

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

Кваліфікаційна праця на
правах рукопису

КОНДРАТЮК НАТАЛІЇ МИКОЛАЇВНИ

УДК: 612.323:616-085:579.835

ДИСЕРТАЦІЯ

ОПТИМІЗАЦІЯ ЕРАДИКАЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ HELICOBACTER PYLORI У
ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СЕКРЕТОРНОЇ ФУНКЦІЇ ШЛУНКА ТА ВИБОРУ
СХЕМИ ЛІКУВАННЯ

Галузь знань 22 – «Охорона здоров'я»

Спеціальність – «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії PhD

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Кондратюк Н.М.

Науковий керівник: Палій Ірина Гордіївна, доктор медичних наук, професор.

Вінниця

2023

АНОТАЦІЯ

Кондратюк Н.М. Оптимізація ерадикаційної терапії *Helicobacter pylori* у залежності від секреторної функції шлунка та вибору схеми лікування. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD) в галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 «Медицина» – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Міністерство охорони здоров'я України, Вінниця, 2023.

У дисертаційній роботі проведено аналіз динаміки поширення *Helicobacter pylori* (Н.р.) у хворих на кислотозалежні гастроєзофагеальні захворювання (КЗГЕЗ) за період з 2006 по 2019 роки по рокам спостереження та в залежності від віку та статі пацієнтів. За вказаний період спостереження вивчено динаміку ефективності схем ерадикації Н.р. в залежності від використаних інгібіторів протонної помпи (ІПП) та антибіотиків.

Основна частина дослідження стосувалась вивчення взаємозв'язку між рівнем блокування секреції хлористоводневої кислоти ІПП і успішністю ерадикації Н.р. та розробки критеріїв прогнозування ефективності пригнічення секреції хлористоводневої кислоти ІПП на підставі аналізу результатів добового гастро-рН-моніторингу та експрес-гастро-рН-моніторингу у хворих на КЗГЕЗ.

Актуальність проблеми інфікування Н.р. хворих на КЗГЕЗ обумовлена провідною роллю цього мікроорганізму в етіології та патогенезі кислотозалежних захворювань стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки. Незважаючи на сучасні досягнення в проведенні успішної ерадикації Н.р., залишаються проблемними питання збільшення відсотку успішної антигелікобактерної терапії (АГБТ).

Поряд з цим, відмічається зростання частоти невдалих ерадикацій Н.р., що спонукає світову наукову спільноту до пошуку нових підходів у проведенні АГБТ

в умовах обмежених можливостей використання нових антибактеріальних препаратів. Перспективним напрямком у збільшенні відсотку успішної ерадикації Н.р. є вивчення взаємозв'язку між рівнем блокування хлористоводневої кислоти в парієтальних клітинах шлунка та вдалою ерадикаційною терапією.

Під час виконання дослідження було сформульовано мету, задачі, предмет та об'єкт дослідження, розроблено план дослідження, сформовано групи для аналізу отриманих результатів. Дослідження проведено шляхом ретроспективного аналізу медичної звітної документації клініко-діагностичної гастроентерологічної лабораторії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, в тому числі журналів результатів дихальних тестів із ¹³C-міченою сечовиною за 2006-2019 роки для визначення як первинної інфікованості Н.р., так і контролю успішного проведення ерадикації Н.р. (2095 досліджень: серед них у 1189 проводилось первинне визначення Н.р. і 906 – контроль ерадикації Н.р.) та бази результатів добового гастро-рН-моніторингу та експрес гастро-рН-моніторингу, в яких проводилось дослідження кислотоутворюючої функції шлунка та кислотоблокуюча дія ІПП (результати досліджень 221 пацієнта на КЗГЕЗ).

