий синдром при перфорації виразки у черевну порожнину спочатку проявляється різким обмеженим болем у надчеревній ділянці ("кинджальним" болем), а потім біль стає розлитого характеру, швидко приєднується подразнення парієтального листка очеревини. При цьому виникає різке напруження м'язів передньої стінки живота, особливо епігастральної ділянки, симптом Щоткіна-Блюмберга стає позитивним.

Соматичний біль, на противагу вісцеральному, має постійний характер, точну локалізацію, гострий ріжучий характер, посилюється при русі та диханні.

При пенетрації виразки в навколишні органи й тканини біль стає вісцеральносоматичним, характеризується «точковою» локалізацією, він

втрачає добовий ритм. Локалізація й іррадіація болю в основному залежать від органу, в який пенетрує виразка. Частіше пенетрують виразки задньої та бокової стінок цибулини та постбульбарних відділів дванадцятипалої кишки. ВДПК частіше пенетрують в підшлункову залозу, обумовлюючи постійний інтенсивний біль з іррадіацією в спину та супроводжуються розвитком запальних процесів й ураженням органів з утворенням спайкових процесів (перивісцерит).

Проаналізувавши частоту ускладнень ВДПК у дітей, в залежності від віку, нами було встановлено, що найбільш частим ускладненням, виявленим в обстежених дітей, була кровотеча (у 16 дітей –16,67±3,80)% і, як наслідок, постгеморагічна анемія (у 8 пацієнтів –8,33±2,82)%. Перфорація дванадцятипалої кишки була діагностована у 2 дітей (2,08±1,46%). Пенетрацію у внутрішні органи було також встановлено у 2-х пацієнтів (2,08±1,46%).

При цьому не виявлено залежності частоти появи ускладнень від віку у дітей ($p>0,05$) (табл. 2.15).

Таблиця 2.15

Частота ускладнень у дітей, хворих на ВДПК

Ускладнення	Усі хворі		7-11 років		12-18 років	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Постгеморагічна анемія	8	8,33	2	16,67	6	7,14
Кровотеча	16	16,67	3	25	13	15,48
Перфорація	2	2,08	1	8,33	1	1,19
Пенетрація	2	2,08	1	8,33	1	1,19
Перивісцерит	0	0	0	0	0	0
Стеноз	0	0	0	0	0	0

У 37,4 % хворих діагностовано I ступінь активності запалення СО, у 42,6 % пацієнтів – II ступінь активності запалення СО, у 20,0 % хворих – III ступінь активності запалення СО.

У хворих із H. pylori(+) ВДПК значно частіше, ніж у пацієнтів із H. pylori(–) ВДПК, реєстрували III ступінь активності запалення (30,4 % проти 7,7 %, $p<0,01$); II ступінь виявлено у 48,0 % та 46,2 % хворих ($p>0,05$) та I ступінь – у 21,6 % та 46,2 % дітей відповідно ($p<0,05$).

У всіх дітей з загостренням ВДПК СОДПК характеризувалась наявністю ендоскопічних ознак неспецифічного запалення.

У більшості дітей з загостренням ВДПК СОДПК характеризувалась наявністю ендоскопічних ознак набряку та гіперемії високого та середнього ступеня: у 66 (98,50%) та 67 (100%) дітей відповідно.

У половини (53%) хворих при загострені захворювання були присутні ознаки враження стравоходу в вигляді езофагіту I-II ступенів. У всіх дітей в стадії неповної клініко-лабораторної ремісії спостерігались ознаки неспецифічного запалення слизової оболонки гастродуоденальної зони, хоча вони були менш виражені, ніж при загострені захворювання.

В слизовій оболонці цибулини дванадцятипалої кишки в стадії неповної клініко-лабораторної ремісії частота проявів набряку мала тенденцію до зниження у 26 (89,65%,($p<0,05$)) дітей відповідно, а сильна та середня гіперемія була присутньою у 23 (79,31%) дітей, тобто значно рідше, ніж в стадії загострення ВДПК ($p<0,05$). Ознаки езофагіту I-II ступенів за даними ендоскопії також мали місце у більшої частини пацієнтів: у 25 з 41 (60%). Відповідно, у дітей з загостренням ВДПК ендоскопічні ознаки неспецифічного запалення слизової оболонки гастродуоденальної зони були більш виражені у порівнянні зі стадією неповної клінічної ремісії. Порушення моторно-евакуаторної функції у вигляді гастро-езофагеального та дуодено-гастрального рефлюксів виявились у 21 (52%) і 16 (39%) хворих, що не мало значної різниці у порівнянні зі стадією загострення.

Серед обстежених дітей вперше виявлена ВДПК спостерігалась у 44 (45,83%) хворих, рецидивуючий перебіг був виявлений у 52 (54,16%) пацієнтів. В СОДПК при вперше виявленій виразці набряк та гіперемія сильного і середнього ступенів помітно переважали і визначалися у 43 із 44

(97,72%) та в 42 (95,45%) обстежених відповідно.

При порівнянні проявів неспецифічного запалення слизової оболонки при вперше виявленій та рецидивуючій ВДПК не було виявлено значної різниці між ступенем набряку та гіперемії в обстежених хворих (p>0,05). Таким чином, у дітей з ВДПК спостерігались зміни ендоскопічних показників, в залежності від стадії захворювання (табл. 2.16).

Таблиця2.16

Ендоскопічна характеристика слизової оболонки дванадцятипалої кишки, залежно від стадії та перебігу захворювання.

Групи дітей		Стадія		Перебіг	
		Загострення, n=67	Неповна клініко-лаб. ремісія, n=29	Вперше виявлена, n=44	Рецидивуючий перебіг, n=52
Гастро-езофагеальний рефлюкс		17 (25%)	10 (34%)	13 (29,5%)	14 (26%)
Ступінь набряку	Виражена або помірна	66 (98,50%)*	26 (89%)	43 (97,72%)	49 (94%)
	Слабка або відсутня	1 (1,49)	3 (10%)	1 (2%)	3 (6%)
Ступінь гіперемії	Виражена або помірна	67 (100%)*	23 (79,31)	42 (95%)	48 (92)
	Слабка або відсутня	0	6 (16%)	2 (5%)	4 (8%)
	Дуодено-гастральний рефлюкс	14 (23%)	8 (20,68%)	13 (29,55%)	9 (17%)

Примітка. * - різниця вірогідна щодо дітей, хворих на ВДПК, в стадії неповної клініко-лабораторної ремісії, p<0,05.

2.2 Методи дослідження

Для верифікації діагнозу ВДПК застосовані такі методи дослідження: вивчення скарг, анамнезу захворювання, анамнезу життя, дані об'єктивного дослідження, комплекс лабораторних (загально-клінічних, біохімічних) та інструментальних досліджень, а також біопсія слизової ДПК з наступним морфологічним дослідженням біоптатів.

Під час обстеження хворих нами детально зібраний анамнез захворювання та життя, визначена спадковість по захворюванню травного тракту, всі зібрані скарги були розподілені за синдромами (больовий, диспепсичний, астеновегетативний). Усім досліджуваним дітям були проведені детальні клінічні та загальноприйняті лабораторні обстеження, такі як: загальний аналіз крові, сечі, біохімічні тести з визначенням загального білка та його фракцій, трансаміназ глюкози в плазмі крові, ІФА- дослідження сироватки крові на визначення вмісту тол-подібних рецепторів та рівня епідермального фактору росту, копроцитограма, аналіз калу на наявність яєць гельмінтів та за потребою інші дослідження.

До програми обстеження включено таке інструментальне дослідження як ЕФГДС, що є основним методом верифікації запальних захворювань верхніх відділів травного тракту, за допомогою якого нами були встановлені ступінь та поширеність ураження дванадцятипалої кишки. Усім дітям проведене ЕФГДС за допомогою відеосистеми "VIDEO SYSTEM OTV-SC, OLIMPUS GIF-XPE". Запально-дистрофічні зміни ДПК оцінювалися за допомогою критеріїв Григор'єва П.Я. та співавт. (1985), згідно з якими виділяли три ступені активності патологічного процесу: 1 ступінь (помірно виражене запалення) – слизова нерівномірно набрякла з вогнищами плямистої гіперемії і помірною кількістю слизу; 2 ступінь (виражене запалення) – набряклість та гіперемія більш значні, можливі дрібнокрапчасті підслизові

крововиливи, слизова легко травмується, густо вкрита слизом, місцями білим нашаруванням; 3 ступінь (різко виражене запалення) – набряк та гіперемія носять дифузний характер, слизова вкрита сірим слизом, часто зустрічаються вогнища підслизових геморагій та дрібні ерозії.

Ультразвукове дослідження (УЗД) органів ТТ (печінки, жовчних шляхів, підшлункової залози) проводили апаратом ”Philips HDII XE” конвексним датчиком 2-5 МГц. За необхідності проводилось УЗД серця, нирок, жіночих статевих органів та ін., реоенцефалографія, електрокардіографія (ЕКГ), комп’ютерна томографія органів черевної порожнини, електроенцефалографія тощо.

Базальну топографічну pH-метрію всього шлунка проводили за методикою В.М.Чернобрового (2002р.) для визначення індивідуальної внутрішньошлункової ацидності-лужності пацієнта. Реєстрацію внутрішньошлункового pH здійснювали по каналу – тракту шлунка («по глибині») через кожен 1 см.

Для діагностики інфекції H.pylori нами використовувався уреазний тест (URE-HPtest, Чехія), призначений для швидкої ідентифікації H.pylori в біоптаті на основі визначення уреазної активності. Біоптат набирається методом щипкової біопсії в кількості 1 клаптик з антрального відділу шлунка. Реакція базується на тому, що сечовина, яка є у шлунку, під впливом уреази H.pylori розпадається з виділенням іонів амонію (2NH4+). Це збільшує pH середовища, що можна оцінити за допомогою кольорового індикатора. При зсуві pH у лужний бік під впливом барвника фенол-рот змінює забарвлення на червоний колір. Оцінка результату проводиться через 5-10 хв., 30-60 хв. та 3-4 години.

Визначення вмісту тол-подібних рецепторів 4 в сироватці крові

Принцип методу: вміст тол-подібних рецепторів 4 в сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором “Human тол-подібні рецептори 4 ELISA Kit” (NeoBiolab, США) у відповідності до інструкції фірми-виробника.

Методика ІФА

В лунки планшетів, на стінках яких адсорбовані антитіла до естрадіолу, додавали по 100 мкл стандартних розчинів (з концентраціями естрадіолу - 0; 1,0; 2,5; 5,0; 10,0; 25,0 нг/мл), 50 мкл ензимного кон'югату (стрептавідин-пероксидази), перемішували 10 с. Інкубували 60 хв. при 37◦С у вологій камері для утворення на твердій фазі комплексу АТ-АГ-АТ-ензим. Лунки відмивали від надлишку незв'язаних реагентів, вносили в них по 50 мкл хромогенного субстрату. Перемішували, інкубували 15 хв. при 25◦С, реакцію зупиняли 50 мкл стоп-розчину і фотометрували при 450 нм (диференційний фільтр 630 нм) на автоматичному аналізаторі STAT FAX 303/PLUS.

Біологічний матеріал: проби сироватки крові, що зберігались при -20С◦ у мікропробірках Еппендорф. Всі проби придатні для проведення дослідження. Гемолізовані, ліпемічні зразки сироватки крові та зразки зі згустками не досліджувались.

Визначення вмісту EGF в сироватці крові

Принцип методу: вміст епідермального фактору росту (EGF) в сироватці крові визначали імуноферментним методом (ELISA) з використанням набору "Human EGF ELISA Kit" (Invitrogen, США) у відповідності до інструкції фірми-виробника. В лунки планшетів, на стінках яких адсорбовані антитіла до EGF, додавали по 100 мкл стандартних розчинів (з відомими концентраціями EGF), 100 мкл проб, інкубували 120 хвилин при 22◦С. Далі лунки 4 рази промивали буферним розчином, вносили 100 мкл біотинового кон'югату, інкубували 60 хв., промивали 4 рази. Вносили 100 мкл ензимного кон'югату (стрептавідин-пероксидази), перемішували, закривали лунки адгезивною плівкою. Інкубували 30 хв. при 22◦С для утворення на твердій фазі комплексу АТ-АГ-АТ-ензим. Лунки відмивали від надлишку незв'язаних реагентів, вносили в них по 100 мкл хромогенного субстрату. Перемішували, інкубували 30 хв. при 22◦С, реакцію зупиняли 100 мкл стоп-розчину і фотометрували при 450 нм (диференційний фільтр 630 нм) на автоматичному аналізаторі STAT

FAX 303/PLUS.

На даний час найбільш поширеним методом діагностики хронічних гастродуоденальних захворювань є фіброгастродуоденоскопія з біопсією та наступним морфологічним дослідженням біоптату. Проводилось гістологічне дослідження дуоденобіопсій тридцяти одного хворого з ВДПК. Взятий матеріал фіксувався 10%-вим водним розчином нейтрального формаліну не менше ніж 48 годин, потім його промивали, зневоднювали у системі багатоатомних спиртів, заливали в парафінові блоки за стандартною схемою. Приготовані напівтонкі зрізи товщиною 5-7 мкм фарбували гематоксилін-еозином, після чого проводили мікроскопію готових гістологічних препаратів за допомогою світлового мікроскопа OLIMPUS BX41 при збільшеннях у 200 та 400 разів. Також дуоденобіопсії фарбували за методом Романовського-Гімзи для виявлення збудника H.pylori та асоційованим з ним хронічним запаленням СОДПК. При мікроскопічному дослідженні оцінювали дванадцятипалу кишку хворих на ВДПК, наявність і характер патологічних та реактивних змін у ній. При цьому в біоптатах дванадцятипалої кишки визначали відносний об’єм епітеліоцитів, відносний об’єм капілярів, висоту епітеліоцитів, капілярно–епітеліоцитарні співвідношення, діаметр ядер епітеліоцитів, відносний об’єм уражених епітеліоцитів, відносний об’єм залозистих структур, клітинну щільність інфільтрату. Також у біоптатах СОДПК визначалась загальна площа біоптату, загальна кількість клітинних елементів у запальному інфільтраті, кількість плазматичних клітин, кількість лімфоцитів, наявність кишкової метаплазії.

Статистична обробка отриманих результатів була проведена із застосуванням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Розраховувалась середня арифметична величина (M) та стандартна помилка показників (m). У разі якісних ознак розраховували частоту прояву (%) та її стандартну помилку (m%). Оцінювали правильність розподілу ознак за кожним з отриманих варіаційних рядів, середні значення кожної ознаки, що вивчалася, стандартні помилки та відхилення.

Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами при правильному розподілі визначали за допомогою критерію Стьюдента для незалежних величин, а в інших випадках – за допомогою U-критерія Манна–Уітні. Оцінку кореляційних зв'язків у хлопчиків і дівчаток загалом проводили з використанням параметричної статистики Пірсона, а в залежності від віку – із застосуванням непараметричної статистики Спірмена. З метою виконання порівняльного аналізу результатів обстеження хворих на ВДПК, була обстежена група (25) практично здорових дітей, яким було виконано весь комплекс клінічного, біохімічного дослідження, визначення маркерів синдрому запальної відповіді, а також інструментальних досліджень.

Висновки

Таким чином встановлено, що серед 96 обстежених дітей хворих на ВДПК, переважали пацієнти від 12 до 18 років –84 дітей (87,5±3,37)%, з них 59 (70,24%) хлопчиків та 25 (29,76%) дівчаток. Виявлено, що кількість хлопчиків, хворих на ВДПК, в 2,43 рази переважала над кількістю дівчат.

Згідно з отриманими результатами дослідження у (80,2±4,06) % дітей, хворих на ВДПК, спостерігалась H.pylori (+) форма захворювання, що в 4,05 рази більше, ніж пацієнтів з H.pylori (-) ВДПК.

У дітей з ВДПК клінічна картина характеризувалась переважанням середнього ступеня важкості захворювання 71(73,96±4,54)%. Важкий перебіг захворювання спостерігався у 19 (19,79±4,06)% пацієнтів, що було у 3,1 рази більше, ніж при легкому ступені захворювання, який мали лише 6 (6,25±2,47)% хворих з ВДПК. У переважної більшості дітей, хворих на ВДПК, підвищується шлункова секреція зі значним переважанням у хлопчиків, хворих 12-18 років при ВДПК, асоційованій з H.pylori. Виявлено, що найчастішими супутніми захворюваннями гепатобіліарної системи були ФРБТ, що мали місце у 36 дітей (37,5±4,94) %, реактивні зміни підшлункової залози спостерігались у 19 хворих (19,79±4,06)%, холецистит у 2 дітей(2,08±1,45)%.

Дітей, які перебували у стадії неповної клініко–лабораторної ремісії було 29 чоловік (30,20 %), а в стадії загострення ВДПК – 67 чоловік (69,80 %).

Стадія загострення характеризувалася наявністю більш виражених ендоскопічних ознак неспецифічного запалення СОДПК. В СОДПК в стадії неповної клініко-лабораторної ремісії частота проявів набряку мала тенденцію до зниження у 3 (10%) дітей відповідно, а сильна та середня гіперемія була присутньою у 23 (79,31%) дітей, тобто значно рідше, ніж в стадії загострення ВДПК.

Основні положення розділу опубліковані у наступних друкованих працях:

1.Буглова Н.О. Клінічні особливості виразкової хвороби дванадцятипалої кишки у дітей /Н.О.Буглова // Biomedical and biosocial anthropology. – 2015. - №25. – с. 113 – 117.

2. Дудник В.М. Вікова залежність виразності основних клінічних синдромів у дітей з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки/ В. М. Дудник, Н.О. Буглова // Медичні та фармацевтичні науки: аналіз сучасності та прогноз майбутнього: Міжнародна наук. - практ. конф., 12–13 грудня 2014р. : тези доп. – Дніпропетровськ, 2014. - С. 59-61.

3.Дудник В.М. Особливості клінічного перебігу та ускладнень виразкової хвороби дванадцятипалої кишки у дітей / В. М. Дудник, Н.О. Буглова // Актуальні проблеми педіатрії : мат. XI конгресу педіатрів України, 7-9 жовтня 2015р. : тези доп. – Київ, 2015. – Міжнародний журнал педіатрії, акушерства і гінекології (Додаток). - Т. 8/№1. - С. 33–34.

4.Дудник В.М. Особливості клінічного перебігу виразкової хвороби дванадцятипалої кишки у дітей в залежності від наявності інфікування Helicobacter pylori /В. М. Дудник, Н.О. Буглова, Т.Л.Маланіна // Актуальні проблеми педіатрії : мат. X конгресу педіатрів України, 6-8 жовтня 2014р. : тези доп. – Київ, 2014. – Міжнародний журнал педіатрії, акушерства і гінекології (Додаток). - Т. 6/№1. - С. 27–28.

РОЗДІЛ 3
ВМІСТ В СИРОВАТЦІ КРОВІ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ВИРАЗКУ ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ EGF ТА ЙОГО ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК З ВАЖКІСТЮ ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ

Незважаючи на великий досвід, накопичений під час дослідження ВДПК в дитячому віці, численні проблеми в області етіології, патогенезу та терапії залишаються не вирішеними. В даний час увага багатьох дослідників зосереджена на визначенні особливостей регенерації СОДПК при ВДПК, як одного з найважливіших захисних факторів при даній патології.

В забезпеченні репаративної регенерації при пошкодженні СОДПК велику роль відіграють молекулярні механізми регуляції, в першу чергу ростові фактори. Особливо важливим для регенерації є епідермальний фактор росту (EGF), що прискорює міграцію та проліферацію епітелію, посилює ангіогенез. З одного боку EGF можна розглядати при ВДПК в якості важливого фактору, що використовується організмом для ліквідації запально-деструктивних змін слизової оболонки та її захисту від зовнішніх і внутрішніх агресивних впливів. З іншого боку, даний біохімічний показник може служити в якості специфічного маркеру репаративної функції ВДПК і в зв'язку з цим становить інтерес в дослідженні з метою прогнозування перебігу захворювання, адекватності проведеної терапії. Останнім часом зміни ендогенних регуляторів проліферації в організмі при гастроентерологічній патології, в тому числі при виразці, розглядаються в багатьох роботах, проте більшість з них стосується визначення показників у дорослих, які не відображають при цьому їх динаміку в залежності від стадії та перебігу захворювання.

3.1 Оцінка вмісту EGF в сироватці крові дітей, хворих на виразку дванадцятипалої кишки.

Ми провели дослідження рівня EGF в сироватці крові у 69 дітей, хворих на ВДПК, які знаходились під спостереженням до початку лікування. У них були значно вищі показники EGF в сироватці крові у порівнянні зі здоровими дітьми (табл. 3.1). Так, в сироватці крові у дітей із ВДПК спостерігалось збільшення вмісту EGF в 1,90 рази порівняно з групою практично здорових дітей – 534 [451-695] пг/мл та 280 [206-332] пг/ мл ($p<0,05$) відповідно.

Таблиця 3.1

Вміст EGF в сироватці крові у дітей, хворих на ВДПК

Група хворих	**EGF , пг/мл**		
	(M ± m)	**Me**	**25-75-й** перцентилі
Основна група	576,85±20,02*	534	451-695
Група практично здорових дітей	284± 22,67	280	206-332

Примітка. *- різниця вірогідна щодо групи здорових дітей**,** $p<0,05$

Варто зазначити, що суттєвої різниці між показниками концентрації EGF в залежності від статево-вікових особливостей не виявлено ($p>0,05$). Однак, дещо вищі показники діагностовано в хлопчиків 545,5 [450,8- 718] пг/мл та 529 [441,5-669,5] пг/мл ($p>0,05$) та в осіб 7-11 років 545,1[450,8-698,05] пг/мл та 534[451 -694,6] пг/мл ($p>0,05$) (рис 3.1).

Ми проаналізували особливості змін EGF в сироватці крові в залежності від стадії та перебігу виразки ДПК, а також наявності або відсутності H. pylori інфекції.

Оцінка показників EGF в сироватці крові у дітей з ВДПК при загостренні та неповній клінічній ремісії представлена в (табл. 3.2).

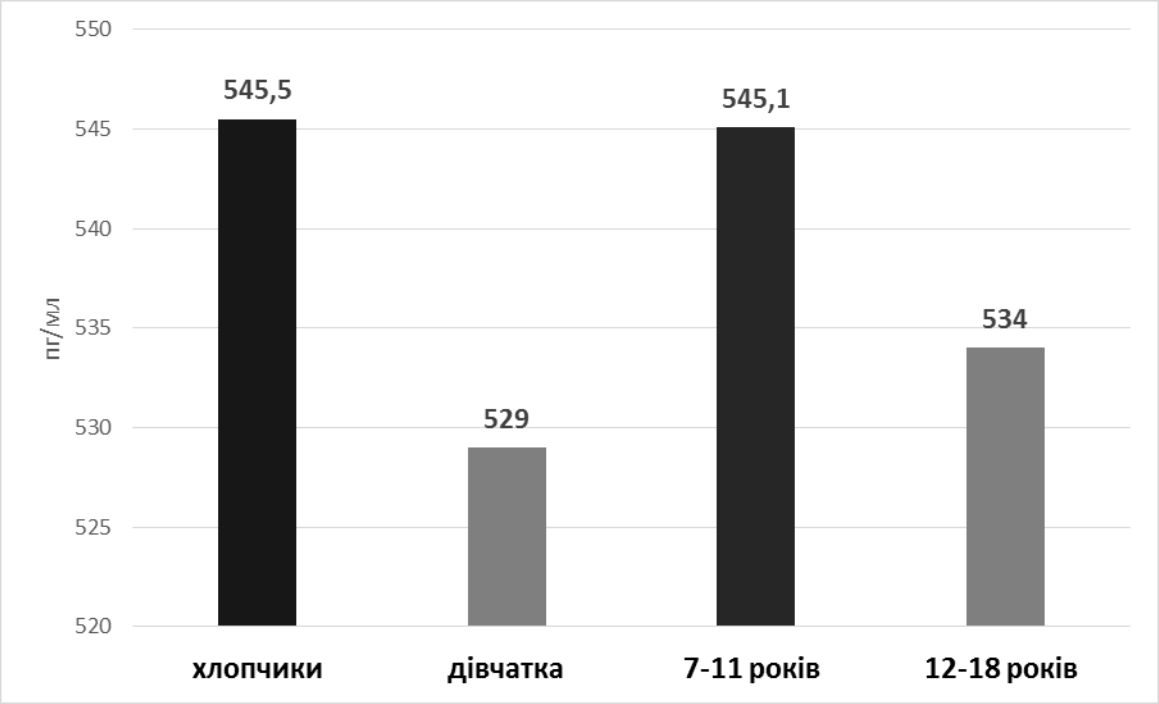

Рис 3.1. Вміст EGF в дітей, хворих на ВДПК, в залежності від статі та віку.

Таблиця 3.2

Вміст EGF в сироватці крові у дітей, хворих на ВДПК, в залежності від стадії захворювання

Група хворих	**EGF , пг/мл**		
	(M ± m)	**Me**	**25-75-й** перцентилі
Загострення n =54	600 ± 24,10**	588,8	450,8-724,5
Неповна клініко-лабораторна ремісія n =15	493,43± 19,87*	483	450,8-522,1
Група практично здорових дітей n =25	284± 22,67	280	206-332

Примітки:

1. *- різниця вірогідна щодо групи здорових дітей**,** $p<0,05$;
2. **- різниця вірогідна щодо дітей, хворих на ВДПК, в стадії неповної клініко-лабораторної ремісії , $p<0,05$.

При аналізі рівня EGF в стадії загострення ВДПК мало місце збільшення його значення в сироватці крові на 52,67%, в порівнянні зі здоровими дітьми

(600 ± 24,10) пг / мл) (p < 0,05), що можна пояснити запальними змінами, які відбуваються в СОДПК. В стадії неповної клінічної ремісії відбувалося зниження вмісту EGF (в 1,21 рази), в порівнянні з загостренням ВДПК (493,43 ± 19,87) пг / мл) (p < 0,05), проте показник залишався вищим (на 42,44%) відносно групи контролю.

Аналізуючи вміст EGF в сироватці крові, в залежності від наявності H. pylori, було виявлено збільшення даного показника в (1,96 рази) (до 558,52 ± 39,10) пг / мл) (p<0,05), в порівнянні з групою контролю (табл. 3.3). При H. pylori(–)ВДПК вміст EGF був значно нижчим, ніж у хворих з H. pylori(+) (на 14,42%), складаючи (478 ± 28,14) пг / мл) (p<0,05), проте перевищуючи нормальні значення (в 1,68 рази).

Таблиця 3.3

Вміст EGF в сироватці крові у дітей, хворих на ВДПК, в залежності від наявності H. pylori інфекції

Група хворих	**EGF , пг/мл**		
	(M ± m)	**Me**	**25-75-й** перцентилі
H. pylori(+), n =50	558,52± 39,10**	515	425,1-651
H. pylori(–), n =19	478 ± 28,14*	451	411-566
Група практично здорових дітей n =25	284± 22,67	280	206-332

Примітки:

1. *- різниця вірогідна щодо групи здорових дітей, p<0,05;
2. **- різниця вірогідна щодо дітей, хворих на H. pylori (–) ВДПК, p<0,05.

При дослідженні вмісту EGF на різних стадіях ВДПК, в залежності від наявності або відсутності H. pylori інфекції, було виявлено, що рівень в сироватці крові був вищим у H. pylori (+) дітей в 1,18 рази у порівнянні з H. pylori (–) пацієнтами в стадії загострення (572,51 ± 31,83) та (483 ± 37,38) пг/мл)) (p<0,01) відповідно та на 49,61% відносно норми (табл. 3.4). Рівень

EGF в стадії неповної клініко-лабораторної ремісії суттєво не відрізнявся, в залежності від наявності H. pylori та становив (488,6 ± 13,32) пг/мл) для H. pylori (+) виразки та (463,8 ± 27,54) пг/мл) H. pylori (–) відповідно.

Таблиця 3.4

Вміст EGF в сироватці крові у дітей, хворих на ВДПК, при різних стадіях захворювання, в залежності від наявності або відсутності *H. pylori*

Група хворих	EGF , пг/мл		
	(M ± m)	Me	25-75-й перцентилі
Загострення H. pylori(+), n =40 H. pylori(–), n =14	 572,51 ± 31,83 ** 483 ± 37,38*	 530,9 455,4	 483- 647,5 401,4-585,4
Неповна клініко-лабораторна ремісія H. pylori(+), n =10 H. pylori(–), n =5	 488,6 ± 13,32 463,8 ± 27,54	 483 450,8	 450,8-522,1 423,2-487,6
Група практично здорових дітей n =25	284± 22,67	280	206-332

Примітки:

1. *- різниця вірогідна щодо групи здорових дітей**,** p<0,05;
2. **- різниця вірогідна щодо дітей, хворих на H. pylori (–) ВДПК, в стадії загострення, p<0,05.