Проаналізовано розповсюдження інфікованості Н.р. серед хворих на КЗГЕЗ по рокам спостереження з 2006 по 2019 роки, вивчено вікові та статеві особливості інфікування Н.р. у цих хворих. Досліджено ефективність схем АГБТ по рокам спостереження, а також оцінений рівень успішної ерадикації Н.р. в залежності від використаних антибактеріальних компонентів та ІПП у застосованих схемах. Крім того, проаналізовано показники експрес-гастро-рН-моніторингу та добового рН-моніторингу на 5-7 добу прийому АГБТ у хворих на КЗГЕЗ із успішною ерадикацією Н.р. та проведений порівняльний аналіз показників експрес-гастро-рН-моніторингу на 5-7 добу прийому АГБТ у хворих на КЗГЕЗ в залежності від успішності ерадикації Н.р. Визначені значення показників експрес-гастро-рН-моніторингу, що можуть до початку лікування

слугувати критеріями, щодо прогнозування ефективної кислотоблокуючої дії ІПП для успішної ерадикації *H.p.* при АГБТ.

При статистичній обробці отриманих результатів нами використані загально прийняті формули: середньоарифметична та стандартна похибка середньоарифметичної. Кореляційний зв'язок між результатами експрес-гастро-рН-моніторингу та добового гастро-рН-моніторингу вивчався за допомогою непараметричного методу Спірмена із визначенням коефіцієнту кореляції рангів Спірмена (ρ). Крім того, з метою визначення емпіричних та теоретичних даних впливу показників внутрішньошлункового рН на можливу кислотоблокуючу дію ІПП та успішність ерадикації *H.p.*, був проведений аналіз із вивченням χ^2 . Для встановлення прогностичних значень показників внутрішньошлункового рН щодо успішного проведення АГБТ та вибору оптимальної дози ІПП, за допомогою ROC-аналізу проводили визначення чутливості та специфічності рівнів базального внутрішньошлункового рН перед початком лікування у хворих на КЗГЕЗ, інфікованих *H.p.*, а також визначали якість моделі відносно можливості прогностичного використання показників внутрішньошлункового рН отриманих під час проведення експрес-гастро-рН-моніторингу. Обробка отриманих результатів проводилась на комп'ютері з ліцензованим програмним забезпеченням Windows 10 Pro (ідентифікатор пристрою 68DF4479-419C-448A-AE5C-8E02B19510A3; код продукту 00330-50007-01876-AA0EM), Microsoft office 2007 Word, Exel (код продукту 89388-714-8535007-65623) та комп'ютерної програми MedCalc®Software bvba.

Наукова новизна дослідження: Вперше проведено аналіз динаміки поширення інфікованості *H.p.* у хворих на КЗГЕЗ за 2006-2019 роки ($n=1189$) у центральних областях України. Відповідно до отриманих результатів аналізу 13С-уреазних дихальних тестів, за допомогою яких виконувалась первинна діагностика інфікування *H.p.* у хворих із КЗГЕЗ, нами встановлено, що у 2006, 2007 та 2008 роках рівень інфікованості *H.p.* не відрізнявся між собою ($p>0,05$) і становив 68,1%, 63,3% та 64,8% відповідно. Починаючи з 2009 року у хворих із

КЗГЕЗ, які не отримували попередньо АГБТ, рівень інфікування Н.р. достовірно зменшився. Зокрема, у 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2015, 2016, 2017 та 2018 роках рівень інфікованості Н.р. серед пацієнтів із КЗГЕЗ відмінність від 2006, 2007 та 2008 була $p < 0,05$ і становила 53,1%, 44,4%, 47,6%, 42,4%, 40,7%, 50%, 53,1%, 44,8%, 42,7% проти 68,1%, 63,3%, 64,8% відповідно. Ще більш вираженим ($p < 0,01$) було зниження інфікованості Н.р. серед хворих із КЗГЕЗ у 2014 та 2019 роках порівняно із 2006, 2007 та 2008 роком, які становили 38,4% та 33,3% проти 68,1%, 63,3% та 64,8% відповідно.

В цілому, серед обстежених з метою первинної діагностики інфікованості Н.р. 1189 хворих, у 590 (49,6%) не було діагностовано Н.р., тоді як у 599 (50,4%) цей мікроорганізм був виявлений.

При аналізі результатів 13С-уреазних дихальних тестів, що були проведені у 2006-2019 роках для первинної діагностики інфікування Н.р. у хворих із КЗГЕЗ, нами не було виявлено гендерних відмінностей ($p > 0,05$) щодо інфікування Н.р.