Розподіл рівня EGF здійснювали за допомогою статистичного методу поділу варіаційних рядів на квартилі. I квартиль – менше 450 пг/мл, II квартиль– 451-534 пг/мл, III квартиль – 534-695 пг/мл, IV квартиль –понад 695 пг/мл.

Встановлено, що кількість дітей, які мали вміст EGF понад 695 пг/мл – на рівні IV квартилю була значно більшою з загостренням ВДПК (29,63±

6,21)%, ніж тих, які знаходились в стадії неповної клініко-лабораторної ремісії захворювання (13,33± 8,77)% (p<0,05) (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Кількість дітей, хворих на ВДПК, при різному вмісті EGF, в залежності від стадії захворювання

EGF, пг/мл	Стадія загострення ВДПК, n =54		Стадія неповної клін.-лаб.ремісії ВДПК, n =15	
	абс.	%	абс.	%
I квартиль <450,8	8	14,82±4,83	5	32,25±12,48
II квартиль 451-534	17	31,48±6,32	5	32,25±12,48
III квартиль 534-695	13	24,07±5,82	3	18,75±10,39
IV квартиль > 695	16	29,63± 6,21*	2	13,33± 8,77

Примітка. * - різниця вірогідна щодо дітей, хворих на ВДПК, в стадії неповної клініко-лабораторної ремісії захворювання, p<0,05.

Порівнюючи кількість дітей, хворих на ВДПК, в залежності від наявності H. pylori, було встановлено, що діти з H. pylori (+) ВДПК (32± 6,59)% переважали в 3,03 рази в порівнянні з H. pylori(–) виразкою (10,53± 8,77)% (p<0,05) з вмістом EGF понад 695 пг/мл на рівні IV квартилю (табл. 3.6).

Ми провели оцінку вмісту EGF в залежності від наявності або відсутності основних клінічних синдромів та на різних стадіях захворювання. При дослідженні було встановлено, що рівень EGF був суттєво вищим у дітей з відсутністю больового 837 [752-936] пг/мл, диспепсичного 722 [681-759] пг/мл та астеновегетативного синдромів 738,5 [695-759] пг/мл в (1,42, 1,38, 1,28 рази), порівняно з дітьми з наявними проявами основних клінічних синдромів 589[451-713] пг/мл, 522[446-683] пг/мл, 575[451-696] пг/мл (p<0,05) відповідно (табл. 3.7).

Таблиця 3.6

Кількість дітей, хворих на ВДПК, при різному вмісті EGF, в залежності від наявності або відсутності H. pylori

EGF, пг/мл	ВДПК H. pylori (+), n =50		ВДПК H. pylori(–), n =19	
	абс.	%	абс.	%
I квартиль <450,8	7	14 ±4,90	6	31,58±10,66
II квартиль 451-534	15	30±7,67	7	36,84±11,06
III квартиль 534-695	12	24 ±7,44	4	21,05±9,35
IV квартиль > 695	16	32± 6,59*	2	10,53± 8,77

Примітка. *- різниця вірогідна щодо дітей, хворих на H. pylori(–) виразку дванадцятипалої кишки, p<0,05.

Таблиця 3.7

Вміст EGF, в залежності від наявності або відсутності основних клінічних синдромів та на різних стадіях захворювання

Синдроми	Стадія загострення захворювання n=54		Стадія неповної клінічної ремісії n=15	
	Наявність	Відсутність	Наявність	Відсутність
Больовий синдром	589[451-713]	837[752-936]*	487[460-534]	423[411,5-455,5]
Диспепсичний синдром	522[446-683]	722[681-759]*	492[467-545,5]	476[437 -499]
Астеновегетативний синдром	575[451-696]	738,5[695-759]*	488[451-511]	476[423-534]

Примітка. *-різниця вірогідна щодо дітей, хворих на ВДПК, в стадії загострення з відсутніми проявами основних клінічних синдромів, p<0,05.

Також було проведено оцінку вмісту EGF, в залежності від наявності або

відсутності основних клінічних синдромів при різному ступені важкості захворювання.

Аналізучи вміст EGF в сироватці крові при важкому перебігу ВДПК встановлено, що у дітей з відсутніми проявами больового 851[805-922,5] пг/мл, диспепсичного 626 [575-681] пг/мл та астеновегетативного синдромів 678 [557-717] пг/мл були виявлені значно вищі показники даного маркеру на (43,01%,22,84%, 28,76%) порівняно з тими, що мали прояви основних клінічних синдромів 485 [432-589] пг/мл, 483 [451-529] пг/мл, 483 [423-575] пг/мл ($p<0,05$). При ВДПК середнього ступеня важкості підвищення рівня EGF спостерігалось при відсутності больового та астеновегетативного синдромів у (1,27 та 1,16 рази) 925 [897-980] пг/мл та 849 [750-980] пг/мл в порівнянні з тими дітьми, у яких вони були присутніми 727 [681-759] пг/мл, 731[676,5-766] пг/мл ($p<0,05$) (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Вміст EGF, в залежності від наявності або відсутності основних клінічних синдромів при різному ступені важкості захворювання

Синдроми	Важкий ступінь n=16		Середній ступінь важкості n=53	
	Наявність	Відсутність	Наявність	Відсутність
Больовий синдром	485[432-589]	851[805-922,5]*	727[681-759]	925[897-980]**
Диспепсичний синдром	483[451-529]	626[575-681]*	745[683,5-766]	773[727-869]
Астено-вегетативний синдром	483[423-575]	678[557-717]*	731[676,5-766]	849[750-980]**

Примітки:

1. *- різниця вірогідна щодо дітей, хворих на ВДПК важкого ступеня, з відсутніми проявами основних клінічних синдромів, $p<0,05$;
2. **- різниця вірогідна щодо дітей, хворих на ВДПК середнього ступеня важкості, з відсутніми проявами основних клінічних синдромів, $p<0,05$.

Проведено кореляційний аналіз вмісту EGF з показниками рівня

кислотоутворюючої функції шлунка та клінічною симптоматикою, який показав наявність зворотніх зв'язків із важкістю клінічних проявів (n=69, r_{xy}=-0,53, p<0,05) та з рівнем кислотоутворюючої функції шлунка (n=69, r_{xy}=-0,46, p<0,05).

Обстеженим дітям проведено аналіз змін рівня EGF в сироватці крові, в залежності від важкості перебігу захворювання.

Діти з наявністю виразкового дефекту були поділені на 2 групи – з середнім ступенем важкості захворювання і з важким перебігом.

Відмінності значень EGF в сироватці крові представлені в (табл. 3.9). У пацієнтів з важким перебігом ВДПК зазначалося підвищення EGF у сироватці крові в порівнянні з нормою. Так, збільшення даного показника спостерігалося в сироватці крові в 2,62 рази - до (743,48 ± 35,97) пг / мл) (p<0,05). При середньому ступені важкості захворювання вміст EGF був значно нижчим, ніж у хворих з важким перебігом ВДПК, складаючи (526,53 ± 18,96) пг / мл) (p<0,05), проте істотно перевищуючи нормальні значення (p<0,05) в сироватці крові - в 1,85 рази.

Отже, у дітей з ВДПК важкий перебіг захворювання асоціювався з підвищенням EGF.

Варто зазначити, що вміст EGF у дітей, хворих на H. pylori (+) ВДПК при середньому ступені важкості захворювання був вищим (на 48,70%) відносно норми (p<0,001) і становив (553,64±24,07) пг/мл). При важкому перебігу H. pylori (+) ВДПК його вміст був більшим (у 1,52 рази), ніж у хворих з середнім ступенем важкості і складав (743,48 ± 35,97) пг/мл) (p<0,001) (рис.3.2).

Таким чином, мало місце збільшення дисрегенераторних порушень при несприятливому перебігу виразки, що може бути обумовлено максимальним ступенем запально-деструктивного процесу.

Таблиця 3.9

Вміст EGF в сироватці крові у дітей, хворих на ВДПК, в залежності від важкості перебігу

Група хворих	EGF , пг/мл		
	(M ± m)	Me	25-75-й перцентилі
Важкий, n =16	743,48± 35,97**	749,8	691,2-788,9
Середній, n =53	526,53 ± 18,96*	533,6	450,8-695
Група практично здорових дітей, n =25	284± 22,67	280	206-332

Примітки:

1. *- різниця вірогідна відносно групи здорових дітей**,** p<0,05;
2. **-різниця вірогідна щодо дітей, хворих на ВДПК з середнім ступенем важкості захворювання, p<0,05.

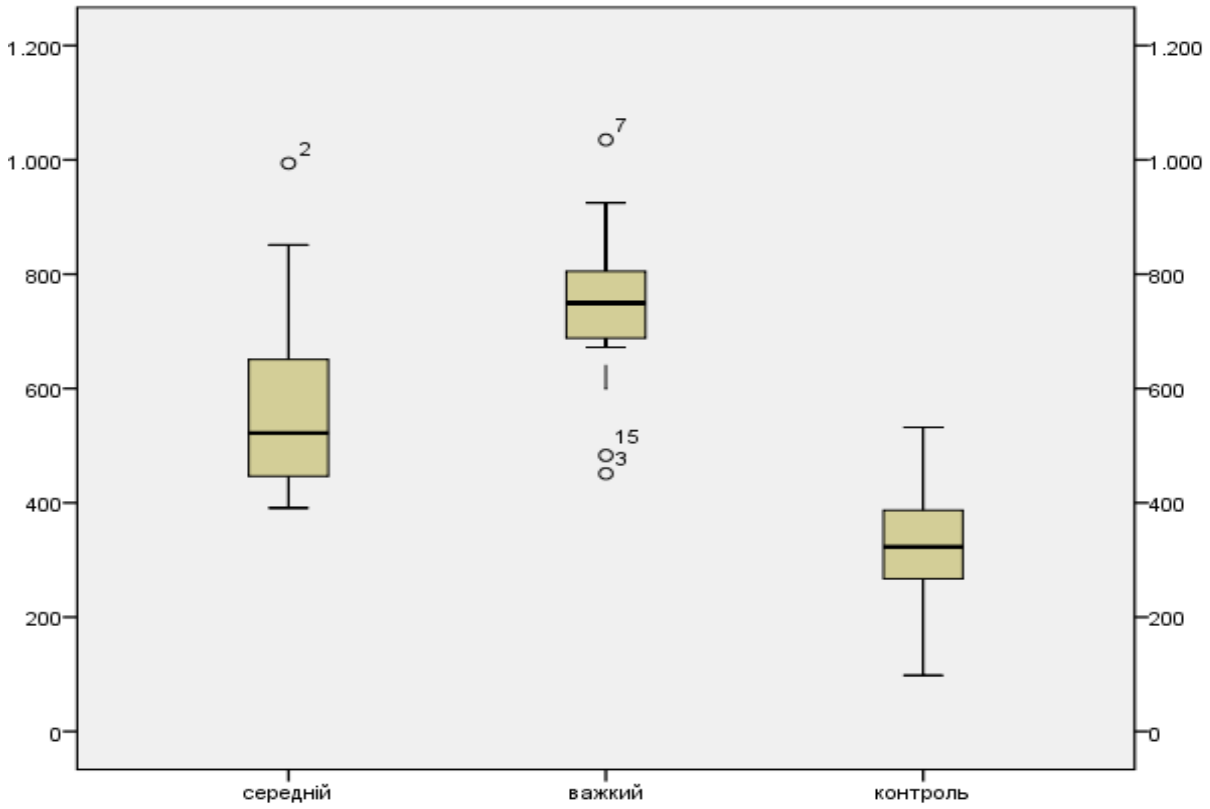

Рис.3.2.Рівень епідермального фактору росту в сироватці крові в залежності від ступеня важкості захворювання у дітей ,хворих на H.pylori (+) ВДПК

Відновлення структури і функцій слизової оболонки відбувається під впливом великої кількості ендогенних факторів, одним з яких є EGF, що стимулює клітинну проліферацію і диференціювання. З погляду патофізіології, будь-яке вогнище запалення, незалежно від місця його розташування, завжди повинно розглядатися як захисна реакція організму на пошкодження, при цьому дія всіх її компонентів в кінцевому підсумку спрямована на ізоляцію та усунення пошкодження, а також відновлення (або заміщення) тканин. Тому в стадії загострення значне збільшення концентрації EGF в сироватці крові може свідчити про єдність механізмів підвищення продукції ростового фактору епітеліальними клітинами травного тракту, ендотелієм судин, а також клітинами місцевого мононуклеарного інфільтрату.

Зниження показників EGF в сироватці крові в стадії неповної клініко-лабораторної ремісії може бути обумовлено особливостями перебігу патологічного процесу на даній стадії захворювання, так як зменшується потреба в інтенсивних темпах проліферації клітин гастродуоденальної слизової оболонки, які були необхідні при загостренні захворювання. Більш високі значення EGF в стадії неповної клініко-лабораторної ремісії в сироватці крові в порівнянні з групою контролю можуть бути обумовлені запальними інфільтративними змінами слизової дванадцятипалої кишки, які спостерігаються при недостатньому лікуванні та збереженні H. pylori інфекції.

Таким чином, важкий перебіг виразки призводить до порушень в системі регуляції проліферативних процесів в СОДПК, що проявляється підвищенням рівня EGF в сироватці крові. Навпаки, після ефективного лікування, ймовірно, слід очікувати зниження даних біохімічних показників на тлі зменшення дисрегенераторних порушень. При аналізі рівня EGF в стадії загострення ВДПК характерним було збільшення його значення в сироватці крові (на 52,67%) в порівнянні зі здоровими дітьми ($p < 0,05$), що можна пояснити запальними процесами, які відбуваються в СОДПК. В стадії неповної клінічної ремісії відбувалося зниження вмісту EGF (в 1,21 рази) в порівнянні з загостренням ВДПК ($p < 0,05$), проте показник залишався вищим

(на 42,44%) відносно групи контролю.

При аналізі вмісту EGF в сироватці крові, в залежності від наявності H. pylori було виявлено збільшення даного показника в (1,96 рази) ($p<0,05$) в порівнянні з групою контролю. При H. pylori(-) виразці ДПК вміст EGF був значно нижче, ніж у хворих з H. pylori(+) (на 14,42%), ($p<0,05$), проте перевищував нормальні значення (в 1,68 рази). В обстежених дітей був проведений аналіз змін рівня EGF в сироватці крові, в залежності від важкості перебігу захворювання. У пацієнтів з важким перебігом ВДПК відзначалося підвищення EGF у сироватці крові в порівнянні з нормою. Так, збільшення даного показника спостерігалося в сироватці крові (в 2,62рази). При середньому ступені важкості захворювання вміст EGF був нижчим, ніж у хворих з важким перебігом ВДПК, складаючи (526,53 ± 18,96) пг/мл) ($p<0,05$), проте перевищуючи нормальні значення ($p<0,05$) в сироватці крові – (в 1,85) рази.

Отже, у дітей з ВДПК важкий перебіг захворювання асоціювався з підвищенням EGF. Проведено кореляційний аналіз вмісту EGF з показниками кислотоутворюючої функції шлунка та клінічною симптоматикою, який показав наявність зворотніх зв'язків із важкістю клінічних проявів ($n=69$, $r_{xy}=-0,53$, $p<0,05$) та з рівнем кислотоутворюючої функції шлунка ($n=69$, $r_{xy}=-0,46$, $p<0,05$).

3.2 Аналіз взаємозв'язку рівня EGF в сироватці крові з виразністю запального та проліферативного процесів в слизовій оболонці дванадцятипалої кишки

Дослідження виразки дванадцятипалої кишки має давню історію. На даний час також тривають дискусії про причини та механізми виникнення виразкового ураження дванадцятипалої кишки та різноманітні варіанти його перебігу в дітей. Відомо, що вагоме місце у визначенні етіології і патогенезу захворювання відіграє морфологічне дослідження СОДПК. В той же час, за

даними як вітчизняної, так і зарубіжної літератури, немає кількісних (морфометричних) даних про структуру ДПК, в залежності від клінічних та ендоскопічних особливостей її перебігу в дітей з ВДПК, що має велике значення як з наукової, так і з практичної точки зору. Відомо, що морфологічне дослідження дванадцятипалої кишки є важливим методом визначення виразності запального процесу і, що особливо важливо, слугує критерієм одужання хворого на ВДПК. Визначення структури СОДПК за допомогою морфометричного аналізу дозволяє розширити існуюче уявлення про патогенез захворювання, уточнити механізми, що беруть участь у формуванні виразкового процесу, а також виділити фактори ризику його розвитку в дитячому віці з прогнозуванням перебігу захворювання. Шляхом проведення біопсії СОДПК було обстежено 31 дитину з ВДПК, з них 25 пацієнтів (80,65 %) були H. pylori (+) та 6 (19,35 %) H. pylori (–). Метою морфологічного дослідження було визначити характер та ступінь ураження СОДПК у дітей, хворих на ВДПК, в залежності від наявності H. pylori інфекції та ступеня важкості захворювання.

При гістологічному дослідженні СОДПК у дітей з виразкою у стадії загострення спостерігалося наростання запальної інфільтрації дифузного характеру власної пластинки слизової оболонки (ВПСО) лімфоцитами та плазмоцитами. Так, сильний та середній ступінь лімфо-плазмоцитарної інфільтрації ВПСО спостерігався у 22 (95,65%) хворих на ВДПК, тоді як в стадії неповної клінічної ремісії визначалося зниження лімфоплазмоцитарної інфільтрації поверхневих відділів, при цьому сильний та середній ступінь лімфо-плазмоцитарної інфільтрації був виявлений у 6 (75%) ($p<0,05$) дітей з появою помірного або слабкого міжчасточкового фіброзу ВПСО ДПК. В стадії загострення виразки активний дуоденіт з сильною та середньою нейтрофільною інфільтрацією ВПСО й епітелію був присутній у 7 з 23 (30,43%) дітей, хворих на ВДПК, на відміну від стадії неповної клініко-лабораторної ремісії, при якій запалення СОДПК з сильним та середнім ступенем активності було виявлено дещо рідше в порівнянні з загостренням -

у 1 (12,5%) хворого на ВДПК($p<0,05$). Під час оцінки розподілу стромально-епітеліальної перебудови в СОДПК у більшості дітей відмічено збільшення частоти появи фіброзу та атрофічних змін відповідно до важкості перебігу ВДПК.

Стан строми у дітей з середнім ступенем важкості захворювання характеризувався наявністю слабкого або помірного міжчасточкового фіброзу у 16 з 24 (66,67%) пацієнтів, на відміну від дітей з важким перебігом, при якому переважав виражений міжчасточковий та дифузний фіброз строми у 5 (71,42%) хворих. У більшого відсотка випадків у дітей з ВДПК важкого ступеня діагностувались виражені атрофічні зміни СОДПК – у 3 пацієнтів (42,86%). Незначно виражена атрофія залоз була виявлена у 2 (8,33%) дітей з середнім ступенем важкості ВДПК. У біоптатах слизової оболонки з цибулини дванадцятипалої кишки при важкому перебігу переважав глибокий запальний процес у 6 (85,71%) хворих з наявністю значної кількості сегментоядерних (с/я) нейтрофілів, тоді як при ВДПК середнього ступеню важкості з легкою та помірною вираженістю запального процесу - у 22 (91,67%) дітей відповідно. Встановлено, що кишкова метаплазія була діагностована при важкому перебігу захворювання, при цьому мала місце вогнищева, неповна метаплазія епітелію в 1-го (14,28%) хворого з ВДПК. Таким чином, у дітей з важким перебігом ВДПК виявлялися більш виражені інфільтративні зміни слизової оболонки, що вказує на розвиток дисрегенераторних змін в СОДПК.

Фрагмент СОДПК з помірною дифузною поліморфноклітинною запальною інфільтрацією на рівні залоз (в запальноклітинному інфільтраті визначаються лімфоцити, плазматичні клітини, поодинокі сегментоядерні нейтрофіли – активність запалення першого ступеня), з ознаками незначної (першого ступеня) атрофії у вигляді зменшення кількості залоз, подовження ямок та сплощення ворсинок (Рис. 3.3). У стромі визначається вогнищевий помірний фіброз. Дисплазії епітелію залоз, товстокишкової метаплазії не спостерігається. При забарвленні препарату за Романовським-Гімзою на визначення H.pylory - H.pylori не визначається.

Патогістологічне заключення: хронічний активний (першого ступеня) атрофічний (атрофія першого ступеня) помірний дуоденіт з помірним фіброзом строми, без товстокишкової метаплазії, дисплазії залозистого епітелію.

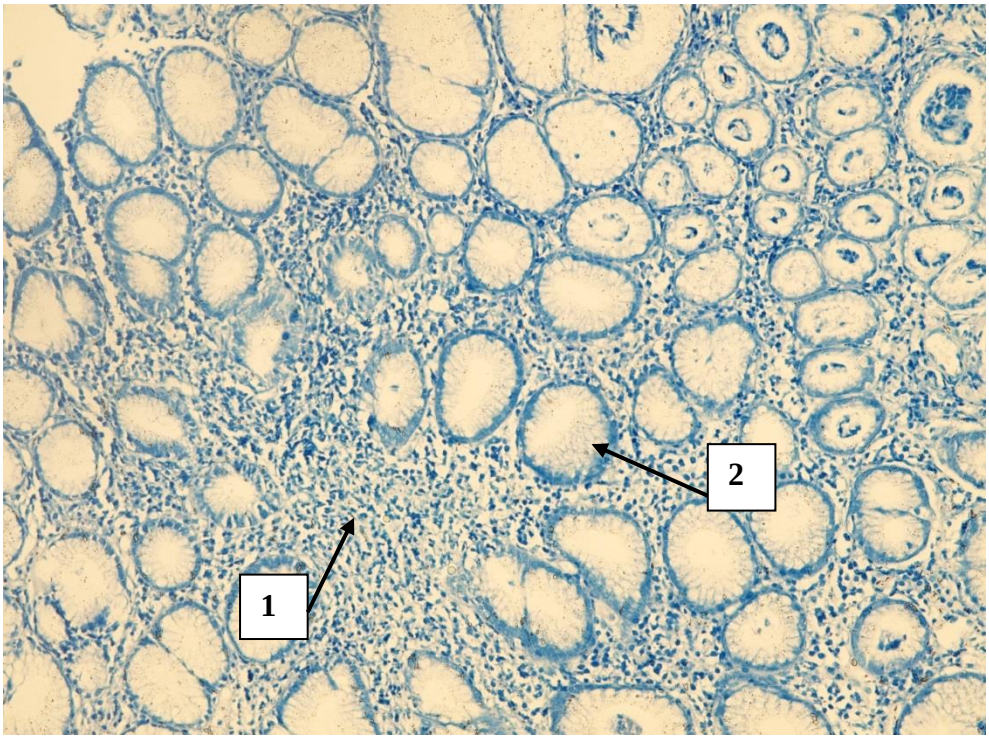

Рис. 3.3. Фрагмент СОДПК у хворого К. з ВДПК середнього ступеня важкості, стадія неповної клініко-лабораторної ремісії. Забарвлення за Романовським-Гімзою, х200.

Примітка. 1 - помірна дифузна лімфоплазмоцитарна інфільтрація власної пластинки слизової оболонки; 2 - вкорочення ворсинок.

Фрагмент СОДПК з помірною дифузною поліморфноклітинною запальною інфільтрацією на рівні залоз (в запальноклітинному інфільтраті визначаються лімфоцити, плазматичні клітини, поодинокі сегментоядерні нейтрофіли – активність запалення першого ступеня), з ознаками незначної (першого ступеня) атрофії у вигляді зменшення кількості залоз, подовження ямок та сплощення ворсинок. У стромі визначається вогнищевий помірний фіброз (Рис.3.4). Дисплазії епітелію залоз, товстокишкової метаплазії не

спостерігається.

Патогістологічне заключення: хронічний активний (першого ступеня) атрофічний (атрофія першого ступеня) помірний дуоденіт з помірним фіброзом строми, без товстокишкової метаплазії, дисплазії залозистого епітелію.

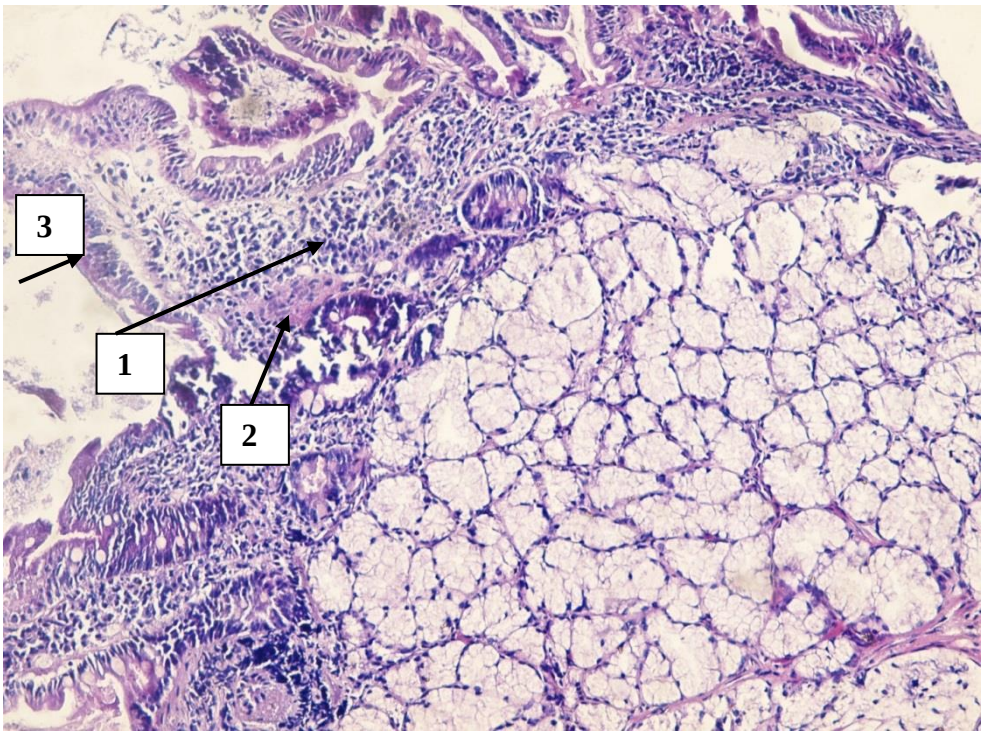

Рис. 3.4. Фрагмент СОДПК у хворого С. з ВДПК середнього ступеня важкості, стадія неповної клініко-лабораторної ремісії. Гематоксилін-еозин, х200.

Примітка. 1 - помірна дифузна лімфоплазмоцитарна інфільтрація власної пластинки слизової оболонки; 2 - вогнищевий фіброз власної пластинки слизової оболонки; 3 - вкорочення ворсинок.

Фрагмент СОДПК з помірною дифузною поліморфноклітинною запальною інфільтрацією на рівні залоз (в запальноклітинному інфільтраті визначаються лімфоцити, плазматичні клітини, поодинокі сегментоядерні нейтрофіли – активність запалення першого ступеня), з ознаками незначної (першого ступеня) атрофії у вигляді зменшення кількості залоз, подовження

ямок та сплощення ворсинок. У стромі визначається вогнищевий помірний фіброз. Виявлена легка дисплазія епітелію окремих залоз з формуванням мікроаденоми. Також спостерігається незначна товстокишкова метаплазія у вигляді появи поодиноких келихоподібних клітин. При забарвленні препарату за Романовським-Гімзою на визначення H.pylory –H.pylory не визначено (Рис. 3.5).

Патогістологічне заключення: хронічний активний (першого ступеня) атрофічний (атрофія першого ступеня) помірний дуоденіт з помірним фіброзом строми, з товстокишковою метаплазією залозистого епітелію, його легкою дисплазією з формуванням мікроаденоми.