При вивченні рівня інфікованості Н.р. в залежності від віку пацієнтів нами було встановлено, що найменша інфікованість Н.р. визначалась у віковій групі до 20 років – 39,6%, тоді як у більш старших вікових групах спостерігалось збільшення відсотку інфікованих Н.р.: 21-30 років – 46,9%; 31-40 років – 55,3%; 41-50 років – 49,5%; 51-60 років – 53,3%; 61-70 років – 48,2%. Найбільша інфікованість Н.р. спостерігалась у віковій групі старше 71 року і становила 68,7%. Встановлено, що відсоток інфікованих Н.р. в групі пацієнтів до 20 років є достовірно ($p < 0,01$) меншим при порівнянні із групами 31-40 років, 51-60 років та 71 і старше.

Виконано аналіз результатів проведення ерадикації Н.р. у хворих на КЗГЕЗ. Встановлено, що серед 906 хворих на КЗГЕЗ, яким призначався дихальний тест із 13С-міченою сечовиною для контролю успішності ерадикації Н.р., у 636 (70,2%) призначались коректні схеми ерадикації Н.р. (згідно Маастрихтських рекомендацій II, III, IV), а 270 (29,8%) отримували некоректні

схеми АГБТ. Констатовано, що відсоток успішної ерадикації у хворих із коректними схемами АГБТ становив 81,3% і був достовірно більшим ($p < 0,01$) у порівнянні із некоректними схемами, де успішна ерадикація Н.р. досягалась у лише у 65,6% випадків. При порівняльному аналізі успішності основних схем ерадикації Н.р. (згідно Маастрихтських рекомендацій II, III, IV), встановлено, що успішна ерадикація Н.р. в схемі ІПП+Кл+Ам становила 81,6%, ІПП+Кл+Ам+В – 87%, ІПП+Кл+М – 68,1%, ІПП+Т+М+В – 83,9% та ІПП+Ам+Лев+В – 76,9%. Відзначено, що при порівнянні групи ІПП+Кл+М (68,1%) та групи з використанням некоректних схем (65,6%) з групами ІПП+Кл+Ам (81,6%), ІПП+Кл+Ам+В (87%) та ІПП+Т+М+В (83,9%) відсоток успішної антигелікобактерної фармакотерапії був достовірно меншим ($p < 0,01$).

Продемонстровано особливості динаміки призначень коректних та некоректних схем ерадикації по роках спостережень. Стосовно некоректних схем АГБТ, треба відзначити, що встановлено достовірне зменшення ($p < 0,01$) відсотку призначень таких схем, починаючи з 2016 року (2016 – 29,4%, 2017 – 22,7%, 2018 – 14,8% і у 2019 – 8,2% від всіх досліджень контролю ерадикації Н.р.). Відзначено достовірне зменшення ($p < 0,05$) призначень лікарями центральних областей України схеми ерадикації Н.р. на основі ІПП+Кл+М починаючи з 2012 року. Відсоток її використання за результатами аналізу контрольних 13С-уреазних дихальних тестів у 2006, 2007, 2008, 2010 та 2011 становив відповідно 14,9%, 20,2%, 11,6%, 11,6% та 11,5%, а в 2012, 2013, 2014 та 2019 роках така схема антигелікобактерної фармакотерапії використовувалась відповідно у 7,9%, 3,7%, 1,4% та 4,2% випадків. У 2015, 2016, 2017 та 2018 роках жодного випадку контролю ерадикації після використання схеми ІПП+Кл+М взагалі не було зафіксовано.

Вперше встановлено, що при використанні в схемі АГБТ на основі ІПП+Кл+Ам+В різних генерацій ІПП, омепразол призводить до достовірно меншого ($p < 0,01$) відсотку успішної ерадикації Н.р. при порівнянні із застосуванням в цій же схемі інших генерацій ІПП: пантопризолу, лансопризолу,

рабепразолу та езомепразолу. Так, при використанні омепразолу в складі схеми ІПП+Кл+Ам+В її ефективність становила 68%, а при застосуванні пантопразолу – 87,1%, лансопразолу – 100%, рабепразолу – 100% та езомепразолу – 88,9%.