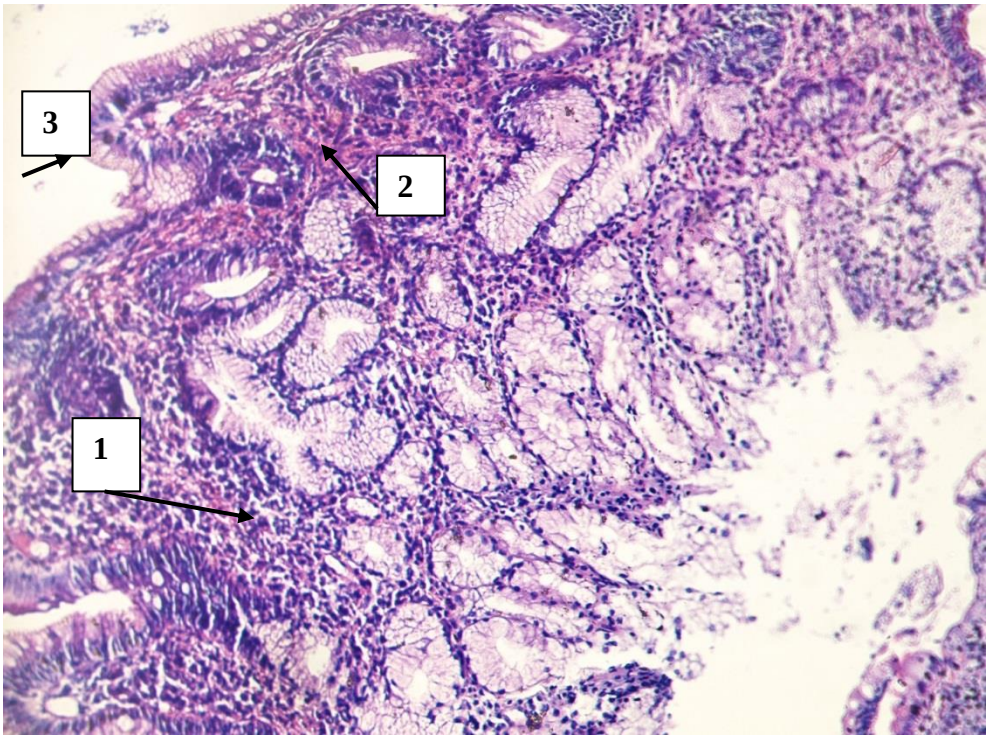

Рис. 3.5. Фрагмент СОДПК у хворого В. з ВДПК важкого ступеня, загострення. Гематоксилін-еозин, х200.

Примітка. 1 - помірна дифузна лімфоплазмоцитарна інфільтрація власної пластинки слизової оболонки; 2 - вогнищевий фіброз власної пластинки слизової оболонки; 3 - вкорочення ворсинок.

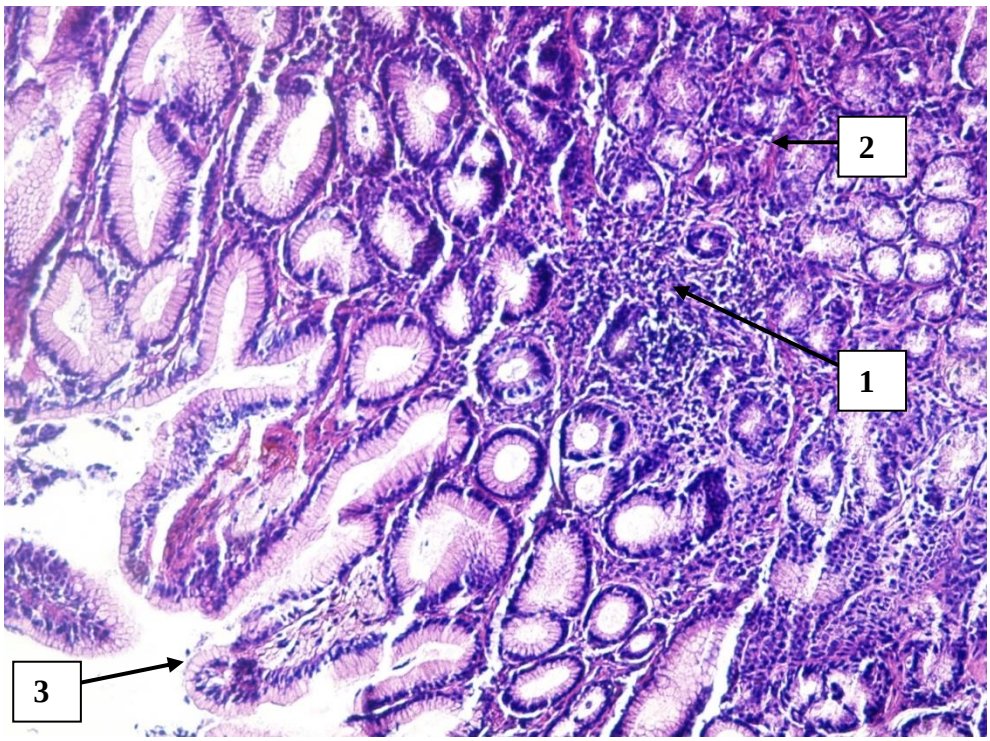

Рис 3.6. Фрагмент СОДПК у хворого Б. з ВДПК важкого ступеня, H.pylori (+), загострення. Гематоксилін-еозин, х200.

Примітка. 1 - помірна дифузна лімфоплазмоцитарна інфільтрація власної пластинки слизової оболонки; 2 - вогнищевий фіброз власної пластинки слизової оболонки; 3 - вкорочення ворсинок.

Фрагмент слизової оболонки дванадцятипалої кишки зі значною дифузною поліморфноклітинною запальною інфільтрацією на рівні залоз (в запальноклітинному інфільтраті присутні лімфоцити, плазматичні клітини, поодинокі сегментоядерні нейтрофіли – активність запалення першого-другого ступенів), спостерігається гіперплазія залоз, подовження ямок та сплощення ворсинок. У стромі виявляється вогнищевий помірний фіброз. Дисплазія епітелію залоз не визначається. Також наявна незначна товстокишкова метаплазія у вигляді появи поодиноких келихоподібних клітин. При забарвленні препарату за Романовським-Гімзою на визначення H.pylory – H.pylory визначається в дуже великій кількості у скупченнях слизу та порожнинах залоз (Рис 3.8).

Патогістологічне заключення: хронічний активний хелікобактерний

(першого-другого ступеня) гіперпластичний глибокий дуоденіт з помірним фіброзом строми, з товстокишковою метаплазією залозистого епітелію.

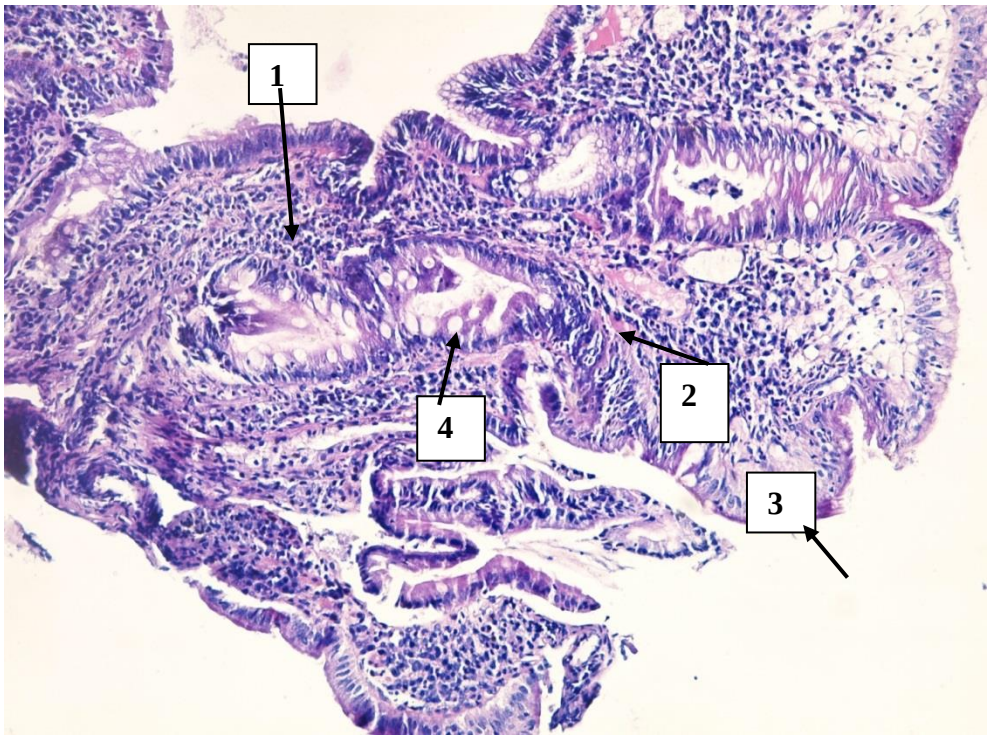

Рис 3.7. Фрагмент СОДПК у хворого П. з ВДПК середнього ступеня важкості, H.pylori (+) стадія неповної клініко-лабораторної ремісії, Гематоксилін-еозин, х200.

Примітка. 1 - помірна дифузна лімфоплазмоцитарна інфільтрація власної пластинки слизової оболонки; 2 - вогнищевий фіброз власної пластинки слизової оболонки; 3 - вкорочення ворсинок; 4 - гіперплазія залоз.

При морфометричному дослідженні встановлено, що в дітей з ВДПК важкого ступеня, інфікованих на H.pylori, було значне ($p<0,05$) збільшення загальної кількості запальних клітин (56,48±3,15) в 2,08 рази, порівняно з хворими на ВДПК середнього ступеня важкості (27,15±0,67).

Так, кількість плазмоцитів збільшилась до (39,74±1,95) при важкому ступені та (19,78±0,45) відповідно при середньому ступені важкості захворювання, порівняно з контрольною групою (2,4±0,3). Щодо кількості лімфоцитів, то збільшення їх кількості відбувалось в 3 рази в групі з середнім

ступенем важкості та в 6 разів при важкому ступені ВДПК (табл.3.10).

У гістологічних біоптатах СОДПК дітей, хворих на ВДПК, асоційовану з H.pylori, визначалось зменшення висоти покривних епітеліоцитів, у порівнянні з дітьми контрольної групи. Діти з ВДПК важкого ступеня мали незначне зниження висоти покривних епітеліоцитів (на 5,27 %), відносно даного показника у дітей, хворих на ВДПК середнього ступеня важкості.

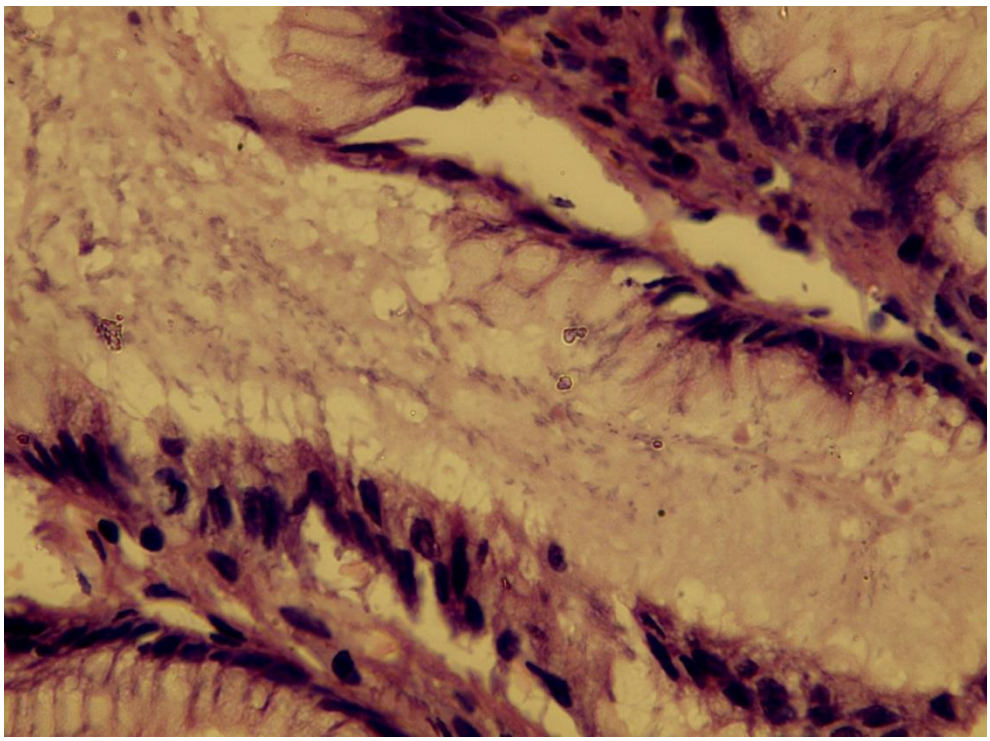

Рис 3.8. Фрагмент СОДПК у хворого М. з ВДПК важкого ступеня, H.pylori (+), загострення. Велика кількість H.pylori в порожнинах залоз. Гематоксилін-еозин, х400.

При визначенні клітинної щільності інфільтрату в пацієнтів з ВДПК важкого ступеня встановлено її значне ($p<0,05$) збільшення (на 60,58 %), а в дітей з захворюванням середнього ступеня – збільшення (на 38,08 %), порівняно з дітьми контрольної групи.

Аналіз морфометричного дослідження СОДПК встановив, що відносний об’єм епітеліоцитів СОДПК дітей, хворих на H.pylori (+) виразку середнього ступеня важкості, склав (0,1231±0,0043) %, а у дітей з важким

перебігом (0,1222±0,0041) %, що ненабагато більше за норму (0,1038±0,0064) %. Таке збільшення даного показника можна пояснити збільшенням кількості епітеліоцитів при зменшеному розмірі їх в одиниці об'єму тканини. Суттєвої різниці показників відносного об'єму епітеліоцитів у дітей з H.pylori (+) середнього та важкого ступенів та дітей контрольної групи не встановлено.

У дітей, хворих на ВДПК важкого та середнього ступеня важкості, спостерігалось значне ($p<0,05$) збільшення відносного об'єму уражених епітеліоцитів - (41,07±0,42) %, (29,17±0,41) % відповідно, (в 22,2 та 15,76 разів), в порівнянні з даним показником у дітей контрольної групи (1,85±0,12) %. Також реєструвалось значне ($p<0,05$) збільшення відносного об'єму уражених епітеліоцитів у дітей з важким перебігом H.pylori (+) ВДПК - (41,07±0,42) % (на 33,85 %) відносно дітей з середнім ступенем важкості (29,17±0,41) %. При вираженій колонізації H. pylori загибель клітин посилюється, при цьому сповільнюється ріст епітелію. Таким чином, даний мікроорганізм збільшує дисрегенераторні зміни в слизовій оболонці дітей, хворих на ВДПК (табл.3.10).

Таблиця 3.10

Морфометричні показники СОДПК у дітей, хворих на H. pylori (+) ВДПК, в залежності від важкості перебігу.

Показники	Контрольна група n=5	Діти з ВДПК асоційованих з H.pylori середньої важкості n=18	Діти з ВДПК асоційованих з H. pylori важкого ступеня n=7
1	2	3	4
Загальна кількість запальних клітин	3,5±0,5	27,15±0,67*	56,48±3,15**
Кількість плазмоцитів	2,4±0,3	19,78±0,45*	39,74±1,95**

Продовж. табл. 3.10

1	2	3	4
Кількість лімфоцитів	2,1±0,15	6,28±0,28*	12,62±0,51**
Плазмоцитарно-лімфоцитарне співвідношення	1,14±0,2	3,15±0,31	3,14±0,27
Відносний об’єм епітеліоцитів, %	0,1038±0,0064	0,1231±0,0043	0,1222±0,0041
Відносний об’єм капілярів, %	0,00350±0,0022	0,00354±0,00051	0,00347±0,00048
Капілярно-епітеліоцитарні відношення	0,03371±0,015	0,02875±0,0041	0,02839±0,038
Висота епітеліоцитів, мкм	18,42±0,65	17,23±0,28	16,32±0,31
Відносний об’єм уражених епітеліоцитів, %	1,85±0,12	29,17±0,41*	41,07±0,42**
Клітинна щільність інфільтрату	6785,56±299,37	10957,14±112,9*	17342,26±115,85**

Примітки:

1. *- $p<0,05$ – різниця вірогідна відносно показників групи контролю;
2. **- $p<0,05$ – різниця вірогідна відносно показників дітей з H. pylori (+)ВДПК середнього ступеня важкості.

Визначався прямий кореляційний однонаправлений взаємозв'язок між рівнем EGF в сироватці крові та окремими морфометричними показниками, отриманими при гістологічному дослідженні біоптатів СОДПК ($p<0,05$) в межах r_{xy} (відносний об’єм уражених епітеліоцитів, плазмоцитів, загальна кількість запальних клітин, лімфоцити та клітинна щільність інфільтрату) (табл. 3.11).

Таблиця 3.11

Взаємозв'язок вмісту EGF між морфометричними показниками у дітей, хворих на ВДПК H. pylori (+)

Показник	Загальна к-ть запальних клітин	Плазмоцити	Лімфоцити	Відносний об'єм ураж. епітеліоцитів	Клітинна щільність інфільтрату
EGF	r=+0,60	r=+0,68	r=+0,61	r=+0,63	r=+0,61

Примітка. * - вірогідні коефіцієнти кореляції.

При морфометричному дослідженні біоптатів СОДПК встановлено, що в слизовій оболонці дітей, хворих на H.pylori(+)ВДПК, спостерігалось значне ($p<0,05$) підвищення кількості сегментоядерних нейтрофілів (37,2±0,92) та лімфоцитів (24,42±0,47) (в 2,02 та 2,27 рази), в порівнянні з H.pylori (–) пацієнтами, (18,4±0,48) та (10,75±0,32) відповідно (табл.3.12). Тоді, як діти з H.pylori (–) ВДПК мали значно вищі показники лімфоцитів (в 7,68 рази), порівняно з контрольною групою. У дітей, хворих на H.pylori(+)ВДПК, спостерігалось значне підвищення ($p<0,05$) кількості зруйнованих та злущених епітеліоцитів, в порівнянні з даним показником у дітей з H.pylori(–) ВДПК та контрольною групою.

Слизова оболонка дітей, хворих на H.pylori (+) ВДПК, характеризувалась наявністю лімфоїдних фолікулів зі світлими центрами. Серед дітей з ВДПК(+) H.pylori переважали розлади мікроциркуляції у вигляді тромбованих капілярів, на відміну від дітей з H.pylori(–) ВДПК та контрольною групою.

Відомо, що суцільний шар слизу є початковим захисним бар'єром проти пошкодження шлунковим соком. На основі проведених досліджень було виявлено, що товщина слизу при H.pylori (+)ВДПК була значно меншою, порівняно з контрольною групою та H.pylori (–) ВДПК, в 1,32 та в 1,30 разів відповідно.

Таблиця 3.12

Морфометричні показники СОДПК у дітей, хворих на ВДПК, в залежності від наявності H. pylori

Показники	Контрольна група, n=5	Наявність H. pylori, n=25	Відсутність H. pylori, n=6
Накладання слизу	149±66 мкм	114±62 мкм	151±73 мкм
Кількість зруйнованих та злущених епітеліоцитів (%)	1,94±0,11	44,05±0,42**	28,83±0,34*
Кількість сегментоядерних нейтрофілів	-	37,2±0,92**	18,4±0,48*
Кількість лімфоцитів	1,4±0,25	24,42±0,47	10,75±0,32
Утворення лімфатичних фолікулів	-	+	-
Наявність тромбованих капілярів	-	+	-
Наявність ерозій та виразкування	-	±	±

Примітки:

1. *- p<0,05 – різниця вірогідна відносно показників групи контролю;
2. **- p<0,05 – різниця вірогідна відносно показників дітей з *H. pylori* (–)ВДПК.

Висновки

При морфометричному дослідженні біоптатів СОДПК встановлено, що в дітей, хворих на H.pylori(+) ВДПК, спостерігалось значне (p<0,05) підвищення кількості сегментоядерних нейтрофілів (37,2±0,92) та лімфоцитів (24,42±0,47) (в 2,02 та 2,27 рази), в порівнянні з H.pylori (-) пацієнтами (18,4±0,48) та (10,75±0,32) відповідно. Тоді як діти з H.pylori (-) ВДПК мали вищі показники

лімфоцитів (в 7,68 рази), порівняно з контрольною групою. У дітей, хворих на H.pylori (+) ВДПК, спостерігалось значне підвищення ($p<0,05$) кількості зруйнованих та злущених епітеліоцитів, в порівнянні з даним показником у дітей з H.pylori(-) ВДПК та контрольною групою. При морфометричному дослідженні встановлено, що у дітей з H.pylori(+)ВДПК важкого ступеня, було значне ($p<0,05$) збільшення загальної кількості запальних клітин (56,48±3,15) (в 2,08 рази), порівняно з хворими на ВДПК середнього ступеня важкості (27,15±0,67). При визначенні клітинної щільності інфільтрату у пацієнтів з ВДПК важкого ступеня встановлено її значне ($p<0,05$) збільшення (на 60,58 %), а в дітей з захворюванням середнього ступеня – збільшення (на 38,08 %), порівняно з дітьми контрольної групи. Так, кількість плазмоцитів значно збільшилась до (39,74±1,95) при важкому ступені та до (19,78±0,45) при середньому ступені важкості захворювання, у порівнянні з контрольною групою (2,4±0,3) ($p<0,05$). Щодо кількості лімфоцитів, то збільшення їх кількості відбувалось в 3 рази в групі з середнім ступенем важкості та в 6 разів при важкому ступені H.pylori(+) ВДПК .У дітей, хворих на ВДПК важкого та середнього ступенів важкості, спостерігалось значне ($p<0,05$) збільшення відносного об’єму уражених епітеліоцитів - (41,07±0,42) %, (29,17±0,41) % відповідно, (в 22,2 та 15,76 рази), в порівнянні з даним показником у дітей контрольної групи (1,85±0,12) %. Також реєструвалось значне ($p<0,05$) збільшення відносного об’єму уражених епітеліоцитів у дітей з важким перебігом H.pylori (+) ВДПК - (41,07±0,42) % (на 33,85%) відносно дітей з середнім ступенем важкості (29,17±0,41) %.

Визначався прямий кореляційний однонаправлений взаємозв'язок між рівнем EGF в сироватці крові та окремими морфометричними показниками, отриманими при гістологічному дослідженні біоптатів СОДПК ($p<0,05$).

Таким чином, у дітей з ВДПК мали місце дисрегенераторні порушення в СОДПК, більш виражені при загостренні захворювання, зі значним збільшенням їх показників при важкому перебігу виразки.

Основні положення розділу опубліковані у таких друкованих працях:

1.Dudnyk V.M. Morphological features of duodenal ulcer in children, depending on the severity of the disease and the presence of H. pylori infection / V.M. Dudnyk, Buglova N.O .// Journal of Education, Health and Sport. – 2016. – 6 (6). – p. 253-262.

2.Буглова Н.О. Епідермальний фактор росту як маркер репаративної функції при виразці дванадцятипалої кишки у дітей./ Н.О. Буглова // Мат. XIII Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку—2016» тези доп. – Вінниця – 2016. – С.188.

3. Дудник В.М. Морфологічні особливості розвитку виразки дванадцятипалої кишки у дітей в залежності від рівня ендогенних регуляторів проліферації в сироватці крові./ Дудник В.М., Н.О. Буглова // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми педіатричної дієтології».: тези доп. – Київ –2016. – С. 40-42.

4. Дудник В.М. Морфологічні особливості виразки дванадцятипалої кишки у дітей в залежності від наявності H.pylori інфекції / В. М. Дудник, Н.О. Буглова //вітчизняна та світова медицина в умовах сучасності: Міжнародна наук.-практ. конф., 15–16січня 2016р. : тези доп. – Дніпропетровськ, 2016. - С. 59-61.

РОЗДІЛ 4
ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ АКТИВНОСТІ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ ТА РІВНЯ ТОЛ-ПОДІБНИХ РЕЦЕПТОРІВ 4 В СИРОВАТЦІ КРОВІ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ВИРАЗКУ ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ, В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД НАЯВНОСТІ H. PYLORI ІНФЕКЦІЇ

Проблема хронічної гастроентерологічної патології продовжує залишатись соціально вагомою, що обумовлено постійним зростанням розповсюдженості захворювань травного тракту як серед дорослого, так і дитячого населення протягом декількох десятиліть. Зберігаються стабільно високі показники захворюваності на ВДПК у дітей, негативні її наслідки, недостатня ефективність здійснюваної терапії обумовлюють актуальність подальшого визначення механізмів розвитку даної патології, пошуку засобів корекції виявлених порушень. Окрім відомих факторів, що зумовлюють поліетіологічність і складність патогенетичного процесу при ВДПК, таких як: наявність H. pylori, порушення кислотоутворюючої функції, моторики травного тракту; мають значення послаблення захисних властивостей та запальні зміни слизової оболонки дванадцятипалої кишки (СОДПК). Відомо, що тривала персистенція H. pylori в СОДПК супроводжується запальною інфільтрацією епітеліального шару, що призводить до прогресивного порушення процесів клітинного оновлення з розвитком атрофічних змін уже в дитячому віці.

Великого значення в останній час набуває визначення ролі тол-подібніх рецепторів на прояви реакції вродженого імунітету при виразці дванадцятипалої кишки [1, 82, 147, 180], функціями яких є швидке розпізнавання та елімінація бактерій, вірусів тощо. Сигнальні трансмембранні тол-подібні рецептори займають центральне місце в системі розпізнавання молекулярних структур мікроорганізмів, які були названі патоген-асоційованими молекулярними структурами (pathogen-associated molecular

patterns – PAMP). Важливу роль у розвитку інфекційно-запального процесу, викликаного H. pylori, відіграють тол-подібні рецептори 4 [82,101,123,148], яким притаманна реактивність до ліпополісахаридів (LPS) грамнегативних бактерій. Крім того, тол-подібні рецептори 4 здатні розпізнавати білки теплового шоку 60, глікофосфоліпіди найпростіших та білкову оболонку вірусів. Так, безпосередній контакт тол-подібних рецепторів 4 з лігандом ініціює внутрішньоклітинну передачу сигналу, який активує нуклеарний транскрипційний фактор - NF-kB, що ініціює в ядрі транскрипцію генів прозапальних цитокінів та антимікробних пептидів. Зміна рівня експресії сигнальних рецепторів може трансформуватись під час інфекційних або алергічних захворювань, при цьому деякі сигнали можуть викликати «фізіологічний» рівень продукції медіаторів (наприклад, цитокінів), інші сигнали, навпаки, здатні стимулювати гіперпродукцію цитокінів і хемокінів і, як наслідок, запальний процес [105, 158, 169].

Відомо, що активація клітин через тол-подібні рецептори 4 впливає на організацію імунного запалення (Th1), що пов'язують з розвитком імунітету, знищенням збудника й одужанням хворого.

При ВДПК в стадії загострення спостерігається значне збільшення рівня цитокінів (IL-lp, IL-6,1L-8, IL-12 тощо), які приймають активну участь в реакціях, що характеризують виразковий процес: в формуванні виразкового дефекту, запалення, регенерації епітелію, рубцюванню виразки. Значне збільшення вмісту цитокінів в циркулюючій крові є проявом вираженої системної комплексної реакції організму на локальне ушкодження слизової оболонки дванадцятипалої кишки, спрямованої на нейтралізацію та знешкодження патогенного агента, його видалення з організму, збереження структурної та функціональної цілісності органу [12, 75, 77, 123, 155]. Активація тол-подібних рецепторів 4 призводить до синтезу двох основних груп цитокінів: прозапальних цитокінів та інтерферонів 1 типу, головним чином INFα, β [92, 158]. Особливе значення має синтез прозапальних цитокінів Іл-1, Іл-6, TNF і хемокінів, що приймають участь у подальшому

розвитку запальної реакції та поширенні різних типів клітин, що підтримують і регулюють запалення, включаючи всі типи лейкоцитів, дендритних клітин, Т і В лімфоцитів, ендотеліальних і епітеліальних клітин, фібробластів та ін.

Таким чином, тол-подібні рецептори 4 стимулюють синтез прозапальних цитокінів, а також індукують апоптоз, сприяючи ушкодженню тканин і прогресу захворювання. Підсумовуючи вище зазначене, є очевидним той факт, що роль тол-подібних рецепторів 4 в патології верхніх відділів травного тракту вимагає подальшого вивчення. Дослідження системи вродженого імунітету є досить актуальним на даний час і допоможе в подальшому виявити механізми виникнення різних патологічних станів. У даному розділі ми поставили за мету комплексно визначити вміст тол-подібних рецепторів 4 у крові дітей з ВДПК, в залежності від наявності H. pylori інфекції.

У всіх 69 обстежених дітей основної групи була проведена оцінка вмісту тол-подібних рецепторів 4 в сироватці крові. Виявлена значна різниця між значеннями тол-подібних рецепторів 4 у дітей, хворих на ВДПК та дітей контрольної групи (табл.4.1). При порівнянні показників тол-подібних рецепторів 4 у сироватці крові дітей, хворих на ВДПК та здорових дітей встановлено, що вміст тол-подібних рецепторів 4 у дітей основної групи був підвищений (в 4,3 рази), у порівнянні з показниками здорових дітей (672±36,43)пг/мл) і становив (1366,37±85,29) пг/мл) (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Вміст тол-подібних рецепторів 4 в сироватці крові дітей, хворих на ВДПК (Me[25-75])

Група хворих	**тол-подібні рецептори 4, пг/мл**		
	(M ± m)	**Me**	**25-75-й** перцентилі
Основна група	1366,37±85,29*	1230	850-1560
Контрольна група	672± 36,43	658	528-768

Примітка. * p<0,01 - різниця вірогідна відносно групи здорових дітей.