Встановлено, що для успішної ерадикації Н.р. необхідно, щоб на 5-7 добу прийому АГБТ із використанням ІПП у стандартній дозі 2 рази на добу внутрішньошлунковий рН \geq 3,0 од. складав 20,4 \pm 1,2 год, внутрішньошлунковий рН \geq 4,0 од. – 18,4 \pm 1,6 год., внутрішньошлунковий рН \geq 5,0 од. – 14,9 \pm 1,9 год., внутрішньошлунковий рН \geq 6,0 од. – 10,8 \pm 1,7 год.

За результатами аналізу результатів експрес-гастро-рН-моніторингу вперше встановлено, що для успішної ерадикації Н.р. потрібно, щоб на 5-7 добу прийому АГБТ із використанням ІПП у стандартній дозі 2 рази на добу max рН становив >5,92 (AUC 0,72 \pm 0,1; p<0,05), середній X рН був >4,91 (AUC 0,72 \pm 0,1; p<0,04), Мо рН була >3,68 (AUC 0,72 \pm 0,1; p<0,04) та Ме рН становила >4,4 (AUC 0,71 \pm 0,1; p<0,04).

Вперше встановлено критерії прогнозування ефективності кислотоблокуючої дії ІПП у хворих на КЗГЕЗ на підставі аналізу експрес-гастро-рН-моніторингу до початку проведення АГБТ. Для отримання достатньої дії ІПП у стандартній дозі 2 рази на добу з метою успішної ерадикації Н.р. необхідно, щоб до початку АГБТ показники внутрішньошлункового рН під час проведення експрес-гастро-рН-моніторингу становили: для min рН >2,2 (AUC 0,62 \pm 0,05; p<0,009), для X рН >2,48 (AUC 0,63 \pm 0,04; p<0,004), для Мо рН >2,35 (AUC 0,72 \pm 0,04; p<0,0001) та для Ме рН >2,3 (AUC 0,71 \pm 0,04; p<0,0001). У випадку наявності більш «кислих» показників внутрішньошлункового рН необхідно розглянути питання щодо збільшення дози ІПП при проведенні АГБТ.

Практичне значення одержаних результатів полягає у створенні наукової основи для вдосконалення підходів до призначення ІПП та вибору схем АГБТ з метою збільшення відсотку проведення успішної ерадикації Н.р. під час лікування хворих на КЗГЕЗ.

Використання експрес-гастро-рН-моніторингу до початку лікування та на 5-7 добу прийому АГБТ є методикою, яка дозволяє прогнозувати успішність ерадикації Н.р. та провести індивідуальний підбір дози ІПП для забезпечення успішності АГБТ.

Результати досліджень стали підставою для розробки критеріїв прогнозування та оцінки кислотоблокуючої ефективності ІПП в схемах АГБТ для успішної ерадикації Н.р.

Ключові слова: *Кислотозалежні гастроезофагеальні захворювання, Helicobacter pylori, ерадикація, антибіотики, резистентність до антибіотиків, аналіз лікування, інгібітори протонної помпи, омепразол, пантопразол, рабепразол, езомепразол, рН-моніторинг, внутрішньошлункова рН-метрія, 13С дихальний уреазний тест.*

ABSTRACT

Kondratiuk N.M. Optimization of *Helicobacter pylori* eradication therapy depending on the secretory function of the stomach and the choice of treatment regimen – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for obtaining the scientific degree Doctor of Philosophy (PhD) in the field of knowledge 22 "Health care", specialty 222 "Medicine" - National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsya, 2023.

The dissertation analyzed the dynamics of the *Helicobacter pylori* (H.p.) spread in patients with acid-dependent gastroesophageal diseases (ADGED) for the period from 2006 to 2019 according to the years of observation and depending on the age and gender of the patients. During the specified period of observation, the dynamics of the effectiveness of H.p. eradication schemes were studied depending on the used proton pump inhibitors (PPIs) and antibiotics.

The main part of the study concerned the study of the relationship between the level of blocking the secretion of hydrochloric acid PPI and the success of H.p. eradication and the development of criteria for predicting the effectiveness of PPI hydrochloric acid secretion inhibition based on the daily gastro-pH monitoring analysis results and express gastro-pH monitoring in patients with ADGED.

The relevance of the H.p. infection problem of patients with ADGED is due to the leading role of this microorganism in the etiology and pathogenesis of acid-dependent diseases of the esophagus, stomach, and duodenum. Despite modern achievements in the successful eradication of H.p., the issue of increasing the percentage of successful anti-helicobacter therapy (AHBT) remains problematic.