Нами також була проаналізована зміна даних показників, в залежності від

віку та статі хворих. Встановлено, що значної різниці в отриманих показниках між статевими та віковими групами дітей, хворих на ВДПК, не було (p>0,05) (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Вміст тол-подібних рецепторів 4 в дітей, хворих на ВДПК, в залежності від статі та віку (Me[25-75])

Показник	7-11 років	12-18 років	Хлопчики	Дівчатка	Контрольна
тол-подібні рецептори 4, пг/мл	1230 [810-1587,5]	1230 [780-1470]	1230 [960-1680]	1230 [860-1560]	658 [528-768]

У дітей, інфікованих H. pylori, спостерігалось значне (p<0,01) підвищення вмісту тол-подібних рецепторів 4 (1298±85,56) пг/мл) (в 1,93 та 1,58 рази), у порівнянні з даним показником у H. pylori (–) пацієнтів (819±55,74) пг/мл) та здоровими дітьми (672±36,43) пг/мл) (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Вміст тол-подібних рецепторів 4 в сироватці крові у дітей, хворих на ВДПК, в залежності від наявності H. pylori інфекції (Me[25-75])

Група хворих	тол-подібні рецептори 4 , пг/мл		
	(M ± m)	Me	25-75-й перцентилі
H. pylori(+), n =50	1298±85,56 **	1350	990-1790
H. pylori(-), n =19	819±55,74*	1230	870-1697,5
Контроль, n =25	672± 36,43	658	528-768

Примітки:

1. *- різниця вірогідна відносно групи здорових дітей, p<0,05;
2. **- різниця вірогідна щодо дітей, хворих на H. pylori (–)ВДПК, p<0,05.

Варто зазначити, що значної різниці у показниках вмісту тол-подібних рецепторів 4 у дітей, хворих на H.pylori (–) ВДПК (819±55,74) пг/мл та

контрольною групою (672± 36,43) пг/мл) виявлено не було (табл.4.3), проте показник був вищим (на 17,95%) (p>0,05) відповідно.

У дітей з загостренням ВДПК відзначалося збільшення значень тол-подібних рецепторів 4 (на 54,50%), в порівнянні зі здоровими дітьми. Так, його величина в сироватці крові дорівнювала (1476,85±100,92) пг/мл) (p<0,01) (табл.4.4). В стадії неповної клінічної ремісії в порівнянні зі стадією загострення відбувалося зниження вмісту тол-подібних рецепторів 4 (на 34,41%) в сироватці крові до (968,7±96,44) пг / мл) (p<0,05), проте показник залишався вищим (у 2,20 рази), ніж у здорових дітей (672 ± 36,43)пг/мл) (p<0,05), що можна пояснити збереженим рівнем інфікування H. pylori у дітей, хворих на ВДПК.

Таблиця 4.4

Вміст тол-подібних рецепторів 4 в сироватці крові у дітей, хворих на ВДПК, в залежності від стадії захворювання (Me[25-75])

Група хворих	тол-подібні рецептори 4 , пг/мл		
	(M ± m)	Me	25-75-й перцентилі
Загострення n =54	1476,85±100,92**	1240	980-1795
Неповна клін.-лаб.ремісія n =15	968,7±96,44*	780	695-1180
Контроль n =25	672± 36,43	658	528-768

Примітки:

1. *- різниця вірогідна відносно групи здорових дітей**,** p<0,05;
2. **- різниця вірогідна щодо дітей, хворих на ВДПК в стадії неповної клініко-лабораторної ремісії, p<0,05.

Розподіл рівня тол-подібних рецепторів 4 здійснювали за допомогою статистичного методу поділу варіаційних рядів на квартилі. I квартиль – менше 850 пг/мл, II квартиль – 850-1230 пг/мл, III квартиль – 1230-1560 пг/мл, IV квартиль – понад 1560 пг/мл.

Встановлено, що кількість дітей, які мали вміст тол-подібних рецепторів 4 в сироватці крові на рівні IV квартилю, була (на 67,33%) більшою з загостренням ВДПК, ніж тих, що знаходились в стадії неповної клініко-лабораторної ремісії захворювання (табл.4.5).

Таблиця 4.5

Кількість дітей, хворих на ВДПК, при різному вмісті тол-подібних рецепторів 4, в залежності від стадії захворювання

тол-подібні рецептори4, пг/мл	Стадія загострення ВДПК, n =54		Стадія неповної клін.-лаб.ремісії ВДПК, n =15	
	абс.	%	абс.	%
I квартиль (<850)	6	11,11±4,27	4	26,67±11,78
II квартиль (850-1230)	13	24,07±5,81	5	33,33±12,16
III квартиль (1230-1560)	15	27,78±6,09	4	26,67±11,78
IV 4 квартиль >1560	23	40,74±6,68*	2	13,33± 8,77

Примітка. * - різниця вірогідна щодо дітей, хворих на H. pylori(+) ВДПК з середнім ступенем важкості захворювання, p<0,01.

При дослідженні дітей з загостренням H. pylori (+) ВДПК, було виявлено значне підвищення показників тол-подібних рецепторів 4, порівняно з контрольною групою. У дітей, хворих на H.pylori (+) ВДПК в стадії загострення, рівень тол-подібних рецепторів 4 становив (1693,5±115,85) пг/мл) та був вищим (у 2,52 рази) (p<0,01)відносно норми. Аналіз вмісту тол-подібних рецепторів 4 показав, що рівень в сироватці крові був значно вищим у H. pylori (+) дітей, у порівнянні з H.pylori (–) пацієнтами в стадії загострення (1693,5±115,85) та становив (857,9±73,05) пг/мл) (p<0,01) відповідно

(табл.4.6).

Таблиця 4.6

Вміст тол-подібних рецепторів 4 в сироватці крові у дітей, хворих на ВДПК на різних стадіях захворювання, в залежності наявності H. pylori

Група хворих	тол-подібні рецептори 4 , пг/мл		
	(M ± m)	Me	25-75-й перцентилі
Загострення:			
H. pylori(+), n =40	1693,5±115,85**	1455,0	1230-2085
H. pylori(–), n =14	857,9±73,05*	845,0	675-1040
Неповна клініко-лабораторна ремісія:			
H. pylori(+), n =10	1097,0± 126,75	780	695-1180
H. pylori(–), n =5	712,0± 25,57	720	670-750
Група практично здорових дітей, n =25	672± 36,43	658	528-768

Примітки:

1. * - різниця вірогідна відносно групи здорових дітей**,** $p<0,05$;
2. ** - різниця вірогідна щодо дітей, хворих на H. pylori (–)ВДПК в стадії загострення, $p<0,05$.

Порівнюючи кількість дітей, хворих на ВДПК, залежно від наявності H. pylori, було встановлено, що діти з H. pylori(+) ВДПК переважали (на 68,24%), у порівнянні з H. pylori(–) виразкою з вмістом тол-подібних рецепторів 4 на рівні IV квартилю (табл.4.7).

Нами був проведений аналіз рівня тол-подібних рецепторів 4, в залежності від активності патологічного процесу в СОДПК у дітей, хворих на ВДПК.

Таблиця 4.7

Кількість дітей, хворих на ВДПК в стадії загострення, при різному вмісті тол-подібних рецепторів 4, в залежності від наявності або відсутності H. pylori

тол-подібні рецептори 4 пг/мл	H. pylori(+), n =40		H. pylori(-), n =14	
	абс.	%	абс.	%
I квартиль (<850)	3	7,5±4,16	4	28,57±12,11
II квартиль (850-1230)	7	17,5±6,0	3	21,42±10,95
III квартиль (1230-1560)	12	30±7,24	5	35,71±12,15
IV 4 квартиль >1560	18	45±7,82*	2	14,29±9,52

Примітка. *- різниця вірогідна щодо, хворих на H. pylori (-)ВДПК, p<0,05.

При активному запальному процесі в СОДПК III ступеня рівень у сироватці крові був вищим (у 1,55 рази) 2690 [2220-3140] пг/мл, в порівнянні зі значеннями у дітей із II ступенем 1730[1560-1850] пг/мл (p<0,05) та мав значні відмінності від показника у хворих із I ступенем запалення - 990[780-1120] пг/мл (p<0,05) (рис. 4.1).

Отримані дані підтверджують роль H. pylori в розвитку хронічного запалення СОДПК при ВДПК у дітей.

Оцінюючи зміни показників тол-подібних рецепторів 4 в сироватці крові у дітей з різною важкістю перебігу захворювання, було встановлено, що при важкому ступені захворювання рівень тол-подібних рецепторів 4 становив (2302,5±186,99) пг/мл і був вищим (на 70,81%) відносно норми (p<0,001). При середньому ступені важкості його вміст був значно нижчим, ніж у хворих з важким перебігом (у 2,13 рази) і складав (1083,77±52,13)пг/мл) (p<0,001), однак перевищував значення у порівнянні зі здоровими дітьми (в 1,61 рази).

Варто зазначити, що вміст тол-подібних рецепторів 4 у дітей, хворих на H. pylori (+) ВДПК при середньому ступені тяжкості захворювання, був

вищим (на 47,81 %) відносно норми (p<0,001) і становив (1287,5±69,39) пг/мл). При важкому перебігу H. pylori (+) ВДПК його вміст був більшим (у 1,79 рази), ніж у хворих з середнім ступенем важкості H. pylori (+) ВДПК (p<0,01) відповідно (табл.4.8).

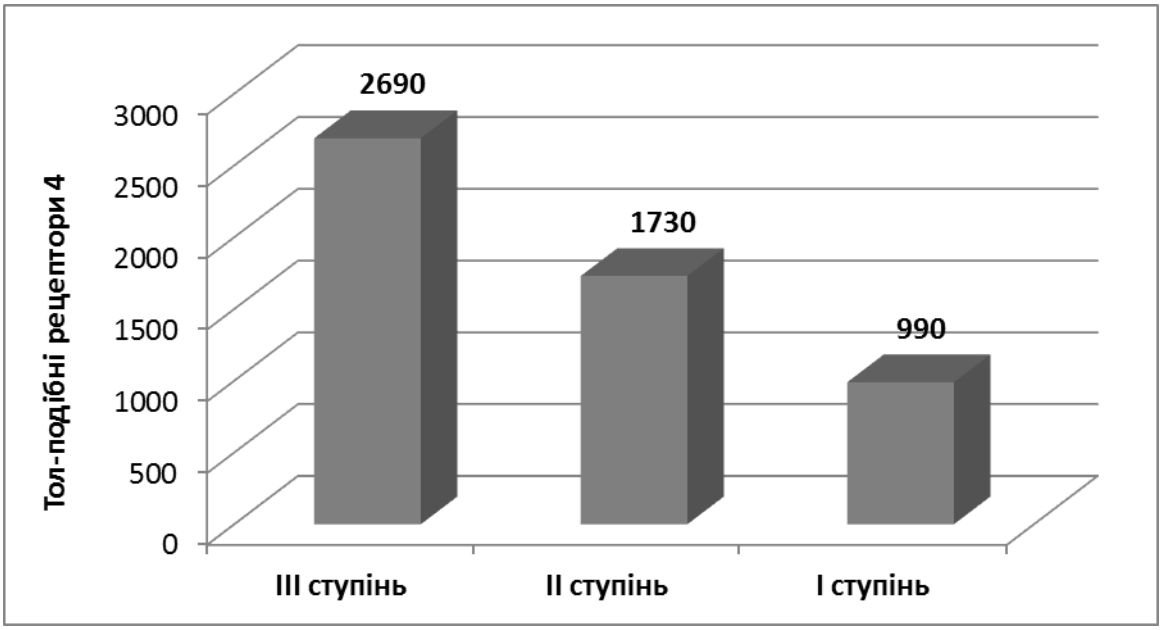

Рис. 4.1. Вміст тол-подібних рецепторів 4 в сироватці крові у дітей, хворих на ВДПК, в залежності від ступеня запального процесу СОДПК.

Таблиця 4.8

Вміст тол-подібних рецепторів 4 в сироватці крові у дітей, хворих на ВДПК, в залежності від важкості перебігу (Me[25-75])

Група хворих	тол-подібні рецептори 4 , пг/мл		
	(M ± m)	Me	25-75-й перцентилі
Середній, n =53	1083,77±52,13*	1230	850-1560
Важкий, n =16	2302,5±186,99**	2200,0	1795-3110
Контроль, n =25	672 ± 36,43	658	528-768

Примітки:

1. - різниця вірогідна відносно групи здорових дітей, p<0,05;
2. **-різниця вірогідна щодо дітей, хворих на ВДПК з середнім ступенем важкості захворювання, p<0,05.

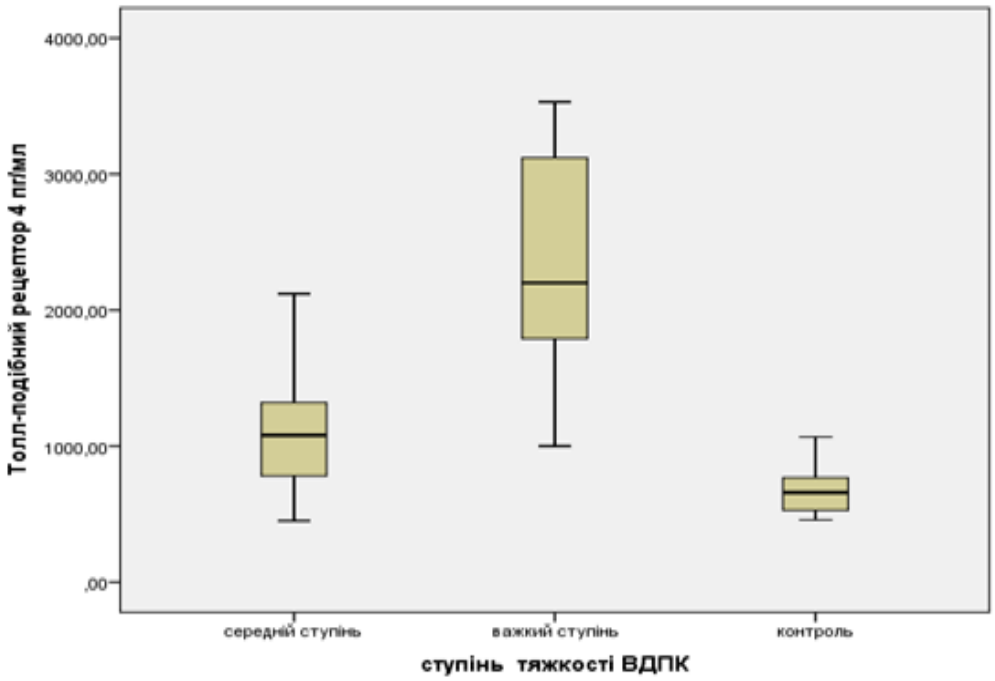

Рис. 4.2. Вміст тол-подібних рецепторів 4 в сироватці крові у дітей, хворих на H. pylori (+) ВДПК, в залежності від важкості захворювання.

Оцінюючи вміст тол-подібних рецепторів 4 у дітей, хворих на ВДПК, в залежності від рівня лейкоцитів в периферичній крові відмічено, що в дітей з підвищеним рівнем лейкоцитів спостерігалось значне ($p<0,05$) підвищення рівня тол-подібних рецепторів 4 в сироватці крові (в 1,93 рази) (2380± 307,99) пг/ мл), в порівнянні з показниками пацієнтів з нормальним рівнем лейкоцитів (1233±73,04) пг/мл) відповідно.

Також при дослідженні був виявлений позитивний кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем тол-подібних рецепторів 4 в сироватці крові та рівнем лейкоцитів в периферичній крові (табл. 4.9).

Встановлено, що кількість дітей, які мали вміст тол-подібних рецепторів 4 на рівні IV квартилю з важким перебігом ВДПК, була на 53,21% більше, ніж тих, які мали середній ступінь важкості захворювання (табл. 4.10). Таким чином, розвиток запальної реакції в слизовій оболонці супроводжується підвищенням рівня тол-подібних рецепторів 4 та їх вміст пов'язаний з важкістю захворювання.

Таблиця 4.9

Вміст тол-подібних рецепторів 4 у дітей, хворих на ВДПК, в залежності від рівня лейкоцитів в периферичній крові (Me[25-75])

Лейкоцити, 10г^9/л	Вміст тол-подібних рецепторів 4 в сироватці крові у дітей, хворих на ВДПК, пг/мл		
	(M ± m)	Me	25-75-й перцентилі
Діти з ВДПК з рівнем лейкоцитів від 4-9*10^9 г/л, n=61	1233±73,04	1180	[780-1460]
Діти з ВДПК з рівнем лейкоцитів >9*10^9 г/л, n =8	2380± 307,99*	2230	[1840-3185]
Контрольна група n =25	672± 36,43	658	[528-768]

Примітка. * p<0,01 - різниця вірогідна щодо дітей з з рівнем лейкоцитів від 4-9*10^9 г/л.

Таблиця 4.10

Кількість дітей, хворих на H. pylori (+) ВДПК, при різному вмісті в залежності від ступеня важкості захворювання

тол-подібні рецептори 4 пг/мл	Середній ступінь виразки ДПК, n =38		Важкий ступінь виразки ДПК, n =16	
	абс.	%	абс.	%
I квартиль (<850)	8	21,05±6,61	1	6,25±6,11
II квартиль (850-1230)	8	21,05±6,61	3	18,75±9,73
III квартиль (1230-1560)	12	31,57 ±7,53	3	18,75±9,73
IV квартиль >1560	10	26,32 ±7,14	9	56,25±12,30*

Примітка. *- різниця вірогідна щодо дітей, хворих на H. pylori (+) ВДПК з середнім ступенем важкості захворювання, p<0,05.

Проведено кореляційний аналіз вмісту тол-подібних рецепторів 4 з показниками кислотоутворюючої функції шлунка та клінічною симптоматикою, який показав наявність прямого зв'язку з важкістю клінічних проявів (n=69, $_{rxy}$=0,57, p<0,05), рівнем лейкоцитів у периферичній крові, ступенем активності запального процесу (n=69, r_{xy}=0,68, p<0,01) та рівнем кислотоутворюючої функції шлунка (n=69, r_{xy}=0,49,p<0,05).

При співставленні показників тол-подібних рецепторів 4 в сироватці крові з виразністю запальних змін в СОДПК, в залежності від важкості захворювання, відмічено позитивний кореляційний зв'язок (p<0,05) в межах r_{xy}=+0,50-0,54 з відносним об'ємом уражених епітеліоцитів, плазмоцитів, загальною кількістю запальних клітин, лімфоцитів та клітинною щільністю інфільтрату (табл. 4.11).

Таблиця 4.11

Взаємозв'язок вмісту тол-подібних рецепторів 4 та морфометричних показників у дітей, хворих на H. pylori (+) ВДПК

Показник	Загальна к-ть запальних клітин	Плазмо-цити	Лімфо-цити	Відносний об'єм ураж. епітеліоцитів	Клітинна щільність інфільтрату
тол-подібні рецептори 4	r_{xy}=+0,50	r_{xy}=+0,53	r_{xy}=+0,52	r_{xy}=+0,54	r_{xy}=+0,53

Примітка. * - вірогідні коефіцієнти кореляції.

Аналізуючи рівень тол-подібних рецепторів 4, в залежності від кислотоутворюючої функції шлунка, було виявлено, що діти з гіперацидністю мали вищі показники тол-подібних рецепторів 4 в сироватці крові, в порівнянні з дітьми з нормальною та зниженою кислотоутворюючою функцією (у1,45 та 1,57 рази) (p<0,05) (табл. 4.12).

Таблиця 4.12

Вміст тол-подібних рецепторів 4, в залежності від кислотоутворюючої функції шлунка (Me[25-75])

Показник	Діти, хворі на виразку дванадцятипалої кишки			Контрольна група, n =25
	З підвищеною кислотоутво-рюючою функцією, n =58	З нормальною кислотоутво-рюючою функцією, n =7	Зі зниженою кислотоутво-рюючою функцією, n =4	
тол-подібні рецептори 4 пг/мл	1230[850-1560]**	845,0 [675-1040]*	780[695-1180]	658[528-768]

Примітки:

1. * p<0,05- різниця вірогідна відносно групи здорових дітей;
2. ** -різниця вірогідна відносно групи з нормальною кислотоутворюючою функцією.

При дослідженні було встановлено, що у дітей, хворих на H.pylori (+)ВДПК з наявністю больового, диспепсичного й астеновегетативного синдромів рівень тол-подібних рецепторів 4 в сироватці крові був вищим, ніж у H.pylori (–) пацієнтів і становив 1450[1150-1850**]** пг/мл, 800[655-1020] пг/мл, 1435[1055-1825] пг/мл проти 800[655-1020] пг/мл, 780[705-915] пг/мл, 820[670-1020] пг/мл відповідно (p<0,05) (табл. 4.13).

Аналіз рівня тол-подібних рецепторів 4 в сироватці крові дітей, хворих на ВДПК, в залежності від наявності або відсутності основних клінічних синдромів показав, що діти з наявністю больового, диспепсичного та астеновегетативного синдромів мали вищі показники тол-подібних рецепторів 4 в сироватці крові – 1230 [870-1675] та 1355 [1025-1815],1320 [960-1780] відносно дітей з відсутністю основних клінічних синдромів – 800 [560-960],

870[780-1060] і 825 [625-1120] (p<0,05) (табл. 4.14).

Таблиця 4.13

Вміст тол-подібних рецепторів 4 в сироватці крові у дітей, хворих на ВДПК, в залежності від присутності H. pylori інфекції при наявності основних клінічних синдромів (Me[25-75])

Наявність H. pylori	Вміст тол-подібних рецепторів 4 пг/мл у дітей, хворих на ВДПК		
	Больовий синдром, n =61	Диспепсичний синдром, n =53	Астено-вегетативний синдром, n =47
H. pylori (+)	1450[1150-1850] *	1435[1055-1825]*	1455[1110-2050]*
H. pylori (-)	800[655-1020]	780[705-915]	820[670-1020]

Примітка. *- різниця вірогідна щодо дітей, хворих на H.pylori **(–)**ВДПК, з наявними проявами основних клінічних синдромів, p<0,05.

Таблиця 4.14

Вміст тол-подібних рецепторів 4 в сироватці крові у дітей, хворих на ВДПК, в залежності від наявності або відсутності основних клінічних синдромів.

Синдроми	Рівень тол-подібних рецепторів 4 пг/мл у дітей, хворих на ВДПК	
	Наявність	Відсутність
Больовий	1230[870-1675]*	800[560-960]
Диспепсичний	1355[1025-1815]*	870[780-1060]
Астеновегетативний	1320[960-1780]*	825[625-1120]

Примітка. *- різниця вірогідна щодо дітей, хворих на виразку ДПК, з відсутніми проявами основних клінічних синдромів, p<0,05.

Також ми провели оцінку вмісту тол-подібних рецепторів 4, в залежності від наявності або відсутності основних клінічних синдромів при різному ступені важкості захворювання.

При дослідженні вмісту тол-подібних рецепторів 4 в сироватці крові ВДПК середнього ступеня важкості встановлено, що у дітей з наявними проявами больового 1120[820-1350] пг/мл, диспепсичного 1230[980-1435] пг/мл та астеновегетативного синдромів 1120[850-1360] пг/мл були виявлені значно вищі показники рецепторів (у 1,87, 1,74, 1,65 рази) порівняно з тими, у яких були відсутні основні клінічні синдроми 600[465-735] пг/мл, 705[610-780] пг/мл, 680[585-810] пг/мл ($p<0,05$) (табл. 4.15).

Таблиця 4.15

Вміст тол-подібних рецепторів 4 в сироватці крові, в залежності від наявності або відсутності основних клінічних синдромів при різному ступені важкості ВДПК

Синдроми	Середній ступінь ВДПК, n =54		Важкий ступінь ВДПК, n =16	
	Наявність	Відсутність	Наявність	Відсутність
Больовий синдром	1120[820-1350] **	600[465-735]	2240[1850-3140] *	1780[1725-2000]
Диспепсичний синдром	1230[980-1435] **	705[610-780]	2690[2015-3140] *	1800[1780-1850]
Астено-вегетативний синдром	1120[850-1360] **	680[585-810]	2690[2015-3140] *	1790[1725-2010]

Примітки:

1. *- різниця вірогідна щодо дітей, хворих на ВДПК важкого ступеня, з відсутніми проявами основних клінічних синдромів, $p<0,05$;
2. **- різниця вірогідна щодо дітей, хворих на ВДПК середнього ступеня

важкості, з відсутніми проявами основних клінічних синдромів, $p<0,05$.

При важкому перебігу ВДПК підвищення рівня тол-подібних рецепторів 4 спостерігалось за наявності больового, диспепсичного та астеновегетативного синдрому в (1,25,1,49,150 рази) 2240 [1850-3140] пг/мл, 2690 [2015-3140]пг/мл, 2690 [2015-3140] пг/мл, у порівнянні з дітьми, у яких вони були відсутніми 1780 [1725-2000] пг/мл, 1800 [1780-1850] пг/мл, 1790 [1725-2010] пг/мл ($p<0,05$).

Висновки

Таким чином, у дітей з ВДПК виявлена чітка залежність показників активності запального процесу та рівня тол-подібних рецепторів 4 в сироватці крові, в залежності від наявності H.pylori інфекції. Також відзначаються значні зміни показників вмісту тол-подібних рецепторів 4 в сироватці крові, в залежності від стадії та важкості перебігу захворювання. У дітей, інфікованих H. pylori, спостерігалось значне ($p<0,01$) підвищення вмісту тол-подібних рецепторів 4 (в 2,6 та 1,14 рази), у порівнянні з даним показником у H.pylori (–) пацієнтів та здоровими дітьми. У дітей з загостренням ВДПК відзначалось збільшення значень тол-подібних рецепторів 4 (на 54,50%), в порівнянні зі здоровими дітьми. В стадії неповної клінічної ремісії, в порівнянні зі стадією загострення, відбувалося зниження вмісту тол-подібних рецепторів 4 (на 34,41%) в сироватці крові ($p<0,05$), проте показник залишався вищим (у 2,20 рази), ніж у здорових дітей. Встановлено, що рівень тол-подібних рецепторів 4 у сироватці крові був вищим у H. pylori (+) дітей (в 1,97 рази) порівняно з H.pylori (–) пацієнтами в стадії загострення ВДПК.

Проведено кореляційний аналіз вмісту тол-подібних рецепторів 4 з показниками кислотоутворюючої функції шлунка та клінічною симптоматикою, який показав наявність прямого зв’язку з важкістю клінічних проявів ($n=69$, $r_{xy}=+0,57$, $p<0,05$), рівнем лейкоцитів в периферичній крові, ступенем активності запального процесу ($n=69$, $r_{xy}=+0,68$, $p<0,01$) та рівнем кислотоутворюючої функції шлунка ($n=69$, $r_{xy}=+0,49, p<0,05$). При

морфометричному дослідженні в дітей із ВДПК виявлена чітка залежність активності запального процесу в СОДПК від наявності H.pylori інфекції. При співставленні показників тол-подібних рецепторів 4 в сироватці крові з виразністю запальних змін в СОДПК, в залежності від важкості захворювання, відмічено позитивний кореляційний зв'язок ($p<0,05$) в межах r_{xy}=+0,50-0,54 з відносним об'ємом уражених епітеліоцитів, плазмоцитів, загальною кількістю запальних клітин, лімфоцитів та клітинною щільністю інфільтрату.

Оцінюючи зміни показників тол-подібних рецепторів 4 в сироватці крові у дітей з різною важкістю перебігу захворювання, було встановлено, що при важкому ступені захворювання рівень тол-подібних рецепторів 4 був вищим (на 70,81%) відносно норми ($p<0,001$). При середньому ступені важкості його вміст був значно нижчим, ніж у хворих з важким перебігом (у 2,13 рази) ($p<0,001$), однак перевищував значення у порівнянні зі здоровими дітьми (в 1,61 рази), що може бути діагностичним критерієм відсутності або сповільненої репарації та рубцювання виразки.

Отже, у дітей з ВДПК оцінка показників тол-подібних рецепторів 4 в сироватці крові може бути критерієм визначення характеру перебігу та прогнозу захворювання і дозволить збільшити клінічну ефективність лікування ВДПК. Важливим є визначення рівня тол-подібних рецепторів 4 у дітей з ВДПК як діагностичного критерію важкості перебігу захворювання і має враховуватись при лікуванні та диспансерному спостереженні.

Основні положення розділу опубліковані у таких друкованих працях:

1.Дудник В.М. Діагностичне значення тол-подібних рецепторів 4 у дітей з виразкою дванадцятипалої кишки /В.М. Дудник, Н.О. Буглова // Клінічна та експериментальна патологія. – 2016. – № 1(55). – с. 63-66.