At the same time, there is an increase in the frequency of unsuccessful eradications of H.p., which prompts the world scientific community to search for new approaches in conducting AHBT in conditions of limited possibilities of using new antibacterial drugs. A promising direction in increasing the percentage of successful

H.p. eradication is a study of the relationship between the level of blocking of hydrochloric acid in the parietal cells of the stomach and successful eradication therapy.

During the research, the goal, tasks, subject and object of the research were formulated, a research plan was developed, and groups were formed to analyze the obtained results. The research was carried out through a retrospective analysis of the medical reporting documentation of the clinical diagnostic gastroenterological laboratory of the National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, including journals of the results of breath tests with ^{13}C -labeled urea for the years 2006-2019 to determine both the primary infection of H.p. and control of the successful H.p. eradication (2095 studies: among them, 1189 included primary determination of H.p. and 906 – control of H.p. eradication) and databases of results of daily gastro-pH monitoring and express gastro-pH monitoring, in which a study of the acid-forming function of the stomach and acid-blocking effect of PPIs (results of studies of 221 patients at the ADGED).

The spread of H.p. infection was analyzed among patients with ADGED in the years of observation from 2006 to 2019, the age and gender characteristics of H.p. infection were studied in these patients. The effectiveness of AHBТ schemes over the years of observation was studied, as well as the estimated level of successful H.p. eradication depending on the used antibacterial components and PPIs in the applied schemes. In addition, the indicators of express gastro-pH monitoring and daily pH monitoring on the 5-7th day of taking AHBТ in patients with ADGED with successful eradication of H.p. were analyzed, as well as a comparative analysis of the express gastro-pH monitoring indicators on 5-7 days of taking AHBТ in patients with ADGED, depending on the success of H.p. eradication. The values of the express gastro-pH-monitoring indicators, which can serve as criteria before the start of treatment, for predicting the effective acid-blocking effect of PPIs for the successful eradication of H.p. with AHBТ.

In the statistical processing of the obtained results, we used generally accepted formulas: the arithmetic mean and the standard error of the arithmetic mean. The correlation between the results of express gastro-pH monitoring and daily gastro-pH

monitoring was studied using the non-parametric Spearman method with determination of the Spearman rank correlation coefficient. In addition, in order to determine empirical and theoretical data on the influence of intragastric pH indicators on the possibility of acid-blocking action of PPIs and the success of H.p. eradication, an analysis was conducted with the study of χ^2 . In order to establish the prognostic values of intragastric pH indicators in relation to the successful conduct of AGBT and the selection of the optimal PPI dose, the sensitivity and specificity of basal intragastric pH levels before the start of treatment in patients with ADGED infected with H.p. were determined using ROC analysis, and the quality of the model was also determined regarding the possibility of prognostic use of intragastric pH indicators obtained during express gastro-pH monitoring. Processing of the obtained results was carried out on a computer with licensed software Windows 10 Pro (device identifier 68DF4479-419C-448A-AE5C-8E02B19510A3; product code 00330-50007-01876-AA0EM), Microsoft office 2007 Word, Exel (product code 89388-714-8535007-65623) and computer program MedCalc®Software bvba.

Scientific novelty of the study: For the first time, an analysis of the dynamics of the H.p. infection spread was carried out in patients with ADGED for the years 2006-2019 (n=1189). According to the results of the analysis of breathing tests performed for the primary diagnosis of infection by H.p. in patients with ADGED, we established that in 2006, 2007 and 2008 the level of H.p. infection did not differ among themselves ($p>0,05$) and amounted to 68,1%, 63,3% and 64,8%, respectively. Starting from 2009, in patients with ADGED who did not previously receive AGBT, the H.p. infection rate significantly decreased. In particular, in 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2015, 2016, 2017 and 2018, the infection rate of H.p. among patients with ADGED, the difference from 2006, 2007 and 2008 was $p<0,05$ and was 53,1%, 44,4%, 47,6%, 42,4%, 40,7%, 50%, 53,1 %, 44,8%, 42,7% vs. 68,1%, 63,3%, 64,8%, respectively. Even more pronounced ($p<0,01$) was the decrease in the infection rate of H.p. among patients with ADGED in 2014 and 2019 compared to 2006, 2007 and 2008, which were 38,4% and 33,3% against 68,1%, 63,3% and 64,8%, respectively.