2.Дудник В.М. Вміст тол-подібного рецептора 4 у дітей з виразкою дванадцятипалої кишки залежно від наявності H.pylori / В.М.Дудник, Н.О.Буглова // Буковинський медичний вісник.- 2016.- Т. 20, № 1 (77).- с. 30-33.

3. Дудник В.М. Оцінка вмісту толл-подібного рецептору 4 у дітей з виразкою дванадцятипалої кишки/ В. М. Дудник, Н.О. Буглова// Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики: Міжнародна наук.-практ. конф., 25–26 грудня 2015р.: тези доп. – Львів, 2015. - С. 24-25.

РОЗДІЛ 5

РЕЗУЛЬТАТИ КОМПЛЕКСНОГО ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ВИРАЗКИ ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ У ДІТЕЙ З УРАХУВАННЯМ ВКЛЮЧЕННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ РЕПАРАТИВНОЇ ДІЇ.

У дітей з ВДПК виявлені порушення захисних факторів, що виражаються в дисбалансі ендогенних регуляторів проліферативної активності в поєднанні з дисрегенераторними порушеннями в СОДПК, обґрунтовують доцільність застосування лікарських засобів, які мають репаративну дію. У зв'язку з вищевикладеним, важливим й актуальним є вдосконалення прогнозу перебігу ВДПК і пошук нових, патогенетично обґрунтованих препаратів, здатних здійснювати позитивний вплив на результати лікування на основі виявлених порушень захисних факторів при даній патології у дітей. Перспективним у цьому напрямку є використання засобів рослинного походження.[33,90]. Основою препарату є рідкі екстракти семи лікарських рослин, що широко застосовуються в гастроентерології. До його складу входять витяжки таких рослин, як корінь солодки, звіробій, перстач гусячий, квіти ромашки лікарської, плоди кардобенедикту та чортополоху, трави полину гіркого. Так, перстач гусячий забезпечує спазмолітичну дію на мускулатуру травного тракту, речовина полину гіркого покращує моторику шлунка. Корінь солодки містить гліциризинову кислоту, яка має потужну протизапальну дію і стимулює утворення грануляційної тканини, а також забезпечує спазмолітичний ефект. Ромашка аптечна, окрім протизапального ефекту, містить компоненти, які мають протиалергічну та регенеруючу дію, плоди чортополоху мають цитопротективну дію, а звіробій впливає на психо-вегетативні порушення.

Завдяки багатогранності позитивного ефекту на організм, здатності максимального його прояву в зоні патологічного вогнища, препарат може позитивно впливати на запальний процес в СОДПК, що має забезпечити більш швидке та повноцінне відновлення слизової оболонки. Складові даного

препарату зменшують виразність запального процесу та прискорюють його репаративну стадію. Лікарський засіб репаративної дії поліпшує абдомінальний кровообіг і сприяє прискоренню загоєння виразки, за рахунок стимуляції утворення грануляцій за місцем виразкового дефекту слизової оболонки та збільшення її васкуляризації, зменшує виразність симптомів захворювання, а також позитивно впливає на стан вегетативної нервової системи.

Отже, лікарські засоби репаративної дії дозволяють скоротити час загоєння та продовжити клініко-лабораторну ремісію за рахунок стимуляції процесів репарації та покращення кровопостачання органів травного тракту.

У 20 пацієнтів з ВДПК (12 дітей з середнім ступенем захворювання і 8 – важкий перебіг), асоційованої з H. pylori-інфекцією, які отримали стандартну базисну терапію, що передбачає дотримання дієти та режиму харчування, застосовувалася потрійна схема протягом 7 днів в такому складі: препарат вісмуту (4-8 мг/кг/добу) + ніфурател (15 мг/кг/добу) + амоксицилін (25 мг/кг/добу); у разі підвищення кислотоутворюючої функції шлунка додавали дітям до 12 років – фамотидин (1-2 мг/кг/добу), після 12 років – омепразол (0,5-0,8 мг/кг/добу). Одночасно з застосуванням даних лікарських засобів у 19 хворих (12 дітей із середнім ступенем важкості ВДПК і 7 - важкий перебіг) до лікування включався лікарський засіб репаративної дії в дозуванні, рекомендованому для використання в педіатричній практиці.

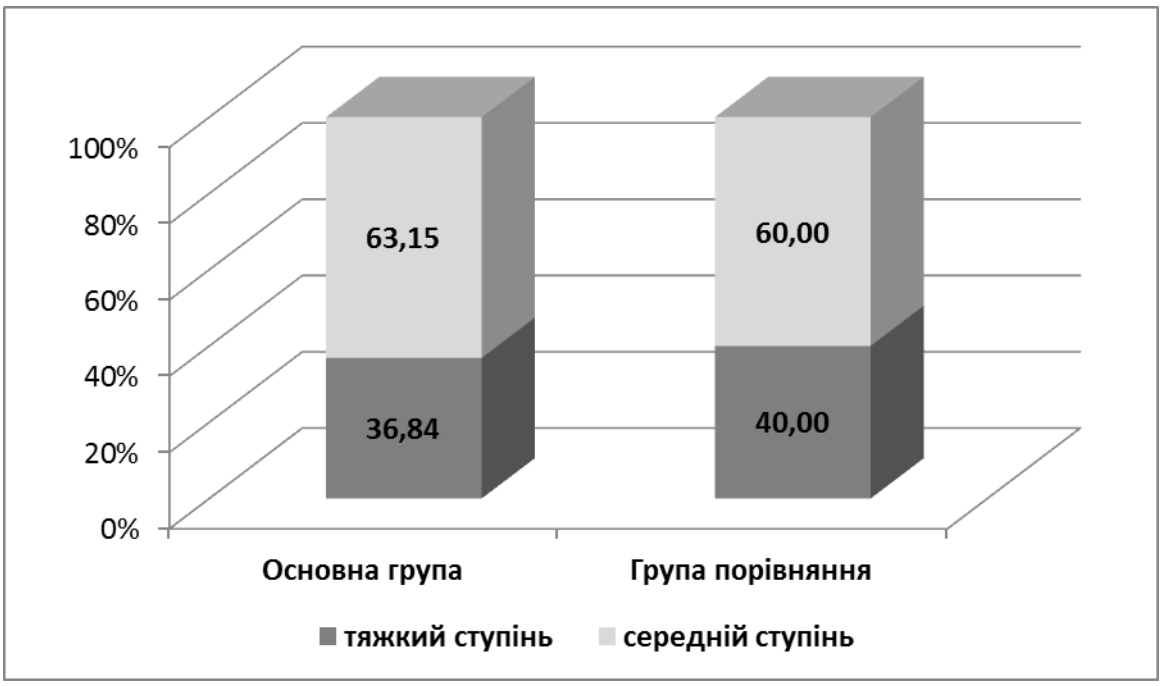

Рис. 5.1. Розподіл дітей, хворих на ВДПК, основної групи та групи порівняння в стадії загострення, в залежності від ступеня важкості захворювання до початку лікування.

Оцінка результатів лікування здійснювалася за динамікою клінічних проявів, дослідженні таких біохімічних показників проліферативної активності, як EGF, а також рівня тол-подібних рецепторів 4 в сироватці крові.

До проведення терапії обидві групи спостереження суттєво не відрізнялися між собою за віковим, статевим складом, характером перебігу захворювання, лабораторними показниками та морфо-функціональними змінами з боку органів гастродуоденальної системи. Перед початком терапії не було відмінностей між пацієнтами в порівнюваних групах і по вираженості клінічних проявів ВДПК (рис. 5.2). Так, майже у всіх дітей спостерігався біль в животі різної інтенсивності, переважно натщесерце ($p<0,05$); диспепсичний синдром у вигляді печії, нудоти, відрижки визначався у 75% пацієнтів перед призначенням лікарського засобу репаративної дії в 73,68 % дітей групи порівняння. Скарги на порушення апетиту мала половина хворих, а на наявність астеновегетативного синдрому у вигляді слабкості та стомлюваності - 1/5 частина дітей ($p<0,05$). Пальпаторна болючість живота в епігастральній і пілородуоденальній зонах мала місце у більшості хворих основної та групи

порівняння: 90% і 87% відповідно (p>0,05).

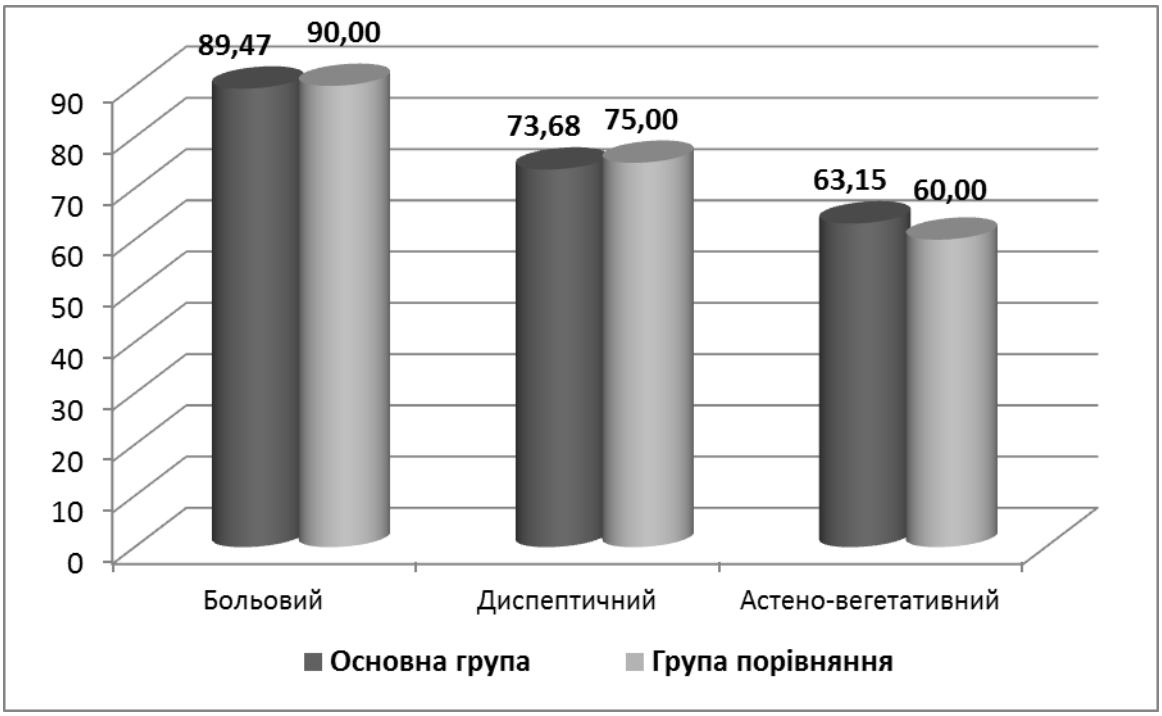

Рис. 5.2. Частота больового, диспепсичного та астеновегетативного синдромів у дітей, хворих на ВДПК, основної групи та групи порівняння до проведеної терапії.

Оцінка основних клінічних симптомів захворювання показала, що у всіх хворих проведена терапія дала позитивні результати у вигляді поліпшення загального самопочуття, значного зменшення або зникнення больового, диспепсичного та астеновегетативного синдромів.

При аналізі результатів в основній та групі порівняння не було значних відмінностей в динаміці клінічної картини ВДПК. Однак слід відзначити, що на фоні комплексної терапії з препаратом ,що володіє репаративною дією у всіх пацієнтів була відмічена повна ліквідація проявів захворювання, а при використанні тільки ерадикаційної схеми в 1 з 20 (5%) пацієнтів зберігалися епізодичні болі в животі, печія і пальпаторна болючість в епігастрії.

Визначення кислотоутворюючої функції шлунка до початку лікування виявило підвищення кислотоутворення у 16 з 19 (84,21%) хворих основної та в 17 з 20 (85%) дітей групи порівняння (p>0,05). В інших пацієнтів

кислотоутворююча функція шлунка була в нормі.

За даними ендоскопічного дослідження у всіх пацієнтів перед призначенням терапії з однаковою частотою в СОДПК виявлялися виразкові дефекти в стадії розвитку I-II, II. У дітей, хворих на ВДПК, набряк і гіперемія вираженого ступеня встановлені у 10 (52,63%) і 8 з 19 (42,10%) пацієнтів перед призначенням лікарського засобу репаративної дії, в 11 (55%) і 9 з 20 (45%) дітей групи порівняння ($p>0,05$). Помірні їх прояви виявлені у 9 (47,37%) й 11 з 19 (57,89%) хворих, у 9 (45%) й 11 з 20 (55%) осіб відповідно ($p<0,05$). Ознаки езофагіту у вигляді набряку та гіперемії стравоходу відзначалися у 52% пацієнтів обох груп.

З огляду на отримані при обстеженні дітей з ВДПК дані про зміни вмісту EGF та тол-подібних рецепторів 4, в залежності від стадії та характеру перебігу захворювання, нами було проведено дослідження біохімічного маркеру проліферації EGF, а також рівня тол-подібних рецепторів 4 в сироватці крові у хворих обох груп.

У всіх пацієнтів з ВДПК, що знаходились під спостереженням до початку лікування, були значно вищі показники EGF в сироватці крові, в порівнянні зі здоровими дітьми (табл. 5.2). Так, відзначалося підвищення EGF (на 55,69%) та (на 54,62%) до(641,01±42,58)пг/мл) ($p<0,05$) в основній і до (625,8±33,17)пг/мл) ($p<0,05$) – в групі порівняння. Значні відмінності рівня EGF в сироватці крові у хворих основної та групи порівняння до початку лікування були відсутні.

Отже, можна вважати, що у хворих основної та групи порівняння відповідно до вмісту в сироватці крові таких біохімічних маркерів і регуляторів проліферативної активності, як EGF, були однакові передумови для регенерації та відновлення СОДПК.

Таблиця 5.1

Вміст тол-подібних рецепторів 4 в сироватці крові у дітей, хворих на ВДПК (Me[25-75])

Група хворих	Тол-подібні рецептори 4 , пг/мл		
	(M ± m)	Me	25-75-й перцентилі
Основна група, n =19	1713,50±190,95	1560	1230-2085
Група порівняння, n =20	1667,9±143,6	1420	1230-2010
Контрольна група, n =25	672± 36,43	658	528-768

Примітка. * p<0,01 - різниця вірогідна відносно групи здорових дітей.

Таблиця 5.2

Вміст EGF в сироватці крові у дітей, хворих на ВДПК (Me[25-75])

Група хворих, n =54	EGF, пг/мл		
	(M ± m)	Me	25-75-й перцентилі
Основна група, n =19	641,01±42,58	642	515-726,5
Група порівняння, n=20	625,8±33,17	626	483-727
Контрольна група, n =25	284± 22,67	280	206-332

Примітка * p<0,01 - різниця вірогідна відносно групи здорових дітей.

У дітей з ВДПК були визначені особливості механізмів, що регулюють репаративні процеси під впливом стандартного лікування і з включенням лікарського засобу репаративної дії ,для чого була проведена оцінка динаміки EGF в сироватці крові. Встановлено, що у пацієнтів основної та групи порівняння через 4 тижні від початку лікування спостерігались значні зміни вмісту EGF в порівнянні з рівнем в сироватці крові до початку лікування, проявляючись зниженням до (514,51±32,96)пг/мл) (p<0,05) і (479,4±32,59)пг/мл) (в 1,25) та (в1,31рази) відповідно і наближенням до значень здорових дітей (p<0,05) (рис. 5.3). Подібні зміни EGF на тлі лікування ВДПК, можливо, пов'язані з тим, що, з одного боку, під час загоєння виразкового дефекту необхідність посиленої проліферації клітинних структур

починає знижуватися. Варто зазначити, що після курсу лікування вміст EGF в пацієнтів основної групи був меншим (на 6,82 %) відповідно, ніж у дітей хворих на ВДПК групи порівняння.

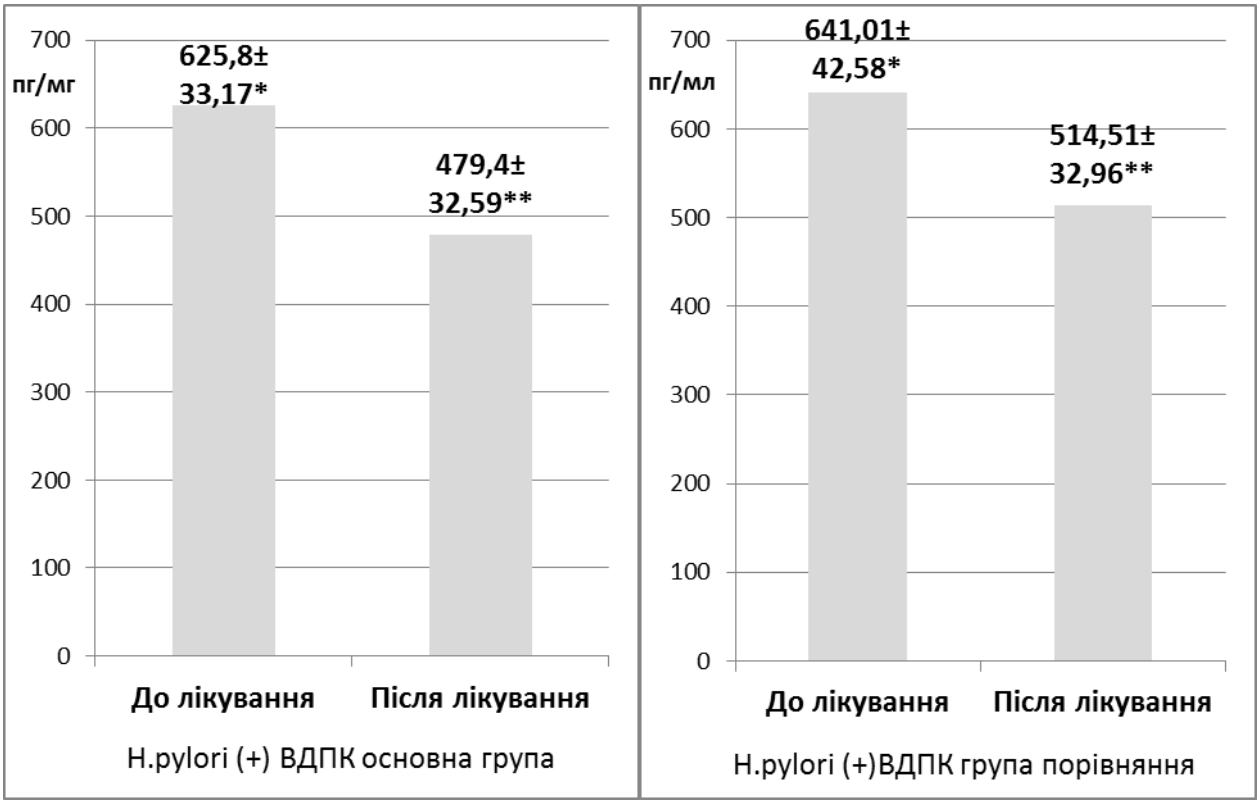

Рис. 5.3. Динаміка вмісту EGF в сироватці крові у дітей, хворих на ВДПК, H.pylori (+), в стадії загострення до та після лікування.

Примітки:

1. * p < 0,001 - різниця вірогідна між показниками до та після лікування;
2. ** p < 0,05 - різниця вірогідна відносно показників групи порівняння, отриманих після лікування.

Проаналізувавши вміст тол-подібних рецепторів 4 в сироватці крові дітей, хворих на ВДПК, нами було встановлено, що у всіх дітей до початку терапії показники тол-подібних рецепторів 4 були значно підвищені, у порівнянні зі здоровими дітьми: до (1713,50±190,95) пг /мл) в основній та до (1667,9±143,6) пг /мл) (p<0,01) в групі порівняння на (59,71%) та (60,78%).

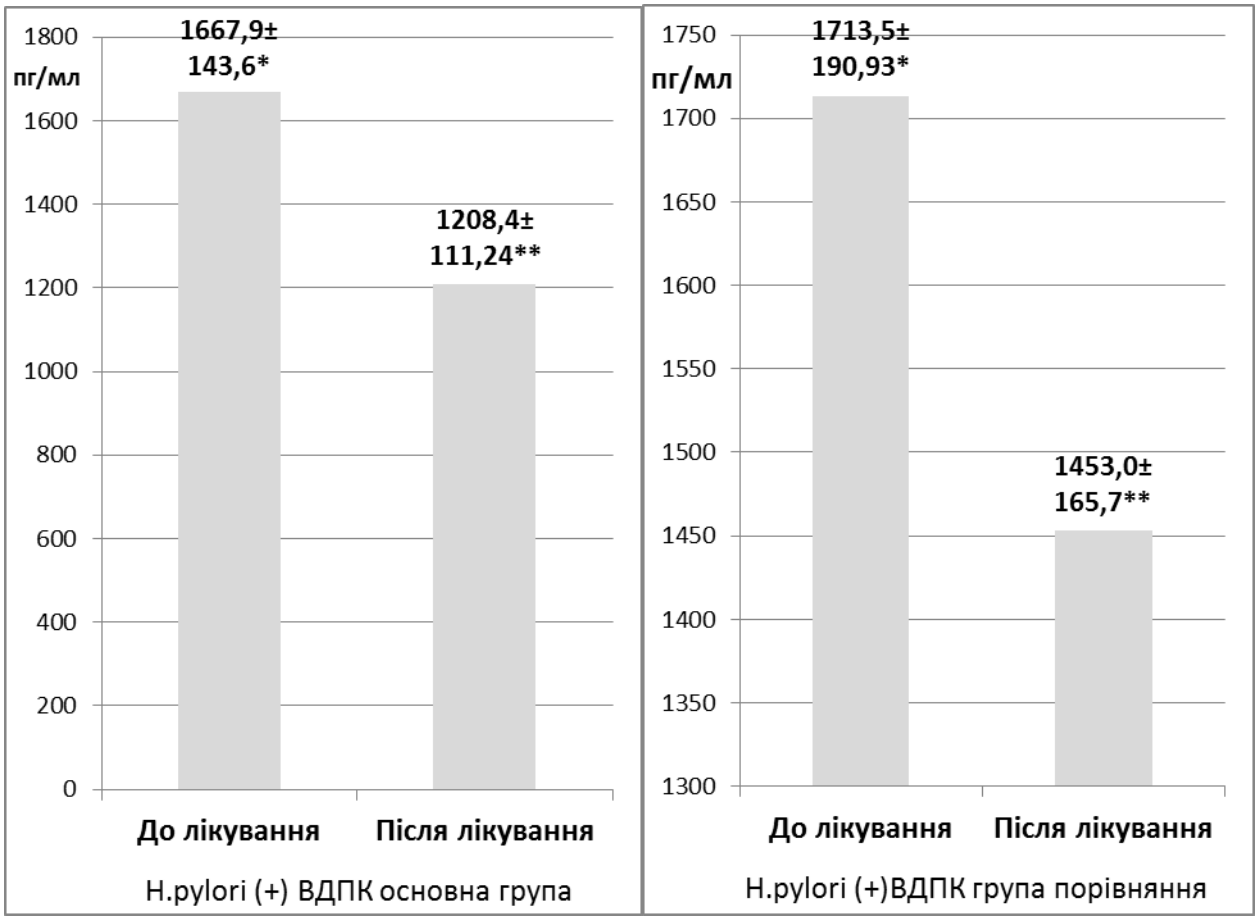

Рис. 5.4. Динаміка вмісту тол-подібних рецепторів 4 в сироватці крові у дітей, хворих на ВДПК, H.pylori асоційованої, в стадії загострення до та після лікування.

Примітки:

1. * $p < 0,001$ - різниця вірогідна між показниками до та після лікування;
2. ** $p < 0,05$ - різниця вірогідна відносно показників групи порівняння отриманими після лікування**.**

Було виявлено, що рівень тол-подібних рецепторів 4 зменшився у (1,38 рази) та (1,18 рази) після курсу проведеного лікування як у пацієнтів основної групи, так і в групі порівняння ($p<0,01$) відповідно. Після курсу лікування вміст тол-подібних рецепторів 4 в пацієнтів основної групи був меншим (на 16,83 %) відповідно, ніж у дітей, хворих на ВДПК групи порівняння. Подібні особливості змін тол-подібних рецепторів 4 в сироватці крові на цьому етапі спостереження, мабуть, обумовлені більш вираженим зменшенням запальних змін слизової оболонки у хворих, які отримували лікарський засіб

репаративної дії .

Отже, зміни тол-подібних рецепторів 4 в сироватці крові більшою мірою відображають перебіг деструктивно-виразкового процесу. На фоні прийому препарату, що володіє репаративною дією відмічалось зниження вмісту тол-подібних рецепторів 4 саме на тому рівні, що могло сприяти поліпшенню відновних процесів в СОДПК. При співставленні показників тол-подібних рецепторів 4 та EGF в сироватці крові у хворих на ВДПК в стадії загострення до початку терапії між ними встановлений прямий кореляційний зв'язок між рівнем тол-подібних рецепторів 4 та EGF середньої сили в межах (r_{xy}=+0,62, p<0,05), що свідчить про взаємообумовлене збільшення за наявності виразкового дефекту, як компенсаторної реакції на пошкодження СОДПК.

Ймовірність підвищення вмісту тол-подібних рецепторів 4 вище 1230 пг/мл після отриманого лікування у дітей, хворих на ВДПК, у групі порівняння (OR 3,667; 95 % CI 0,958 – 14,029) вища, ніж у пацієнтів основної групи (OR 2,520; 95 % CI 0,646 – 9,833). Що стосується підвищення вмісту EGF більше 534 пг/мл, то він також був вищим у дітей, хворих на ВДПК, із групи порівняння (OR 2,270; 95 % CI 0,636 – 8,106) (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Оцінка ризику підвищення вмісту тол-подібних рецепторів 4 та EGF після місячного курсу лікування

	RR	95 % CI	OR	95 % CI
Вміст тол-подібних рецепторів 4 вище 1230 пг/мл після лікування в основній групі	1,663	0,749-3,563	2520	0,646- 9,833
Вміст тол-подібних рецепторів 4 вище 1230 пг/мл після лікування у групі порівняння	2,0	0,908-4,407	3,667	0,958-14,029
Вміст EGF більше 534 пг/мл після лікування в основній групі	1,238	0,645-2,373	1,528	0,424-5,499
Вміст EGF більше 534 пг/мл після лікування у групі порівняння	1,519	0,773 –2,986	2,270	0,636 -8,106

Висновки

Таким чином, у дітей з ВДПК, які отримали комплексне лікування з включенням лікарського засобу репаративної дії , виявлена чітка позитивна динаміка клінічних і лабораторних показників. Після закінчення курсу лікування препаратом,що володіє репаративною дією позитивні зміни були більш виразними та проявлялися насамперед значним поліпшенням самопочуття хворих. Перераховані вище позитивні зрушення супроводжувалися зниженням вмісту EGF та тол-подібних рецепторів 4 в сироватці крові на фоні лікування, що свідчить про здатність лікарського препарату впливати на механізми, що регулюють відновні процеси в СОДПК.

Після місячного курсу лікування препаратом,що володіє репаративною дією вміст тол-подібних рецепторів 4 та EGF в основній групі пацієнтів був меншим (на16,83 %) та (6,82 %) відповідно, ніж у дітей, хворих на ВДПК, із групи порівняння. Ймовірність підвищення даних маркерів також була вища у дітей із групи порівняння (OR 3,667; 95 % CI 0,958 – 14,029) та OR 2,270; 95 % CI 0,636 – 8,106 відповідно), ніж в основній групі (OR 2,520; 95 % CI 0,646 – 9,833 та OR1,528; 95 % CI 0,424-5,499 відповідно).

Отже, не дивлячись на визнання важливої ролі в патогенезі ВДПК дисрегенераторних порушень в слизовій оболонці гастродуоденальної зони, їх регуляція у дорослих суперечлива, а у дітей при даній патології залишається мало визначеною. З огляду на багатофакторність патогенезу виразки, необхідний комплексний підхід до лікування таких пацієнтів. Перспективним є використання для цих цілей препаратів, що мають комплексну дію, здатні прискорювати регенераторні процеси, впливати на запальний процес, відповідаючи при цьому вимогам безпеки застосування їх в педіатричній практиці.

Підводячи підсумок роботи, слід відзначити важливе клінічне значення порушень захисних факторів та рівня тол-подібних рецепторів 4 при ВДПК у дітей, що знаходяться в тісному взаємозв'язку з виразністю запально-деструктивних змін слизової оболонки, характером перебігу патологічного

процесу. Ці нові дані дозволили поглибити уявлення про механізми розвитку захворювання, запропонувати інформативні прогностичні критерії його перебігу, обґрунтувати доцільність застосування та оцінити ефективність лікарського засобу репаративної дії в комплексному лікуванні.

Основні положення розділу опубліковані у таких друкованих працях:

1.Пат.№111535, Україна, МПК A61K31/00 Спосіб корекції репаративної функції слизової оболонки травного тракту у дітей, хворих на виразку дванадцятипалої кишки / Дудник В. М., Буглова Н.О.; заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова і автори. - № u2011605588, заявл. 23.05.2016; опубл. 10.11.2016, Бюл. №21.

2. Dudnyk V.M. The estimation of treatment in children with duodenal ulcer from the perspective of reparative function recovery/ V.M. Dudnyk,Buglova N.O. //Journal of Education, Health and Sport. – 2016. – 6 (7).–p.579-588.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Захворювання травного тракту займають одне з перших місць в структурі патології дитячого віку і за останні десятиліття відзначається зростання їх поширеності до 79,3% [11, 27, 30, 81], в тому числі виразки окремих відділів травної системи. ВДПК є широко розповсюдженим у світі мультифакторним і патогенетично неоднорідним захворюванням, розвиток та хронічний перебіг якого у 88–98 % випадків пов'язаний з інфекційним процесом у слизовій оболонці (СО), що ініційований H.pylori. Однак лише інфекційна причина не в повній мірі розкриває суть захворювання, так, зокрема, M.J. Blaser дослідив, що лише у відносно рідкісних випадках H.pylori при виразці виступає в якості патогенного збудника [110], обсіменіння слизової оболонки H.pylori у дітей при виразці вдвічі менше, ніж при хронічному гастродуоденіті, що, на думку авторів, викликає сумнів щодо інфекційної теорії патогенезу захворювання [58, 94, 125, 140, 172, 192].

За останні 15 років було досягнуто значних успіхів у лікуванні ВДПК, що багато в чому пов'язано з розробкою і широким впровадженням в повсякденну практику антихелікобактерної терапії, а також сучасних антисекреторних препаратів-блокаторів Н2-рецепторів нового покоління і, особливо, інгібіторів протонної помпи (ІПП). Однак, ні збільшення часу ерадикаційної терапії, ні тривалий прийом антисекреторних препаратів, не дозволили вирішити питання щодо покращення результатів терапії при ВДПК, що обумовлює пошук нових підходів і концепцій при даному захворюванні.

Серед особливостей сучасного перебігу ВДПК в дітей найбільш значимі це – значне помолодшання патології (нерідко вона маніфестує в 7–9-річному віці), збільшення кількості рецидивів, тривале збереження гостроти запально-деструктивних процесів, нівелювання сезонності загострень, нетипові клінічні прояви (безбольовий варіант спостерігається майже в 50 % хворих), збільшення кількості ускладнень (кровотечі супроводжують загострення в 20–

25 % випадків), відсутність бажаного ефекту від лікування або стійкість до лікувальних заходів, що проводяться.

На даний час цілий ряд досліджень присвячений регуляції відновних процесів в слизовій оболонці при ВДПК, що здійснюється під дією речовин ендогенного походження, зокрема EGF, який є одним з найважливіших факторів захисту при даній патології. За участю факторів росту відбуваються реплікація ДНК, розподіл і дозрівання клітин в тканинах організму. EGF індукує проліферацію клітин, приймає участь в регуляції їх диференціювання, тим самим модулюючи органогенез [20, 48, 108, 164].

Більшість вітчизняних робіт присвячено визначенню порушень перерахованих вище захисних факторів при гастродуоденальній патології, зокрема при виразці у дорослих та результати досліджень часто мають суперечливий характер, відсутні дані про особливості їх змін, в залежності від стадії та перебігу захворювання [20, 49, 107].

Одним з перспективних напрямків пошуку нових способів впливу на перебіг ВДПК служать дослідження, спрямовані на визначення особливостей реагування імунної системи при даному захворюванні. Тому метою дослідження було визначити роль факторів вродженого імунітету, зокрема рівня тол-подібних рецепторів 4 в сироватці крові в розвитку ВДПК у дітей і окреслити нові підходи до діагностики даного захворювання.

У практичній медицині прийнято використовувати препарати фітотерапії, в тому числі при патології травного тракту у дітей [17]. Однак у доступній літературі не зустрілося даних про їх застосування в комплексній терапії при ВДПК, в тому числі з метою можливого позитивного впливу на регенеративну стадію запалення в СОДПК.

У зв'язку з вищевикладеним, важливим і актуальним є вдосконалення прогнозу перебігу ВДПК і пошук нових, патогенетично обґрунтованих засобів, здатних ефективно впливати на результати лікування, на основі визначення порушень ростових факторів при даній патології у дітей.

Метою даного дослідження було оцінити стан репаративної функції

слизової оболонки травного тракту та підвищити ефективність диференційованої фармакологічної корекції при виразці дванадцятипалої кишки у дітей шляхом визначення взаємозв'язку між вмістом EGF в сироватці крові з виразністю запального і проліферативного процесів.

До завдань роботи входило визначення змін вмісту EGF в сироватці крові, в залежності від стадії і перебігу ВДПК у дітей, з розробкою на цій основі критеріїв прогнозування захворювання; виявлення особливостей слизової оболонки; проведення порівняльного аналізу показників активності запального процесу та рівня тол-подібних рецепторів 4 в сироватці крові дітей, хворих на ВДПК, в залежності від наявності інфекції H. pylori; обґрунтування доцільності застосування і оцінка комплексного лікування з включенням препарату репаративної дії.

Для вирішення поставленої мети проведено спостереження за 96 пацієнтами з ВДПК у віці від 7 до 18 років. Середній вік хворих становив 13,3± 0,2 років. В якості контрольної групи обстежено 25 практично здорових дітей віком 7-18 років, серед яких було 15 (60±9,7)% хлопчиків та 10 (40±9,7)% дівчаток. Під спостереженням знаходилось 68 хлопчиків, що становило (70,83±4,63)% від загальної кількості обстежених хворих на ВДПК та 28 дівчаток (29,17±4,25)%. За даними літератури відомо, що ВДПК частіше виникає в дітей підліткового віку, з переважанням частоти захворювання в осіб чоловічої статі.

Верифікація діагнозу ВДПК у дітей, згідно наказу №59 від 29.01.2013 року МОЗ України, була проведена за допомогою ендоскопічного обстеження верхніх відділів травного тракту, морфологічного дослідження біоптатів СОДПК, наявності інфекції H. pylori швидким уреазним методом.

За даною класифікацією: клініко-ендоскопічна стадія (I - свіжа виразка, II – початок епітелізації виразкового дефекту, III - загоєння виразкового дефекту слизової оболонки, IV клініко -ендоскопічна ремісія); клінічна стадія (загострення, неповна клінічна ремісія, клінічна ремісія); локалізація (дванадцятипала кишка: цибулина або постбульбарний відділ, подвійна

локалізація); форма (неускладнена або ускладнена: кровотечею, перфорацією, пенетрацією, перивісцеріти); ступінь важкості: легкий, середній, важкий.

Важкість перебігу ВДПК оцінювалась - легкий перебіг: час загоєння виразки 4 тижні для ВДПК, ремісія – більше 1 року; перебіг середньої важкості: час загоєння виразки від 1 до 2 місяців, ремісія – менше 1 року; важкий перебіг: нетипова локалізація виразок, численні дефекти (3 та більше), час загоєння більше 2 місяців або відсутній, часті рецидиви – більше 2 разів на рік або безперервно-рецидивуючий тип перебігу.

Проведене комплексне клініко-інструментальне обстеження дозволило розподілити хворих на такі основні групи: виразка у стадії загострення – 59 (69,80 %) пацієнтів, неповної клінічної ремісії - 29 дітей (30,20 %). Серед обстежених хворих 77 дітей (80,2 ±4,06) % мали H. pylori (+) та 19 (19,79± 4, 06)% H. pylori (-) виразку ДПК. При оцінці розподілу хворих, в залежності від ступеня важкості було виявлено, що у дітей з ВДПК клінічна картина характеризувалась переважанням середнього ступеня важкості захворювання 71(73,96±4,54)%, при цьому важкий перебіг захворювання спостерігався у 19 (19,79±4,06)% пацієнтів, що було в 3,1 рази більше, ніж при легкому ступені захворювання, який мали лише 6 (6,25±2,47) % хворих з ВДПК.

У 19 хворих на ВДПК (основна група), асоційованої з H. pylori, визначені результати комплексного лікування з включенням препарату репаративної дії. Групу порівняння становили 20 дітей, які отримали стандартну базисну терапію, що передбачає дотримання дієти і режиму харчування, призначення потрійної антихелікобактерної схеми у складі препарату вісмуту (4-8 мг/кг/добу) + ніфурател (15 мг/кг/добу) + амоксицилін (25 мг/кг/добу) протягом 7-10 діб; у разі підвищення кислотоутворюючої функції шлунка додавали дітям до 12 років – фамотидин (1-2 мг/кг/добу), після 12 років – омепразол (0,5-0,8 мг/кг/добу), симптоматичних препаратів. Пацієнти обох груп суттєво не відрізнялися між собою за віком, статтю, характером клініко-лабораторних показників і морфофункціональних змін з боку органів гастродуоденальної системи.

Клінічна симптоматика ВДПК у дітей характеризувалася наявністю основного симптомокомплексу (больового, диспепсичного та астеновегетативного синдромів), причому серед обстежених нами дітей найчастіше діагностували больовий синдром (у 89,58%), тоді як диспепсичний та астеновегетативний синдроми реєструвалися з меншою частотою (77,08 % та 64,58 % відповідно), що спостерігається й у роботах інших дослідників [210]. При аналізі зв'язку больового абдомінального синдрому з часом його появи було встановлено, що біль частіше виникав натще (70,80%).

Провідною ознакою диспепсичного синдрому в дітей із ВДПК була нудота (44,8 ±4,2)%. На другому місці за частотою – печія (27,1 ±3,9)% та схильність до закрепів (25±3,9) %. Така ж тенденція відзначалась і в частоті виявлення основних клінічних синдромів залежно від віку, статі та наявності H.pylori інфекції. Варто зауважити, що більш виражена клінічна картина захворювання в цілому була виявлена в хворих із H. pylori (+) виразкою, на відміну від H. pylori(-) ВДПК. Встановлено, що найчастішою локалізацією больового синдрому були пілородуоденальна (45,8±5,08) %, епігастральна (27,0 ±4,5)% ділянки, (1,04±1,0) % дітей з ВДПК не могли локалізувати біль.

Дослідження більшості вчених виявили подібну локалізацію больового синдрому [32, 37, 43], однак встановленої різниці у локалізації залежно від віку [53, 210] вченими не доведено.

Також ми провели оцінку основних клінічних синдромів, вираженість яких залежала від стадії патологічного процесу.

В стадії загострення захворювання більшість пацієнтів - 64 з 67 (95,52%) виявляли скарги на біль в животі, який локалізувався переважно в пілородуоденальній та епігастральній ділянках, а також поєднаної локалізації. Виражена болючість при пальпації живота спостерігалась в 88% випадків.

Диспепсичні розлади спостерігались у 58 з 67 (86,57%) пацієнтів і визначались у вигляді печії у 18 з 58 (31,03%), відрижки - у 16 (27,58%) та нудоти - у 12 (20,69%) хворих. На порушення апетиту скаржились 23 з 58 (39,65%) дітей. Астеновегетативний синдром з проявами слабкості,

підвищеної втомлюваності, головного болю був присутнім у 48 (71,64%) дітей з загостренням ВДПК. В стадії неповної клініко-лабораторної ремісії захворювання у більшості дітей - 22 з 29 (75,86%) також спостерігали біль в животі, що відрізнявся за характером та ступенем вираженості.

Крім того, виражена болючість при пальпації в пілородуоденальній та епігастральній ділянках мала місце у 16 з 29 (55,17%) хворих, що становило значно менший відсоток у порівнянні зі стадією загострення захворювання.

Частота прояву диспепсичного синдрому в вигляді печії, відрижки та нудоти була значно меншою і відмічалась у 18 дітей (62,07%). Прояви астеновегетативного синдрому спостерігались у 12 (41,37)% хворих.

При аналізі кислотоутворюючої функції шлунка в дітей, хворих на ВДПК, спостерігалось переважання гіперацидності (89,5%), що співпадає з думкою більшості дослідників [21]. У наших дослідженнях нормоацидність була діагностована лише у (9,4%) пацієнтів.

У всіх дітей з загостренням ВДПК стан СОДПК характеризувався наявністю ендоскопічних ознак неспецифічного запалення.

При загострені ВДПК у СО виявлялись ендоскопічні ознаки набряку та гіперемії високого та середнього ступенів - у 66 (98,50%) та 67 (100%) дітей відповідно.

В стадії неповної клініко-лабораторної ремісії спостерігались ознаки неспецифічного запалення СОДПК, хоча вони були менш виражені, ніж при загострені захворювання. В СОДПК в стадії неповної клініко-лабораторної ремісії частота проявів набряку мала тенденцію до зниження у 26 (89,65%,($p<0,05$) дітей відповідно, а сильна та середня гіперемія була присутньою у 23 (79,31%) дітей, тобто значно рідше, ніж в стадії загострення ВДПК ($p<0,05$). Відповідно, у дітей з загостренням ВДПК, ендоскопічні ознаки неспецифічного запалення слизової оболонки були більш виражені, у порівнянні зі стадією неповної клінічної ремісії.

В нашій роботі ми визначали не лише активність та глибину запального процесу, але й проводили морфометричні дослідження. Окрім того, проведена

оцінка морфологічних змін СОДПК, в залежності від наявності інфекції H. pylori, стадії захворювання та важкості перебігу захворювання. Шляхом проведення біопсії СОДПК було обстежено 31 дитину з ВДПК, з них 25 пацієнтів (80,65 %) були H. pylori (+) та 6 (19,35 %) H. pylori (-).

У всіх дітей при морфологічному дослідженні біоптатів СОДПК виявлялися виразні запальні зміни, при цьому відзначено переважання нейтрофільної інфільтрації, а також наростання ступеня лімфо-плазмоцитарної інфільтрації власної пластинки слизової оболонки і дифузного характеру запального процесу. Так, сильний та середній ступінь лімфо-плазмоцитарної інфільтрації ВПСО спостерігався у 22 (95,65%) хворих на ВДПК, тоді як в стадії неповної клінічної ремісії відзначалося зниження лімфо-плазмоцитарної інфільтрації поверхневих відділів, при цьому сильний та середній ступінь лімфо-плазмоцитарної інфільтрації був виявлений у 6 (75%) ($p<0,05$) дітей з появою помірного або слабкого міжчасточкового фіброзу ВПСО ДПК. В стадії загострення виразки активний дуоденіт з сильною та середньою нейтрофільною інфільтрацією ВПСО й епітелію був присутній у 7 з 23(30,43%) дітей хворих на ВДПК, на відміну від стадії неповної клініко-лабораторної ремісії, при якій запалення СОДПК з сильним та середнім ступенем активності було виявлено рідше в порівнянні з загостренням - в 1 (12,5%) хворого на ВДПК. При цьому, незважаючи на епітелізацію ВДПК, зберігалися стійкі морфологічні зміни СОДПК.

Стан строми у дітей з середнім ступенем важкості захворювання характеризувався наявністю слабкого або помірного міжчасточкового фіброзу у 16 з 24 (66,67%) пацієнтів, на відміну від дітей з важким перебігом, при якому переважав виражений міжчасточковий та дифузний фіброз строми у 5 (71,42%) хворих. У біоптатах СОДПК при важкому перебігу переважав глибокий запальний процес у 6 (85,71%) хворих з наявністю сегментоядерних лейкоцитів в значній кількості, тоді як при ВДПК середнього ступеня важкості легким та помірним ступенем запального процесу в 22 (91,67%) дітей відповідно. Встановлено, що кишкова метаплазія була діагностована при

важкому перебігу захворювання, при цьому мала місце вогнищева, неповна метаплазія епітелію в 1-го (14,28%) хворого з ВДПК.

При морфометричному дослідженні встановлено, що у дітей з ВДПК важкого ступеня, інфікованих на H.pylori, було значне ($p<0,05$) збільшення загальної кількості запальних клітин (в 2,08 рази), порівняно з хворими на виразку ДПК середнього ступеня важкості.

Так, кількість плазмоцитів збільшилась до (39,74±1,95) при важкому ступені і (19,78±0,45) відповідно при середньому ступені важкості захворювання, порівняно з контрольною групою (2,4±0,3). Щодо кількості лімфоцитів, то збільшення їх кількості відбувалось в 3 рази в групі з середнім ступенем важкості та в 6 разів при важкому ступені ВДПК.

У гістологічних біоптатах СОДПК дітей, хворих на H.pylori (+) ВДПК, відзначалось зменшення висоти покривних епітеліоцитів, у порівнянні з дітьми контрольної групи. Діти з ВДПК важкого ступеня мали незначне зниження висоти покривних епітеліоцитів (на 5,27 %), відносно даного показника у дітей, хворих на ВДПК середнього ступеня важкості.

При визначенні клітинної щільності інфільтрату у пацієнтів з ВДПК важкого ступеня встановлено її значне ($p<0,05$) збільшення (на 60,58 %), а в дітей з захворюванням середнього ступеня – збільшення (на 38,08 %), порівняно з дітьми контрольної групи.

У дітей, хворих на ВДПК важкого та середнього ступеня важкості, спостерігалось значне ($p<0,05$) збільшення відносного об’єму уражених епітеліоцитів - відповідно (в 22,2 та 15,76 разів), в порівнянні з даним показником у дітей контрольної групи. Також реєструвалось значне ($p<0,05$) збільшення відносного об’єму уражених епітеліоцитів у дітей з важким перебігом H.pylori (+) ВДПК (на 33,85 %) відносно дітей з середнім ступенем важкості.

Таким чином, у дітей з ВДПК мали місце зміни клінічних, ендоскопічних і морфологічних проявів захворювання, в залежності від стадії захворювання, важкості перебігу та наявності H. pylori.

У зв'язку з перерахованими вище особливостями перебігу ВДПК у дітей, у 69 обстежених дітей була проведена оцінка вмісту EGF, тол-подібних рецепторів 4 в сироватці крові, з визначенням змін даних маркерів при різних стадіях, перебігу та наявності H. pylori ВДПК у дітей.

Вперше встановлено, що в дітей з даною патологією відзначалися виразні порушення вмісту в сироватці крові ендогенного протективного фактору – EGF, в залежності від стадії і перебігу захворювання та наявності H. pylori.

При аналізі рівня EGF в стадії загострення ВДПК, мало місце збільшення його значення в сироватці крові (на 52,67%), в порівнянні зі здоровими дітьми, що можна пояснити запальними змінами, які відбуваються в СОДПК. В стадії неповної клінічної ремісії відбувалося зниження вмісту EGF (в 1,21 рази), в порівнянні з загостренням, проте показник залишався вищим (на 42,44%) відносно групи контролю. Встановлені відмінності його змін при наявності виразкових дефектів і їх рубцювання, могли бути обумовлені особливостями перебігу патологічного процесу в СОДПК, виявлялися зниженням деструктивно-запальних порушень.

При дослідженні вмісту EGF на різних стадіях ВДПК, в залежності від наявності або відсутності H. pylori інфекції, було виявлено, що рівень в сироватці крові був вищим у H. pylori (+) дітей (в 1,18 рази), у порівнянні з H. pylori (–) пацієнтами в стадії загострення (на 49,61%) відносно норми.

Вченими встановлено, що EGF в комбінації з іншими цитокінами є найважливішим фактором, що опосередковано впливає на процеси загоєння і ангіогенез, а також діє як інгібітор секреції кислоти шлункового соку [76,77,119]. Проведено кореляційний аналіз вмісту EGF з показниками рівня кислотоутворюючої функції шлунка та клінічною симптоматикою, який показав наявність зворотніх зв’язків із важкістю клінічних проявів ($n=69$, $r_{xy}=-0,53$, $p<0,05$), з рівнем кислотоутворюючої функції шлунка ($n=69$, $r_{xy}=-0,46$, $p<0,05$).

Індивідуальний аналіз підтвердив наявність у дітей з ВДПК тісного

взаємозв'язку між рівнем EGF в сироватці крові та ступенем важкості захворювання. Несприятливий його перебіг з виникненням повторних загострень в різні періоди після лікування мав місце у 16 з 69 пацієнтів. У пацієнтів з важким перебігом ВДПК зазначалося підвищення EGF у сироватці крові, в порівнянні з нормою. Так, збільшення даного показника спостерігалося в сироватці крові (в 2,62рази). При середньому ступені важкості захворювання вміст EGF був значно нижчим, ніж у хворих з важким перебігом ВДПК, проте істотно перевищуючи нормальні значення ($p<0,05$) в сироватці крові (в 1,85 рази).

Отже, у дітей з ВДПК рівень EGF в сироватці крові був значно вищим в випадках несприятливих варіантів перебігу захворювання.

Оцінка ступеня підвищення його вмісту в сироватці крові при загостренні виразкової хвороби може служити критерієм визначення характеру перебігу і прогнозу захворювання, повинна враховуватися при лікуванні та диспансерному спостереженні.

За даними проведених досліджень біоптатів СО шлунка підвищена експресія тол-подібних рецепторів 4 спостерігалась при наявності H. pylori інфекції, в порівнянні з H. pylori (-) зразками, що вказує на ймовірне залучення тол-подібних рецепторів 4 в H. pylori (+) патологію[69].

При дослідженні вмісту тол-подібних рецепторів 4 в сироватці крові у дітей, інфікованих H.pylori, спостерігалось підвищення маркеру (в 2,6 та 1,14 рази), у порівнянні з даним показником у H. pylori (-) пацієнтів та здоровими дітьми.

У дітей з загостренням ВДПК мало місце збільшення значень тол-подібних рецепторів 4 (на 54,50%), в порівнянні зі здоровими дітьми. В стадії неповної клінічної ремісії, в порівнянні зі стадією загострення, відбувалося зниження вмісту тол-подібних рецепторів 4 (на 34,41%) в сироватці крові, проте показник залишався вищим (у 2,20 рази), ніж у здорових дітей.

Варто зазначити, що вміст тол-подібних рецепторів 4 у дітей, хворих на H. pylori (+) ВДПК при середньому ступені важкості захворювання був вищим

(на 47,81 %) відносно норми. При важкому перебігу H. pylori (+) ВДПК його вміст був більшим (у 1,79 рази), ніж у хворих з середнім ступенем важкості H. pylori (+) ВДПК ($p<0,01$) відповідно.

Також при дослідженні був виявлений позитивний кореляційний зв’язок середньої сили між рівнем тол-подібних рецепторів 4 в сироватці крові та рівнем лейкоцитів в периферичній крові й кислотоутворюючою функцією шлунка.

При співставленні показників тол-подібних рецепторів 4, EGF в сироватці крові з виразністю запальних змін в СОДПК, в залежності від важкості захворювання, відмічено позитивний кореляційний зв'язок ($p<0,05$) в межах (r_{xy}=+0,50-0,54) з відносним об’ємом уражених епітеліоцитів, плазмоцитів, загальною кількістю запальних клітин, лімфоцитів та клітинною щільністю інфільтрату.

Таким чином, у дітей з ВДПК мали місце дисрегенераторні порушення в СОДПК, більш виражені при загостренні захворювання із значним їх підвищенням при важкому перебігу. Встановлені зміни були тісно взаємопов'язані з рівнем тол-подібних рецепторів 4, EGF в сироватці крові.

З метою корекції регенераторних порушень, а також з огляду на наявні відомості про терапевтичні ефекти, доцільним є включення до комплексного лікування ВДПК лікувальних засобів репаративної дії, здатного позитивно впливати на регенераторну ланку патогенезу захворювання.

У 20 пацієнтів з ВДПК (12 дітей з середнім ступенем захворювання і 8 мали важкий перебіг), асоційованої з H. pylori-інфекцією, які отримали стандартну базисну терапію, що передбачає дотримання дієти та режиму харчування, застосовувалася потрійна схема терміном 7 днів. Одночасно з застосуванням даних лікарських засобів у 19 хворих (12 дітей із середнім ступенем важкості ВДПК і 7 мали важкий перебіг) до лікування включався лікарський засіб репаративної дії, курс якого складав 4 тижні.

До проведення терапії обидві групи спостереження суттєво не відрізнялися між собою за віковим, статевим складом, характером перебігу

захворювання, лабораторних показників і морфофункціональних змін з боку органів гастродуоденальної системи.

У всіх пацієнтів проведена терапія до кінця 4-тижневого курсу дала позитивні результати у вигляді поліпшення загального самопочуття, зникнення або значного зменшення больового та диспепсичного синдромів. При цьому в основній групі мала місце тенденція до більш вираженої позитивної динаміки клінічних проявів захворювання.

Встановлено, що у дітей з ВДПК відзначалися різні зміни EGF в сироватці крові, в залежності від варіанту терапії.

Встановлено, що у пацієнтів основної та групи порівняння через 4 тижні від початку лікування спостерігались значні зміни вмісту EGF в порівнянні з рівнем в сироватці крові до початку лікування, проявляючись зниженням до (514,51±32,96)пг/мл) ($p<0,05$) і (479,4±32,59)пг/мл) (в 1,25) та (в 1,31 рази) відповідно і наближенням до значень здорових дітей ($p<0,05$).

Крім того, після курсу лікування вміст EGF в пацієнтів основної групи був меншим (на 6,82 %) відповідно, ніж у дітей, хворих на ВДПК, групи порівняння.

Проаналізувавши вміст тол-подібних рецепторів 4 в сироватці крові дітей, хворих на ВДПК, нами було встановлено, що у всіх дітей до початку терапії показники тол-подібних рецепторів 4 були значно підвищені у порівнянні зі здоровими дітьми: (на 59,71%) в основній та (на 60,78%) в групі порівняння.

З огляду на важливість ролі EGF, були проведені дослідження, спрямовані на визначення можливості тол-подібних рецепторів 4 взаємодіяти та приймати участь в модуляції синтезу ростових факторів в епітеліальних клітинах верхніх відділів травного тракту. За даними вчених було виявлено, що секреторний білок H. pylori HP0175 викликав вивільнення ростових факторів через тол-подібні рецептори 4-залежні механізми. Таким чином було встановлено, що HP0175, завдяки своєї здатності зв'язуватися з тол-подібними рецепторами 4, здатний активувати EGFR і стимулювати вироблення ростових

факторів, що було підтверджено зразками біоптатів клітин слизової оболонки шлунка [109].

При співставленні показників тол-подібних рецепторів 4 та EGF в сироватці крові у хворих на ВДПК в стадії загострення до початку терапії між ними встановлений прямий кореляційний зв'язок між рівнем тол-подібних рецепторів 4 та EGF середньої сили в межах (r_{xy}=+0,64, $p<0,05$), що свідчить про взаємообумовлене збільшення при наявності виразкового дефекту, як компенсаторної реакції на пошкодження СОДПК.

Було виявлено, що рівень тол-подібних рецепторів 4 зменшився у (1,38 рази) та (1,18 рази) після курсу проведеного лікування як у пацієнтів основної групи, так і в групі порівняння ($p<0,01$) відповідно. Після курсу лікування вміст тол-подібних рецепторів 4 в пацієнтів основної групи був меншим (на 16,83 %) відповідно, ніж у дітей, хворих на ВДПК групи порівняння.

Вірогідність підвищення вмісту тол-подібних рецепторів 4 вище 1230 пг/мл після отриманого лікування у дітей, хворих на ВДПК, у групі порівняння (OR 3,667; 95 % CI 0,958 – 14,029) вища, ніж у пацієнтів основної групи (OR 2,520; 95 % CI 0,646 – 9,833). Що стосується підвищення вмісту EGF більше 534 пг/мл, то він також був вищим у дітей, хворих на ВДПК, із групи порівняння (OR 2,270; 95 % CI 0,636 – 8,106).

Таким чином було встановлено, що найчастіше дітей, хворих на ВДПК, турбував больовий синдром – 86 пацієнтів (89,58 %), диспепсичний був у 74 дітей (77,08 %) та астеновегетативний синдром був присутній у 62 дітей (64,58 %).

Виявлена закономірність дозволяє за зміною активності EGF, тол-подібних рецепторів 4 з високою точністю судити про спрямованість відновлення СОДПК при ВДПК, що в свою чергу відображає характер впливу проведеної терапії на дану ланку патогенезу захворювання і може служити одним з методів оцінки ефективності лікування.

Підводячи підсумок роботи, слід відзначити важливе клінічне значення порушень захисних факторів та рівня тол-подібних рецепторів 4 в сироватці

крові при ВДПК у дітей, що знаходяться в тісному взаємозв'язку з виразністю запально-деструктивних змін СОДПК, характером перебігу патологічного процесу. Ці нові дані дозволили поглибити уявлення про механізми розвитку захворювання, запропонувати інформативні прогностичні критерії його перебігу, обґрунтувати доцільність застосування та оцінити ефективність препаратів, що здатні впливати на репаративні процеси в СО в комплексному лікуванні ВДПК.

ВИСНОВКИ

1. Виразка дванадцятипалої кишки є хронічним захворюванням з формуванням виразкового дефекту на фоні запальних змін слизової оболонки, із залученням у патологічний процес інших органів і систем та розвитком ускладнень, що загрожують життю дітей. В Україні її поширеність становить 0,4-4,3% дитячого населення. У дисертації на основі визначення клініко-патогенетичних особливостей розвитку захворювання, шляхом визначення тол-подібних рецепторів 4 та EGF у сироватці крові, а також застосування препарату репаративної дії вирішене актуальне наукове завдання – підвищення ефективності терапії в дітей, хворих на виразку дванадцятипалої кишки.

2. Виразка дванадцятипалої кишки зустрічається у (87,5±3,37) % дітей віком від 12 до 18 років, супроводжується підвищеною кислотною продукцією (у 89,5±4,02) % та наявністю H. pylori (+) (80,2 ±4,06) %. Більша частота виразності астеновегетативного,диспепсичного та больового синдромів (в межах 66,23 - 93,50) %, достовірно переважала у дітей при інфікуванні H. pylori у порівнянні з групою пацієнтів при його відсутності. У дітей, хворих на виразку дванадцятипалої кишки в стадії загострення, має місце збільшення вмісту EGF в сироватці крові (на 52,67±3,54%), в порівнянні зі здоровими дітьми ($p < 0,05$), що свідчить про активацію ростових процесів необхідності регенерації слизової оболонки травного тракту.

3. При морфометричному дослідженні слизової оболонки дванадцятипалої кишки показано, що загострення виразки, тяжкий перебіг захворювання та наявність H. pylori спричиняє істотні клітинні зміни із збільшенням загальної кількості запальних клітин, плазмоцитів і лімфоцитів, відносного об’єму епітеліоцитів та клітинної щільності інфільтрату. При співставленні вмісту EGF в сироватці крові з виразністю запальних змін в слизовій оболонці дванадцятипалої кишки, в залежності від важкості захворювання відмічено позитивний кореляційний зв'язок ($p<0,05$) в межах

r_{xy}=(+0,60-0,68) з відносним об’ємом уражених епітеліоцитів, плазмоцитів, загальною кількістю запальних клітин, лімфоцитів та клітинною щільністю інфільтрату.

4. У всіх дітей, інфікованих H.pylori, виявлено підвищення вмісту тол-подібних рецепторів 4 в сироватці крові в 1,14 рази, в порівнянні з даним показником у H.pylori (–) пацієнтів та в 2,6 рази відповідно групи практично здорових дітей. Кореляційний аналіз показав наявність прямих зв’язків вмісту тол-подібних рецепторів 4 із рівнем лейкоцитів периферичної крові, ступенем активності запального процесу (r_{xy}=+0,68, $p<0,01$) та рівнем кислотоутворюючої функції шлунка (r_{xy}=+0,49,$p<0,05$), а також окремими морфометричними показниками, отриманими при гістологічному дослідженні біоптатів слизової оболонки дванадцятипалої кишки ($p<0,05$).

5. При застосуванні в комплексному лікуванні дітей, хворих на виразку дванадцятипалої кишки, препарату репаративної дії , у порівнянні з групою пацієнтів без його використання, виявлено зниження вмісту EGF та тол-подібних рецепторів 4 в сироватці крові (на 27,53 % та 23,4 % відповідно), що свідчить про здатність лікарських засобів репаративної дії впливати на механізми, що регулюють відновні процеси в слизовій оболонці дванадцятипалої кишки.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Дітям з виразкою дванадцятипалої кишки, з метою визначення стану репаративної функції слизової оболонки травного тракту та ефективності фармакотерапії, слід проводити оцінку вмісту EGF та тол-подібних рецепторів 4 в сироватці крові до початку лікування та після його закінчення.Зростання вмісту EGF в сироватці крові понад 534 пг/мл свідчить про загострення патологічного процесу та потребує його фармакологічної корекції.

2. Підвищення вмісту тол-подібних рецепторів 4 понад 1230 пг/мл свідчить про наявність інфікування H.pylori при виразці дванадцятипалої кишки у дітей.

3. З метою корекції репаративної функції дітям, хворим на виразку дванадцятипалої кишки , поряд з потрійною антихелікобактерною терапією, доцільним є призначення лікарського засобу репаративної дії. (Пат.№111535, Україна, МПК A61K31/00. Спосіб корекції репаративної функції слизової оболонки травного тракту у дітей, хворих на виразку дванадцятипалої кишки /Дудник В. М., Буглова Н.О.; заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова і автори. - № u2011605588, заяв. 23.05.2016; опубл. 10.11.2016, Бюл. №21).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абатуров О.Є. Генетичний поліморфізм ASP299GLY гена Толл-подібного рецептора 4 в дітей із хелікобактерною інфекцією / Абатуров О. Є. [и др.] // Здоровье ребенка. - 2013. - № 6. - С. 14-18.

2. Абатуров О. Є. Медико-біологічні фактори ризику розвитку хелікобактерної інфекції у дітей / О. Є. Абатуров, О. М. Герасименко //

3. Абатуров О. Є. Роль механізмів неспецифічного захисту у розвитку запалення слизової оболонки шлунка у дітей з хелікобактерною інфекцією / О. Є. Абатурова, О. М. Герасименко // Современная педиатрия. - 2012. - № 5. - С. 120-122.

4. Абатуров А.Е. Хеликобактерная инфекция у детей: особенности диагностики и лечения / А.Е. Абатуров, О.Н. Герасименко // Здоровье ребенка. – 2011. – №4(31). – С. 93-97.

5. Аруин Л..И. Апоптоз в механизмах поражений желудка, обусловленных H. pylori.В кн.: Helicobacter pylori: революция в гастроэнтерологии. Под ред. В. Т. Ивашкина, F. Мегро, Т. Л. Лапиной. М.: Триада-Х, 2000. С. 54-60.

6. Ахмадеева Э. Н. Последовательная (sequential) антихеликобактерная терапия у детей с хроническим гастритом: пилотное исследование/ Э. Н. Ахмадеева [и др.] // Педиатрия : журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2013. - Т. 92 № 6. - С. 84-87.

7. Бабак О. Я. Повышение эффективности лечения пептических язв / О. Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія. – 2009. - №4(48). – С. 54 – 58.

8. Бардах Л.Б. Хронічний гастрит з ерозіями: особливості перебігу та лікування: автореф. дис. на здобуття ступеня канд. мед. наук / Л.Б. Бардах. – К., 2008. – 19 с.

9. Барышникова Н.В. Актуальные проблемы диагностики хеликобактериоза / Н.В. Барышникова // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. –

2009. – №2. – С. 50.

10. Баринов Э.Ф. Гастроинтестинальные миофибробласты – роль в регуляции физиологической активности и репарации желудочно-кишечного тракта./ Э.Ф.Баринов, О.Н. Сулаева. //РЖГГК. - 2010. - Т.20. - №3. - С. 9-18.

11. Белоусов Ю.В. Язвенная болезнь или симптоматическая язва?/ Ю. В.Белоусов // Здоровье ребенка. - 2012. –№4.-С. 39.

12. Бережная Н.М. Toll-like рецепторы и онкогенез / Н.М. Бережная // Онкология.—2013.—Т.15.—№2.—С.76-87.

13. Боброва В. І. Особливості проліферації та апоптозу при різних рівнях шлункової секреції у дітей з хронічною гастродуоденальною патологією / В. І. Боброва //Современная педиатрия. – 2011. - №2(36). – С. 130 – 133.

14. Боднар Г. Б. Лікувально-діагностичний алгоритм хелікобактер-асоційованої гастродуодеенальної патології у дітей / Г. Б. Боднар // Современная педиатрия. – 2011. - №1(35). – С. 169 – 171.

15. Боднар Г.Б. Морфофункціональні особливості перебігу захворювань гастродуоденальної ділянки у дітей / Г. Б. Боднар // Современная педиатрия. – 2010. - №2(30). – С. 159 – 161.

16. Боднар Г. Б. Особливості перебігу захворювань гастродуоденальної ділянки у дітей / Г. Б. Боднар // Современная педиатрия. – 2011. - №2(36). – С. 127 – 129.

17. Бутницький Ю.І. Клініко-ендоскопічні дані, морфологічні зміни слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки у хворих дітей з поєднаною хронічною патологією гастродуоденальної та біліарної систем та оптимізація їх лікування. : автореф.дис. на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук./ Ю.І. Бутницький– Тернопіль, 2009.-24с.

18. Вдовиченко В. І. Макроліди у схемах антигелікобактерної терапії / В. І. Вдовиченко, А. Л. Демидова, Й. М. Федечко // Сучасна гастроентерологія. – 2009. - №4(48). – С. 38 – 42.

19. Вдовиченко В. І. Стан чинників агресії та захисту у хворих на пептичну виразку до і після антигелікобактерної терапії / В. І. Вдовиченко, О.

Є. Склярова // Сучасна гастроентерологія. – 2010. - №3(53). – С. 31 – 34.

20. Вискова И.Н. Изменение содержания эпидермального фактора роста в крови у детей с рубцово-язвенной деформацией двенадцатиперстной кишки / И.Н. Вискова, Е.А. Жукова, Т.А. Видманова, Л.В. Коркоташвили // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга: материалы 7-й Научной сессии Института гастроэнтерологии и клинической фармакологии СПбГМА им. И.И. Мечникова (С-Петербург, 25-26 ноября 2010 г.). – 2010. – № 4. – С. 5.

21. Волков А.И. Хронические гастродуодениты и язвенная болезнь у детей / А.И. Волков // Детская гастроэнтерология: сборник лекций участников науч.-практ. конф. – Казань, 2012. – С. 15-36.

22. Гляделова Н. П. Применение ингибитора протонной помпы омеза в терапии деструктивных заболеваний гастродуоденальной зоны хеликобактерной этиологии у детей / Н. П. Гляделова, Е. А. Боярская, М. А. Капичина // Современная педиатрия. – 2011. - №3(37). – С. 103 – 107.

23. Гнатейко О. З. Гелікобактерна інфекція і функціональна диспепсія у дітей / О. З. Гнатейко, О. Л. Личковська, І. Ю. Кулачковська // Современная педиатрия. – 2010. - №4(32). – С. 187 – 189.

24. Гусейнзаде М.Г. Клинико-экономическое и фармако-эпидемиологическое обоснование оптимизации диагностики и фармакотерапии больных язвенной болезнью: автореф. дис. на соискание науч. степени докт. мед. наук / М.Г. Гусейнзаде. – М., 2007. – 38с.

25. Домарадский И.В. Вопросы патогенности *Helicobacter pylori* / И.В. Домарадский // IX тематическая сессия Рос. группы по изучению *Helicobacter pylori*: матер. – Саратов, 2009. – С. 8-13.

26. Дорофеев А.Э. Лечение Хеликобактер-ассоциированных заболеваний в Украине, место препарата коллоидного висмута субцитрата в комплексной терапии таких больных / А.Э.Дорофеев, Н.Н. Руденко, С.М. Ткач //– Гастроэнтерология. – 2015. – №4 (58). – С. 16-20.

27. Дорофейчук Р.Г. Возрастные аспекты язвенной болезни у детей (Гастроэнтерологический практикум) / Р.Г. Дорофейчук. – М.: Владос, 2012. –

112с.

28. Достижения отечественной детской гастроэнтерологии: истоки, современное состояние, перспективы / А. М. Запруднов, К. И. Григорьев, В. А. Филин [та ін.] // Педиатрия. – 2008. - №6. – С. 8 – 13.

29. Евсеев М. Л. Эффективность антисекреторной терапии ингибиторами протонной помпы при гастродуоденальных язвенных кровотечениях / М. А. Евсеев, И. М. Клишин // РЖГГК. – 2010. - №3. – С. 55 – 61.

30. Епідеміологічні аспекти перебігу хронічної гастродуоденальної патології у дітей / В. І. Боброва, О. В. П'янкова, Н. І. Надточій, В. В. Замула // Сучасна гастроентерологія. – 2010. - №2(52). – С. 33 – 36.

31. Жукова Е.А. Эндоскопические и иммунологические аспекты пролонгированного рубцевания язвенных дефектов двенадцатиперстной кишки у детей / Е.А.Жукова // НМЖ. – 2008. – №4. – 11-15.

32. Звягин А. А. Эффективность антисекреторного действия второго поколения ингибиторов протонной помпы при функциональной диспепсии у детей / А. А. Звягин, П. Л. Щербаков, А. В. Почивалов // Педиатрия. – 2008. - №6. – С. 41 – 47.

33. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И., Мирзоева Л.А. Терапевтическая эффективность гастритола у больных хроническим гастродуоденитом при «возврате клиники» // Ліки України.— 2004.— № 12.— С. 85—86.

34. Капрун О.В. О возможности пребывания *Helicobacter pylori* в покоящемся состоянии в слизистой оболочке желудка у больных язвенной болезнью после лечения / О.В. Капрун // Вопросы медицины. – 2012. – №2. – С. 13-16.

35. Катунина О.Р. Функции Толл-подобных рецепторов как компонента врожденного иммунитета и их участие в патогенезе дерматозов различной этиологии / О.Р. Катунина // Вестн. дерматол. и венерол. – 2011. – № 2. – С.18-25.

36.Кашников В.С. Индивидуализация антихеликобактерной терапии при

функциональной диспепсии у детей и подростков /В.С. Кашников, А.В. Почивалов, П.Л Щербаков // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.- 2011.-№1.- С. 22-26.

37. Кашников В.С. Инфекция Helicobacter pylori у детей / В.С.Кашников, П.Л.Щербаков, А.А Нижевич// Практическое руководство по детским болезням под общей редакцией В.Ф.Коколиной и А.Г.Румянцева. Гастроэнтерология детского возраста под редакций С.В.Бельмера, проф. А.И.Хавкина, проф. П.Л. Щербакова, 2 том.- 2010. - С. 138-177. 38. КашниковВ.С. Клинико-патогенетическое обоснование комплексного подхода к профилактике и лечению Helicobacter pylori-ассоциированного поражения верхних отделов пищеварительного тракта у детей. -Автореф. дисс. д. мед. н. – М., 2012.- 182 с.

39. Кашников В.С. Основные принципы организации рационального питания подростков/В.С.Кашников, О.Ю.Веселова// Межрегиональная научно практическая конференция. «Здоровый город: российская семья-проблемы, пути решения и перспективы» Ставрополь 2008 г.-С.290-292.

40. Кашников В.С. Применение суспензии нитрофурановых препаратов в комплексной терапии хеликобактериоза / В.С.Кашников, П.Л. Щербаков, Н.Л. Белоусова //Фарматека.-2010.-№15.-С.114-117.

41. Кильдиярова Р. Р. Наглядная детская гастроэнтерология и гепатология: учебное пособие / Р. Р. Кильдиярова, Ю. Ф. Лобанов.- М. :

42. Клініко-морфологічні особливості формування хронічного автоімунного гастриту в дітей /О.В. Тяжка, В.І. Боброва // Медицина транспорту України.- 2011.- № 3.-С.20-23.

43. Клинико-морфологическая характеристика заболеваний гастро-дуоденальной зоны в семьях детей, проживающих в сельской местности / В. В. Цуканов, Т. В. Сокольских, В. Т. Манчук [та ін.] // Педиатрия. – 2008. - №6. – С. 37 – 40.

44. Клініко-морфологічна характеристика хронічних захворювань верхнього відділу травного каналу на етапах реабілітації у дітей / Т. Д.

Задорожна, О. Г. Шадрін, Л. В. Ігнатко, О. І. Пустовалова // Украинский Медицинский Часопис . – 2007. - №3(59). – С. 107 – 111.

45. Клиническое применение водородных дыхательных тестов в гастроэнтерологии / В. Г. Передерий, С. М. Ткач, А. К. Сизенко, О. В. Швец // Сучасна гастроентерологія. – 2010. - №4(54). – С. 26 – 33.

46. Кляринская И. Л. Влияние пробиотиков на эффективность антихеликобактерной терапии при H.pylori-ассоциированной пептической язве и хроническом гастрите / И. Л. Клярицкая, В. В. Кривой // Сучасна гастроентерологія. – 2007. - №1(33). – С. 60 – 62. 47. Коваленко В.Л. Значение некоторых ростовых факторов в патогенезе хронического гастрита у детей / В.Л. Коваленко, Е.Л. Казачков, А.А. Казимирова // Архив патологии. - 2008. - №2.- С. 3-5.

48. Колесов С. А. Концентрация эпидермального фактора роста в биосубстратах и количество макрофагов при заживлении дефекта у детей и подростков с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / С. А. Колесов [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. - 2010. - № 11. - С. 11-12.

49. Колесов С.А. Содержание эпидермального фактора роста в различных биологических субстратах у детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / С.А. Колесов, Л.В. Коркоташвили, А.В. Спиридонова // Медицинский альманах. – 2009. – № 1 (6). – С. 86-89.

50. Кононов А.В. Генетическая регуляция и фенотип воспаления при *Helicobacter pylori*-инфекции / А. В. Кононов // Арх. пат. – 2009. – №71(5). – С. 57-63.

51. Корниенко Е. А. Инфекция Helicobacter pylori у детей : руководство / Е. А. Корниенко. - М. : ГЭОТАР-МЕДИА, 2011.

52. Корсунский А.А. Инфекция *Helicobacter pylori* у детей / А.А. Корсунский // Рос. журн. гастроентерол., гепатол., колопроктол. – 2008. – №4. – С. 70-78.

53. Куцобіна Н. Є. Удосконалення діагностики та прогнозування перебігу гелікобактер- асоційованої гастродуоденальної патології в дітей :

Автореф. дис. канд. мед./ Н.Є. Куцобіна – Чернівці – 2011.- 20 с.

54. Кузін В.Б. Місце імуномодуляторів у комплексній антигелікобактерної терапії / В.Б. Кузін. – Рязань: МИС, 2012. – 45с.

55. Лапина Т. Л. Две цели лечения язвенной болезни – заживление язвы и эрадикация инфекции Helicobacter pylori / Т. Л. Лапина // Сучасна гастроентерологія. – 2010. - №3(53). – С. 48 – 53.

56. Лапина Т. Л. Значение кларитромицина в эрадикационной терапии инфекции Helicobacter pylori / Т. Л. Лапина // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2010. - №4. – С. 25 – 31.

57. Лысиков Ю. А. Клинико-морфологические особенности язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей / Ю. А. Лысиков [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2011. – Т. 90.- № 2. - С. 38-39.

58. Маев И.В. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки: диагностика и лечение / И.В. Маев, Т.С. Оганесян, Ю.А. Кучерявый // Consilium Medicum. – 2010. – Т. 12. – №8. – С. 34-37.

59. Марушко Ю.В. Особенности течения хронического гатродуоденита, морфологических изменений и состояния гастропротекций у детей на фоне дефицита цинка /Ю.В. Марушко, А.А. Ассонов, С.Г. Гичка //Здоровье ребенка. – 2014. –№4. – С. 3–12.

60. Маянский, А.Н. Нуклеарный фактор kB и воспаление / А.Н. Маянский, Н.А. Маянский, М.И. Заславская // Цитокины и воспаление. –2007.- Т. 6.- № 2.- С.3-9.

61. Морфологические изменения слизистой оболочки желудка при хроническом атрофическом гастрите после проведения антихеликобактерной терапии / О. Я. Бабак, Г. Д. Фадеенко, Т. А. Соломенцева, Э. Ю. Фролова-Романюк // Сучасна гастроентерологія. – 2007. - №6(38). – С. 36 – 39.

62. Моторно-эвакуаторные нарушения верхних отделов пищеварительного тракта при Helicobacter pylori-ассоциированных заболеваний у детей / Е. Е. Вартапетова, В. С. Салмова, П. Л. Щербаков, П. М. Цветков // Педиатрия. – 2008. – Т. 87, №6. – С. 19 – 25.

63. Наказ МОЗ України від 29.01.2013р. №59 «Про затвердження уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення у дітей».

64. Нальотов А.В. Аналіз ефективності використання різних трикомпонентних схем ерадикації *Helicobacter pylori* у дітей з деструктивними змінами слизової оболонки дванадцятипалої кишки / А.В. Нальотов //Клінічна фармація. – 2014. –Т.18, №2. –с.52-53.

65. Нижевич А.А. Клинико-морфологическая характеристика, генетические маркеры, диагностика и лечение *Helicobacter pylori*-ассоциированных гастродуоденальных заболеваний у детей: автореф. дис. на соискание уч. степени докт. мед. наук / А.А. Нижевич. – М., 2010. – 45с.

66. Опарин А.А. Динамика мелатонин-серотонинового содержания в процессе лечения язвенной болезни // Лекарства — человеку. — 2003. — Том XVIII, № 1. — С. 124-127.

67. Осадчук А. М. Показатели пролиферации и апоптоза в патогенезе и прогнозировании течения заболеваний желудка, ассоциированных с H.pylori / А. М. Осадчук, Н. Ю. Коган, И. В. Кветной // РЖГГК. – 2007. - №4. – С. 20 – 22.

68. Особливості періоду ремісії хронічних захворювань верхніх відділів травного каналу у дітей залежно від етіології захворювання та проведеного лікування / О. В. Тяжка, А. О. Горобець, Н. І. Горобець [та ін.] // Здоровье ребенка. – 2008. - №5(14). – С. 79 – 82.

69. Полторак, А. Н. Toll-подобные рецепторы как парадигма клетки / А.Н.Полторак // Journal of Biomedical Technologies. – 2014. – № 1. – С. 52–57.

70. Полінкевич Б. С. Роль HELICOBACTER PYLORI у виникненні патологічних процесів у травному каналі / Б. С. Полінкевич, П. Б. Пікас //Клінічна хірургія. — 2014. — № 6. – С. 60-64.

71. Протас Ю. В. Гістологічні та серологічні особливості перебігу кишкової метаплазії у хворих на хронічний атрофічний гастрит, асоційований з H.pylori / Ю. В. Протас // Сучасна гастроентерологія. – 2010. - №5(55). – С.

53 -59.

72. Рафальский В.В. Рекомендации Маастрихт IV: выбор схемы эрадикации в эру роста антибиотикорезистентности *Helicobacter pylori* / В.В. Рафальський // Суч. гастроентерол. – 2012. – №6(68). – С. 7-10.

73. Роль нарушений системы цитокинов в патогенезе *Helicobacter pylori*-ассоциированной патологии / Е.С. Агеева, О.В. Штыгашева, В.М. Иптышев, Н.В. Рязанцева // Бюл. Сиб. медицины. – 2011. – №6. – С. 5-8.

74. Сарсенбаева А.С. Методы диагностики *Helicobacter pylori* / А.С. Сарсенбаева, Г.Л. Игнатова // Учебное пособие. – Челябинск, 2012. – 50с.

75. Серебренникова С.Н. Роль цитокинов в воспалительном процессе (Сообщение 1) / С.Н. Серебренникова, И.Ж. Семинский // Сиб. мед. ж. – 2008. – №6. – С. 5-8.

76. Смирнова Р.И. Роль оксида азота в развитии заболеваний желудка / Р.И. Смирнова, Л.М. Огородова, И.А. Деев // Вопросы современной медицины. – 2009. – Т. 8, №4. – С. 90-94.

77. Соколова В.Н. Интерлейкины при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / В.Н. Соколова // Современные подходы к лечению язвенной болезни: науч.-практ. конф., 2012: матер. – М., 2012. – С. 66.

78. Сокольник С. В. Особливості цитокінового профілю в дітей з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки залежно від ендоскопічних та маорфометричних показників/ С. В. Сокольник // Клінічна педіатрія. - 2012. - № 8 (43). - С. 87-90.

79. Сокольник С. В. Генетичний поліморфізм та клінічна гетерогенність виразкової хвороби в дітей / С. В. Сокольник // Перинатологія та педіатрія. - 2012. - № 2. - С. 81-83.

80. Сокольник С. В. Обгрунтування патогенетичного лікування виразкової хвороби дванадцятипалої кишки в дітей / С. В. Сокольник // Перинатологія та педіатрія. - 2012. - № 4. - С. 69-71.

81. Сокольник С. В. Стан цитокінового профілю, прооксидантної та антиоксидантної систем у дітей з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки залежно від цитотоксичності штамів Helicobacter pylori / С. В. Сокольник // Сучасна гастроентерологія. - 2012. - № 6. - С. 33-37.

82. Сорокина Е.В. Toll-подобные рецепторы и первичное распознавание патогена при дерматозах инфекционной и неинфекционной этиологии / Е.В. Сорокина // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2012. – №2. – С. 6-15.

83. Сорокман Т.В. Генотипування *Helicobacter pylori* в біоптатах слизової оболонки шлунка дітей, хворих на гастродуоденальну патологію / Т.В. Сорокман, С.В. Сокольник, Н.Є. Куцобіна // Актуал. пит. педіатрії, акушерства та гінекол. – 2008. – №2. – С. 41-43.

84. Сорокман Т.В. Сучасні погляди на етіопатогенез виразкової хвороби у дітей. / Т.В. Сорокман , Д. Р. Андрейчук , С.В. Сокольник // Здоровье ребенка.-2009.-№2.-С.17.

85. Суслов И.Н. Эффективность иммуномодулирующей терапии у детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / И.Н. Суслов, Я.Ю. Иллек, Г.А. Зайцева // Академ. ж. Запад. Сибири. – 2010. – №1. – С. 19-21.

86. Сучасні вимоги до проведення ерадикації *Helicobacter pylori* у хворих з ерозивно-виразковими пошкодженнями шлунка та дванадцятипалої кишки / І.Г. Палій, В.В. Вавринчук, І.О. Салабай, С.В. Заїка // Суч. гастроентерол. – 2010. – №4(54). – С. 111–119.

87. Ткач С.М. Маастрихтский консенсус-4: насколько его основные положения актуальны для Украины? / С.М. Ткач // Здоров’я України. – 2011. – №4 (22). – С.42-43.

88. Ткач С.М. Современные подходы к оптимизации терапии инфекции *Helicobacter pylori* / С.М. Ткач // Суч. гастроентерол. – 2012. – №5(67). – С. 83-90.

89. Филимонов Р.М. Подростковая гастроэнтерология.- М.: Мед. информагенство.- 576 с.

90. Харченко Н.В., Родонежская Е.В. Применение препарата «Гастритол» для лечения больных с функциональной диспепсией // Сучасна гастроентерол.— 2006.— № 3 (29).— С. 38—41.

91. Хеликобактер-ассоциированная форма язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: проблемы терапии / И.В. Маев, А.А. Самсонов, Н.Н. Голубев [и др.] // Фарматека. – 2011. – № 2. – С. 10-17.

92. Царегородцева Т.М. Цитокины в гастроэнтерологии / Т.М. Царегородцева, Т.И. Серова. – М.: Анахарсис, 2003. – 96 с.

93. Цветкова Л.Н. Роль морфологических исследований в выборе тактики патогенетического лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей и подростков / Цветкова Л.Н., Лысиков Ю.А. и др. //Педиатрия, 2010; 89 (2): 32–40.

94. Циммерман Я.С. Проблема растущей резистентности микроорганизмов к антибактериальной терапии и перспективы эрадикации *Helicobacter pylori*-инфекции / В кн.: Нерешенные и спорные проблемы современной гастроэнтерологии. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – С. 147-166.

95. Чернин В.В. Язвенная болезнь / В.В. Чернин. – Тверь: РИЦ ТГМА, 2010. – 287 с.: ил.

96. Шадрин О.Г. Язвенная болезнь в практике детского гастроентеролога / О.Г. Шадрин, С.И. Герасимюк // Суч. гастроентерол. – 2009. – №4. – С. 76-82.

97. Щербаков П. Л. Болезни органов пищеварения у детей при хеликобактериозе: руководство/ П. Л. Щербаков, А. А. Корсунский, В. А.

, В. А. Исаков. - М. : Медицинское информационное агентство, 2011.

98. Ефективність використання бактеріологічного та імунохроматографічного методів виявлення бактерій Helicobacter pylori серед дітей шкільного віку / Г. Яворська, Л. Хім’як, О. Кушарська // Біологічні Студії / Studia Biologica. – 2013. – Том 7.№3.– С. 145–152.

99. Adamu M. A. Incidence and risk factors for the development of chronic atrophic gastritis: five year follow-up of a population-based cohort study Text. / M.

A. Adamu, M.N. Weck, D. Rothenbacher, H. Brenner // Int. J. Cancer. -2011.-Vol. 128, №7. — P. 652-658.

100. Akcam M. Helicobacter pylori and micronutrients / M. Akcam // Indian Pediatr. -2010. - Vol. 47. № 2. — P. 119-126.

101. Akira S, Hemmi H. Recognition of pathogen-associated molecular patterns by TLR family/ S. Akira// Immunol. Lett. – 2003. –Vol. 85. – P.85–9510.

102. Andreakos E. The toll-like receptor-nuclear factor kappaB pathway in rheumatoid arthritis. / E. Andreakos, S. Sacre, B.M. Foxwell, M. Feldmann. // Front Biosci. –2005. –Vol.10. – P. 2478–2488.

103. Atherton J.C. Density of *Helicobacter pylori* infection in vivo as assessed by quantitative culture and histology / J.C. Atherton, K.T. Tham, R.M. Peek // J. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 174. – P. 552-556.

104. Aydin K. Effect of epidermal growth factor receptor status on the outcomes of patients with metastatic gastric cancer A pilot study/ K. Aydin, S.K., Okutur, [...], and O.G. Demir// Oncol Lett. -2014.-Vol. 7. №1. — P. 255–259.

105. Baccala R. Sensors of the innate immune system: their mode of action /R. Baccala, R. Gonzalez-Quintial, B.R. Lawson, M.E. Stern, D.H. Kono, B. Beutler. // Nat. Rev. Rheumatol.—2009. — Vol. 5, № 8. — P. 448-456.

106. Basson, M.D. Gut mucosal healing is the science relevant?/ M.D.Basson // Am. J. Pathol. - 2002. - Vol. 161. - P. 1101-1105.

107. Basu P. Randomized Study Comparing Levofloxacin, Omeprazole, Nitazoxanide, and Doxycycline versus Triple Therapy for the Eradication of Helicobacter pylori / P. Basu, K. Rayapudi, T. Pacana//Am. J. Gastroenterol. -2011.-Vol. 106, №11.- P. 1970–1975.

108. Basu S. Helicobacter pylori protein HP0175 transactivates epidermal growth factor receptor through TLR4 in gastric epithelial cells. / S. Basu, G. Chatterjee, S. Pathak //The J. of Biol. Chem. — 2008. —Vol. 283, P. 32369-32376.

109. Beswick E. J. Macrophage Migration Inhibitory Factor and Interleukin-8 Produced by Gastric Epithelial Cells during Helicobacter pylori Exposure Induce Expression and Activation of the Epidermal Growth Factor Receptor/ Ellen J.

Beswick and Victor E. Reyes //Infect Immun. —2008.— Vol. 76. № 7. — P. 3233–3240.

110. Blaser M.J. *Helicobacter pylori* eradication and its implications for the future / M.J. Blaser // Aliment. Pharm & Ter. – 2007. – Vol. 1, suppl. 1, №4 – P. 103-107.

111. Blecker U. Pediatric gastritis and peptic ulcer disease / U. Blecker, D.I. Mehta, B. D. Gold // Indian J. Pediatr. – 2010. – Vol. 66, №5. – P. 725-733.

112. Bode G. Recurrent abdominal pain in children: evidence from a population-based study that social and familial factors play a major role but not Helicobacter *pylori* infection / G. Bode, H. Brenner, G. Adler, D. Rothenbacher // J. Psychosom. Res. – 2009. – Vol. 54, №5. – P. 417-421

113. Boukthir S .Gastric atrophy and Helicobacter pylori infection in children / S. Boukthir, S. M. Mrad, N. Kalach, A. Sammoud // Trop Gastroenterol. – 2009. - №30(9). – S. 107 – 109.

114. Bontems P. Sequential therapy versus tailored triple therapies for Helicobacter pylori infection in children/ P. Bontems, Nicolas Kalach, Giuseppina Oderda//J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. -2011.- Vol.53,- № 6.- P. 646–650.

115. Perforated gastric ulcer in the child: a rare complication, a case report / L. Bott, D. Vara // Arch. Pediatr. – 2008. – Vol. 1, suppl.2. – №5. – P. 54-56.

116. Brightbill H. Toll-like receptors: molecular mechanisms of the mammalian immune response/H. Brightbill, R. Modlin //Immunology. – 2000– Vol.101. – P.1-10. Nutr.—2012.—Vol. 54. — P. 733–736.

117. Calvet X. Comparative accuracy of 3 monoclonal stool tests for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection among patients with dyspepsia / X. Calvet. S. Lario, M. J. Ramırez // Clinical Infectious Diseases. -2010. -Vol. 50. - P. 323–328.

118. Carvalho A.S. Peptic ulcer / A.S. Carvalho // Arq. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 38, №3. – P.203-206.

119. Cell proliferation and inflammation on biopsy samples with multifocal atrophic gastritis before and 1 year after Helicobacter pylori eradication / J. Guarner

[et al.] // Arch. Pathol. Lab. Med. - 2005. - Vol. 129, № 11.-P. 1451-1456.

120. Chao J. C Effect of oral epidermal growth factor on mucosal healing in rats with duodenal ulcer/ J.C.Chao, K.Y. Liu, S.H. Chen, C.L.Fang C.W. Tsao// World JGastroenterol. 2003; 9 (10): 2261–2265.

121. Chong E. B. Pharmacogenetics of the proton pump inhibitors: A systematic review / E.B. Chong, M.H. Ensom // Pharmacotherapy. – 2009. – Vol. 23. – P. 460-47.

122. Colloidal bismuth subcitrate inhibits peptic degradation of gastric mucus and epidermal growth factor in vitro / B.L. Slomiani [et al.] // Am. J. Gastroenterol. - 1990. - Vol. 85, № 4. - P. 390-393

123. Commensal-associated molecular patterns induce selective toll-like receptor-trafficking from apical membrane to cytoplasmic compartments in polarized intestinal epithelium / E. Cario, D. Brown, M. McKee, K. Lynch-Devaney, G. Gerken, D.K. Podolsky// Am J Pathol. – 2002. –Vol. – 160. –P.16.

124. Cost-Effectiveness of a Potential Prophylactic Helicobacter pylori Vaccine in the United States / Marcia F. T. Rupnow, Alicia H. Chang, Ross D. Shachter [et al.] // Journal of Infectious Diseases. – 2009. - №200. – S. 1311 – 1317.

125. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O'Morain [et al.] // Gut. – 2007. - №57. – S. 772 – 781.

126. Cytokine Expression in Pediatric Helicobacter pylori Infection / Ana I. Lopes, Marianne Quiding-Jarbrink, Ana Palha [et al.] // Clinical and Diagnostic Laboratori Immunology. – 2005. - №8. – S. 994 – 1002.

127. Detection of Helicobacter pylori: A faster urease test can save resources / A. Koumi, T. Filippidis, V. Leontara [et al.] // World J Gastroenterol. – 2011. - №17(3). – S. 349 – 353.

128. Dore M.P. Gastrointestinal symptoms and Helicobacter pylori infection in school-age children residing in Porto Torres, Sardinia, Italy / M.P. Dore, G. Fanciulli, D.Y. Graham, G. Realdi // Helicobacter. — 2012. — V. 17. №5. — P. 369-373.

129. Ducons J.A.Impact of clarithromycin resistance on the effec-tiveness of a regimen for *Helicobacter pylori*: A prospective study of 1-week lansoprazole, amoxycillin and clarithromycin in active peptic ulcer / J.A. Ducons, S. Santolaria, R. Guirao //Aliment. Pharmacol. Ther. – 2009. – Vol. 13. – P. 775-780.

130. Elitsur Y. Non-*Helicobacter pylori* related duodenal ulcer disease in children / Y. Elitsur, Z. Lawrence // Helicobacter. – 2010. – Vol. 6, №3. – P. 239-243.

131. Endoscopic features of gastric mucosa in children having pathohistological evidence of Helicobacter pylori infection / T. Tomic, M. Persic, B. Rajic, Z. Tomic // Coll Antropol. – 2009. - №33(2). – S. 53 – 57.

132. Egbaria R. Peptic ulcer and Erosions in Iranian Children Undergoing Upper Endoscopy Text. / R. Egbaria, A. Levine // Helicobacter.- 2008. -Vol. 13.-P. 62-68.

133. Epidermal growth factor (EGF) in the gastroprotective and ulcer healing actions of colloidal bismuth subcitrate (De-Nol) in rats / S.J. Konturek [et al.] // Gut. - 1998. - Vol. 29, № 7. - P. 894-902.

134. Erdur B. Comparison of sequential and standard therapy for Helicobacter pylori eradication in children and investigation of clarithromycin resistance./ B. Erdur, Y. Ozturk, E.D Gurbuz // J Pediatr Gastroenterol Nutr— 2012.—Vol. 55.—P.530-533.

135. Essakalli M. Toll-like récepteurs / M. Essakalli, O. Atouf, N. Bennani, N. Benseffaj, S. Ouadghiri, C. Brick // Pathol. Biol. —2009. — Vol. 57.№ 5. — P. 430-438.

136. Ferwerda B. Functional Consequences of Toll -like Receptor 4 Polymorphisms / B. Ferwerda, M.B. McCall, K. Verheijen, B.J. Kullberg // Mol. Med. — 2008. — 14 (5–6). — P. 346-352.

137. Francavilla R. Clarithromycin-Resistant Genotypes and Eradication of *Helicobacter Pylori* / R. Francavilla, E. Lionetti, S. Castellaneta // The J. of Pediatrics. – 2010. – Vol. 157, №2. – P. 228-232.

138. Garza-Gonzalez E. Assessment of the toll-like receptor 4 Asp299Gly,

Thr399Ile and interleukin-8-251 polymorphisms in the risk for the development of distal gastric cancer / E. Garza-Gonzalez, F.J. Bosques-Padilla, S.I. Mendoza-Ibarra // BMC Cancer. – 2007. – Vol. 7. – P. 70.

139. Gasbarrini A. Small intestinal bacterial overgrowth: diagnosis and treatment /A. Gasbarrini , E.C. Lauritano, M. Gabrielli et al.// Dig. Dis.— 2007.— N 25.— P. 237—240.

140. Go M.F. Natural history and epidemiology of *Helicobacter Pylori* infection / M.F. Go // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2012.– Vol. 16. – P. 3-15.

141. Gribar S.C. The role of epithelial Toll-like receptor signaling in the pathogenesis of intestinal inflammation / Gribar S.C., Anand R.J., Sodhi C.P, Hackam D. // J. Leukoc. Biol. — 2008. — Vol. 83, № 3. — P. 493-498.

142. Grotendorst G.R. Individual domains of connective tissue growth factor regulate fibroblast proliferation and myofibroblast differentiation / G.R. Grotendorst, M.R. Duncan // FASEB J. - 2005. - Vol. 19. - P. 729738.

143. Guogang L. Effect of vitamins C and E supplementation on Helicobacter pylori eradication: a meta-analysis/ L.Guogang, L. Lan, Y.Chaohui //B J Nutr.- 2011.- Vol.106- P. 1632–1637.

144. Hayden M.S. NF-kB in immunology /M.S. Hayden, S.Ghosh. // Cell Research.–2014. –Vol.21. –P.223-244.

145. Helicobacter pylori chronic gastritis in children: to eradicate or not to eradicate? / R. Buonavolontà, E. Miele, D. Russo [et al.] // J Pediatr. – 2011. - №159(1). – S. 50 – 56.

146. Huang S. Etiology and Treatment of Childhood Peptic Ulcer Disease in Taiwan: A Single Center 9-Year Experience / S. Huang, B. Sheu, S. Lee // J. of the Formosan Medical Association. – 2010. – Vol. 109, №1. – P. 75-81.

147. Ian R. TRLs in the Gut. The role of TRLs/ Nods in intestinal development and homeostasis./ Ian R., Sanderson and W. Allan Walker// Am J. Physiol Gastrointest Liver Physiol. -2007.- Vol. 292 . №1.— P.6–10.

148. Ihan A. Inflammation, Immunity, and Vaccines for Helicobacter pylori Infection/ Ihan A., Beswick E.J, Pinchuk I.V.// Helicobacter.-2012.—Vol. 17. — P.

16–21.

149. Induction of TLR-2 and TLR-5 Expression by Helicobacter pylori Switches cagPAI-Dependent Signalling Leading to the Secretion of IL-8 and TNF-a / Suneesh Kumar Pachathundikandi, Sabine Brandt, Joseph Madassery, Steffen Backert // PLoS ONE. – 2011. - №6. – S. 1 – 11.

150. Involvement of mast cells in gastritis caused by Helicobacter pylori a potential role in epithelial cell apoptosis / V. Hofinan [et al.] // Clin. Pathol. - 2007. - Vol. 60, № 6. - P. 600-607.

151. Jang, T.J. Proliferation and apoptosis in gastric antral epithelial cells of patients infected with Helicobacter pylori / T.J. Jang, J.R. Kim // J. Gastroenterol. - 2000. - Vol. 35, № 4. - P. 265-271.

152. Janjetic M. A. Iron, Zinc, and Copper Nutritional Status in Children Infected With Helicobacter pylori / Mariana A. Janjetic, Cinthia G. Goldman//J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr .-2010.- Vol.51.- № 1- P. 85–89.

153. Johannes P. Monitoring of antibiotic resistance rates of Helicobacter pylori in Austrian children, 2002-2009 /Johannes P., Andrea D., Tamara S .//The P. I. D J.- 2012.- Vol. 31.-№3- P. 312-314.

154. Juarez E. Differential expression of Toll-like receptors on human alveolar macrophages and autologous peripheral monocytes / E. Juarez, C. Nuńez, E. Sada, J.J. Ellner, S.K. Schwander, M. Torres // Respir. Res. — 2010. — Vol. 11. — P. 2.

155. Kalliomaki M. Expression of microbiota, Toll-like receptors, and their regulators in the small intestinal mucosa in celiac disease/ Kalliomaki M., Satokari R., La¨hteenoja H.// J. Pediatr Gastroenterol Nutr. —2012—Vol. 54. № 6. — P. 727–732.

156. Kindermann A.*Helicobacter pylori* Infection in Pediatrics / A. Kindermann, A. Lopez // Helicobacter. − 2009. – Vol. 14. №1. – P. 52-54.

157. Konturek P.C., Bobrzynski A., Konturek S.J., Bielanski W.,Faller G., Kirchner T., Hahn E.G. Epidermal growth factor and transforming growth factor alpha in duodenal ulcer and non-ulcer dyspepsia patients before and after

Helicobacter pylori eradication.Gut. 1997; 40 (4): 463.

158. Lagunes-Servin H. Toll-Like Receptors and Cytokines are Upregulated during Helicobacter pylori Infection in Children / H. Lagunes-Servin, J.Torres, C. Maldonado-Bernal, M. Pérez-Rodríguez // Helicobacter. 2013. -Vol. 18.-P. 423-432.

159. Leal Ye. A. Utility of stool sample–based tests for the diagnosis of Helicobacter pylori infection in children/ Yelda A. Leal, Roberto Cedillo-Rivera, J. Abraham Simo´n//J Pediatr Gastroenterol Nutr. -2011.- Vol.52, №6, P. 718–728.

160. Lee N.M. Perforated duodenal ulcer presenting with massive hematochezia in a 30-month-old child. / N.M. Lee, S.W. Yun, S.A. Chae, B.H. Yoo, S.J. Cha, B.K. Kwak // World J. Gastroenterol. -2009 .- Vol.15. №38.- P. 4853-4855..

161. Lopes A.I. Cytokine expression in pediatric *Helicobacter pylori* infection / A.I. Lopes, M. Quiding-Jarbrink, A. Palha // Clin. Diagn. Lab. Immunol. – 2011. – Vol. 12. – P.994-1002.

162. Lopes A.I. Epidemiologic and clinical aspects of *Helicobacter pylori* infection in children / A.I. Lopes // Rev. Gastroenterol. Mex. – 2009. – Vol. 65, №4. – P. 13-19.

163. Maciorkowska E. The EGFR expression in gastric mucosa of children infected with Helicobacter pylori./ Maciorkowska E., Guzińska-Ustymowicz K., Ryszczuk E.// Adv Med Sci. — 2009—Vol. 54. №187. —P.193.

164. Martin, G.R. Gastrointestinal inflammation: A central component of mucosal defense and repair / G.R. Martin, J.L. Wallace // Exp. Biol. Med. 2006.- Vol. 231.-P. 130-137.

165. McGettrick A.F. Localisation and trafficking of Toll-like receptors: an important mode of regulation / A.F. McGettrick, L.A. O'Neill // Curr. Opin. Immunol. — 2010. — Vol. 22. № 1. — P. 20-27.47.

166. Mera R. M. Long-term effects of clearing Helicobacter pylori on growth in school-age children/ Robertino M.Mera, Luis E.Bravo, Karen J.Goodman// The Pediatric Infectious Disease Journal. -2012.- Vol.31.- №3.- P. 263-266.

167. Milani S., Calabro A. Role of growth factors and their receptors in

gastric ulcer healing. Microsc Res Tech. 2001; 53 (5): 360–371.

168. Moon A. Positive association between Helicobacter pylori and gastroesophageal reflux disease in children /Aeri Moon, Aliza Solomon, Debra Beneck // J. Pediatr Gastroenterol Nutr.- 2009. -Vol. 49. No. 3- P.283-288.

169. Moura S.B. Toll-like receptor (TLR2, TLR4 and TLR5) gene polymorphisms and Helicobacter pylori infection in children with and without duodenal ulcer / Moura S.B., Almeida L.R., Guerra J.B., Rocha G.A., et al. // Microbes Infect. — 2008. — V. 14–15. — P. 1477-1483.

170. Murray D.R. Peptic ulcer disease in children / D.R. Murray // Gastroenterology. – 2011. – Vol. 127, № 11. – P. 1395-1400.

171. Najafi M.S. Reinfection rate after successful *Helicobacter pylori* eradication in children / M.S. Najafi // Iran. J. Ped. – 2010. – Vol. 20. – P. 58-62.

172. Netea M. G. Recognition of pathogenic microorganisms by Toll-like receptors / M. G. Netea, J. W. Van der Meer, B. J. Kullberg // Drugs today. – 2006. – Vol. 42. – P. 99-105.

173. Olive C. Pattern recognition receptors: sentinels in innate immunity and targets of new vaccine adjuvants // Expert. Rev. Vaccines. — 2012. — Vol. 11. № 2. — P. 237-256.

174. Pacifico L. Consequences of Helicobacter pylori infection in children [Text] / L.Pacifico, C.Anania, J.F. Osborn [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 16. № 41. — P. 5181-5194.

175. Playford R.Y. Cytokines and growth modulators in intestinal inflammation and repair/ Playford R.Y., Ghosh S. //J. Pathol. -2005.- 205 (4): 417–425.

176. Queiroz D.M. Natural History of Helicobacter pylori infection in childhood: eightyear follow up cohort study in an urban community in northeast of Brazil [Text] / Queiroz D.M., Carneiro J.G., Braga Neto M.B. [et al.] // Helicobacter. — 2012. — Vol. 17. № 1. — P. 239.

177. Regulation of gastric epithelial cell growth by Helicobacter pylori: offdence for a mayor role of apoptosis / S. Wagner [et al.] // Gastroenterology. -

1997. - Vol. 113. - P. 1836-1847.

178. Reliability of Diagnostic Tests for Helicobacter pylori Infection / S. Redeen, F. Petersson, E. Tornkrantz [et al.] // Gastroenterology Research and Practice. – 2011. - №10. – S. 1 – 6.

179. Results from the pediatric European register for treatment of Helicobacter pylori (PERTH)/G. Oderda, P. Shcherbakov, P.B.P. Urruzuno, C. Romano, F. Gottrand [et al.] // Сучасна гастроентерологія. – 2008. - №2(40). – С. 83.

180. Reynolds J.M. Toll-like receptor 4 signaling in T cells promotes autoimmune inflammation./ Reynolds J.M. Martinez G.J.,Chung Y, Dong C. //Proc Natl Acad Sci USA. — 2012. —Vol. 109. № 32. —P. 64-69.

181. Rick J.R. In situ expression of cagA and risk of gastroduodenal disease in Helicobacter pylori infected children [Text] / J.R. Rick, M. Goldman, C. Semino - Mora [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2010. — Vol. 50. № 2. — P. 167-172.

182. Roma E. Is peptic ulcer a common cause of upper gastrointestinal symptoms? / E. Roma, Y. Kafritsa // Eur. J. Pediatr. – 2009. – Vol. 160, №8. – P. 497-500.

183. Rudnicka W. A potential double role of anti-Lewis X antibodies in *Helicobacter pylori*-associated gastroduodenal ulcer / W. Rudnicka, E. Czkwianianc // FEMS Immunol. Med. Microbiol. – 2009. – Vol. 30, №2. – P. 121-125.

184. Saadah, O. I. Erosive gastritis mimicking watermelon stomach in a child Text. / O.I. Saadah // Arab J. Gastroenterol. 2011. - Vol. 12.№4. -P.201-202.

185. Sabbi T. *Helicobacter pylori* infection in children: management and pharmacotherapy / T. Sabbi, P. de Angelis // Expert Opinion on Pharmacotherapy. – 2008. – Vol. 9, №4. – P. 577-585.

186. Salih B. *Helicobacter pylori* infection in Developing Countries: The Burden for How Long? / B. Salih // Saudi J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 15, №3. – P. 201-207.

187. Satoh K. Efficacy of claritromicin in eradicating *Helicobacter pylori*

/ K. Satoh, K. Kimura, T. Takimoto//J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 31, Suppl. 9. – P. 75-76.

188. Sawada A. Peptic ulcer in children /A. Sawada // Nippon Rinsho. – 2007. – Vol. 62, №3. – P. 546-550.

189. Shaman, R. Helicobacter pylori infection in children / R. Shaman, M. D. Niranga, J. de S. Hithanadura // Saudi J. Gastroenterology. — 2009. — Vol. 15. № 2. — P. 86-94.

190. Shi R. Prevalence and risk factors for Helicobacter pylori infection in Chinese populations / R. Shi, S. Xu, H. Zhang et al. // Helicobacter. — 2008. — Vol. 13. №2. —P. 157-165.

191. Schwartz D. A. Polimorphysms of Toll-like receptors and human disease / D. A. Schwartz, D. N. Cook // Clin. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 41. – P. 403-407.

192. Segal I. Low prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Canadian children: A cross-sectional analysis / I. Segal, A. Otley, R. Issenman // Can. J. Gastroenterol. − 2008. –Vol. 22, №5. – P. 485-489.

193. Selgrad M. *Helicobacter pylori*: diagnosis and treatment / M. Selgrad, A. Kandulski, P. Malfertheiner // Current Opinion in Gastroenterology. – 2009. – Vol. 25, №6. – P. 549-556.

194. Silva F. *Helicobacter pylori* Reinfection in Brazilian Patients with Peptic Ulcer Disease: A 5–Year Follow–Up / F. Silva, T. Navarro-Rodriguez, R. Barbuti // Helicobacter. − 2011. − Vol. 15, №1. – P. 46-52.

195. Solnick J.V. Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection – Other Helicobacterspecies / J.V. Solnick, F.Franceschi, D. Roccarina // Helicobacter. – 2012. – Vol. 11, Suppl. 1. – P. 46-51.

196. Steiner S.J. Circadian variation of peptic ulcer in children / S.J. Steiner, J.M. Croffie, S.K. Gupta, M.D. Pfefferkorn // Dig. Dis. Sci. – 2008. – №48(9). – P. 1818-1822.

197. Stringer C.V. Gastroduodenal ulcers in children / C.V. Stringer, V.T. Veysi, J.W. Puntis//Acta Paediatr. – 2008. – Vol. 89, №10. – P. 1181-1185.

198. Suerbaum S. Pathogenesis and virulence factors of *Helicobacter pylori*

/ S. Suerbaum, C. Hur // Curr.Opin.Gastroenterol. –2009. – Vol. 15, suppl. 1. – P. S11-S18.

199. Suerbaum S. Pathogenesis peptic ulcer in children / S. Suerbaum, C. Hur, C. Josenhans // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 27, №15. – P. 11-16.

200. Schwarzer A. New effective treatment regimen for children infected with a double-resistant Helicobacter pylori strain/ A. Schwarzer, P. Urruzuno, B. Iwan´czak // J Pediatr Gastroenterol Nutr.- 2011.-Vol. 52, № 4.- P. 424-428.

201. Sullivan P. Gastrointestinal disorders in children with neurodevelopmental disabilities / P. Sullivan // Developmental Disabilities Research Reviews. – 2008. − Vol. 14, №2. – P. 128-136.

202. Sullivan P. Peptic ulcer disease in children / P. Sullivan // Paediatrics and Child Health. – 2010. – Vol. 20, №10. – P. 462-464.

203. Sung J.J. Systematic review: the global incidence and prevalence of peptic ulcer disease / J.J. Sung, E.J. Kuipers // Alimentary Pharmacology & Therapeutics.− 2009. – Vol. 29, №9. – P. 938-946.

204. Szebeni B. Increased expression of Toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4 in the colonic mucosa of children with inflammatory bowel disease /B. Szebeni,G.Veres, A. Dezsõfi, K. Rusai , Á. Vannay, M. Mraz// Proc Natl Acad Sci USA. —2010.—Vol. 107. №46.-P. 19967–19972.

205. Thakkar K. Diagnostic yield of oesophagogastroduodenoscopy in children with abdominal pain / K. Thakkar, L. Chen, N. Tatevian [et al.] // Aliment Pharmacol Ther. – 2009. - №30(6). – S. 662 – 669.

206. Takeda, K. Toll-like receptors in innate immunity / K.Takeda, S. Akira // Int. Immunol. –2005. –17(No1). – P. 1-14.

207. Tamura A. An overview of pathogenesis and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection / A. Tamura, L.M. Ndip, A.M. Clarke // Afr. J. of Microbiology Research. – 2010. – Vol. 4(6). – P. 426-436.

208. Tanih N.F. Prevalence and independent factors for gastroduodenal ulcers/erosions in asymptomatic patients taking low–dose aspirin and gastroprotective agents: the OITA–GF study / N.F. Tanih, K. Murakami, J. Kadota

// QJM. − 2011. − Vol. 104, №2. − P. 133–139.

209. Tutar E. Endoscopic and Histopathologic Findings Associated with *Helicobacter pylori* infection in Very Young Children / E. Tutar, D. Ertem, E. Karaa // Digestive Diseases and Sciences. – 2009. – Vol. 54, №1. – P. 111-117.

210. Vara D. Recurrent abdominal pain in children: evidence from a population-based study that social and familial factors play a major role but not *Helicobacter pylori* infection / D.Vara, A. D. Puera // American J. of Medicine. – 2012. – №100. – P. 3456-3459.

211. Vitoriano I. Ulcerogenic Helicobacter pylori strains isolated from children: a contribution to get insight into the virulence of the bacteria [Text] / Vitoriano I., SaraivaPava K.D., Rocha Gonçalves A. // PLoS One. — 2011. — Vol. 6. № 10. — P.262-265.

212. Wang L. Regulation of Lipopolysaccharide-Induced Translation of Tumor Necrosis Factor-Alpha by the Toll-Like Receptor 4 Adaptor Protein TRAM / Wang L., Trebicka E., [...], and Cherayil B. J. //J Innate Immun. —2011— Vol.3 .№5.-P.437–446.

213. Wei Xia. Survey of anaemia and Helicobacter pylori infection in adolescent girls in Suihua, China and enhancement of iron intervention effects by H. Pylori Eradication/ Wei Xia, Xin Zhang , Jiajia Wang // British Journal of Nutrition. - 2012. -Vol. 108.- P. 357–362.

214. Wu W. Recent insights into antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* eradication / W. Wu, Y. Yang, G. Sun // Gastroenterol. Res. Pract. – 2012. – Vol. 20. – P. 723.

215. Xia H.H. Apoptosis in gastric epithelium induced by Helicobacter pylori infection: implication in gastric carcinogenesis / H.H. Xia, NJ. Talley // Am. J. Gastroenterol. - 2001. - Vol. 96, № 1. - P. 16-26.

216. Yan F. Epidermal growth factor receptor activation protects gastric epithelial cells from Helicobacter pylori-induced apoptosis/ Yan F., Cao H., Chaturvedi K.//Gastroenterology. —2009.— Vol. 136. №4. —P. 1297-1307.

217. Zevit N. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Israeli children

/ N. Zevit, I. Levy, H. Shmuely // J. of Gastroenterology. – 2010. − Vol. 45, №5. – P. 550-555.

218. Zhang, G. Toll-like receptor-mediated NF-kB activation: a phylogenetically conserved paradigm in innate immunity / G. Zhang, S.Ghosh // J Clin Invest. – 2001. Vol 107, No1. – P. 13-19.

219. Zoces J. Epidemiologic and clinical aspects of *Helicobacter pylori* infection in children / J. Zoces // Rev. Gastroenterol. Mex. – 2012. – Vol. 65, №4. – P. 13-19.