In general, among those examined for the purpose of primary diagnosis of infection H.p. Of 1189 patients, 590 (49,6%) were not diagnosed with H.p., while 599 (50,4%) were diagnosed with this microorganism.

During the analysis of breath tests with ^{13}C -labeled urea, performed in 2006-2019 for the purpose of primary diagnosis of infection with H.p. in patients with ADGED, we found no gender differences ($p>0,05$) regarding infection H.p.

When studying the level of H.p. infection depending on the age of the patients, we found that the lowest infection rate of H.p. was determined in the age group up to 20 years - 39,6%, while in older age groups there was an increase in the percentage of infected people: 21-30 years - 46,9%; 31-40 years old – 55,3%; 41-50 years old – 49,5%; 51-60 years old – 53,3%; 61-70 years old - 48,2%. The highest infection rate of H.p. was observed in the age group older than 71 years and was 68,7%. It was established that the percentage of infected H.p. in the group of patients under 20 years of age is significantly ($p<0,01$) lower when compared with the groups of 31-40 years, 51-60 years, and 71 and older.

The analysis of the results of the H.p. eradication in patients with ADGED. It was established that among 906 patients with ADGED who were prescribed a breath test with ^{13}C -labeled urea to check the success of H.p. eradication, 636 (70,2%) were prescribed correct H.p. eradication schemes (according to the Maastricht recommendations II, III, IV), and 270 (29,8%) received incorrect AHBT schemes. It was established that the percentage of successful eradication in patients with correct AHBT schemes was 81,3% and was significantly higher ($p<0,01$) in comparison with incorrect schemes, where successful eradication of H.p. was achieved in only 65,6% of cases. In a comparative analysis of the success of the main eradication schemes of H.p. (according to the Maastricht recommendations II, III, IV), it was established that the successful eradication of H.p. in the scheme PPI+Cl+Am was 81,6%, PPI+Cl+Am+B – 87%, PPI+Cl+M – 68,1%, PPI+T+M+B – 83,9% and PPI+ Am+Leo+B – 76,9%. It was noted that the percentage of successful eradication of H.p. was significantly lower ($p<0,01$) in the PPI+Cl+M group (68,1%) and the group using incorrect schemes

(65,6%) compared to the PPI+Cl+Am group (81,6%), PPI+Cl+Am+B (87%) and PPI+T+M+B (83,9%).

The peculiarities of the correct and incorrect eradication schemes appointments dynamics by years of observation are demonstrated. In particular, a significant decrease ($p<0,01$) in the percentage of incorrect AHBT schemes appointments has been established since 2016 (29,4% in 2016, 22,7% in 2017, 14,8% in 2018, and 8,2% in 2019 from all H.p. eradication control studies). A significant decrease ($p<0,05$) was noted in the number of prescriptions by doctors in the central regions of Ukraine for the H.p. eradication scheme on the basis of PPI+Cl+M since 2012. The percentage of its use according to the results of the analysis of control breath tests with ^{13}C -labeled urea in 2006, 2007, 2008, 2010 and 2011 was 14,9%, 20,2%, 11,6%, 11,6% and 11,5%, respectively, while in 2012, 2013, 2014 and 2019, this H.p. eradication scheme was used in 7,9%, 3,7%, 1,4%, and 4,2% of cases, respectively, and in 2015, 2016, 2017, and 2018, no eradication control was performed at all after using the PPI+Cl+M-based regimen.

For the first time, it was established that when used in the AHBT scheme based on PPIs+Cl+Am+B of different generations of PPIs, omeprazole leads to a significantly lower ($p<0,01$) percentage of successful eradication of H.p. in such a scheme compared with the use of pantoprazole, lansoprazole, rabeprazole and esomeprazole. Thus, the effectiveness of the PPI+Cl+Am+B scheme when using omeprazole in its composition was 68%, while when choosing pantoprazole - 87,1%, lansoprazole - 100%, rabeprazole - 100% and esomeprazole - 88,9%.

It was established that for the successful eradication of H.p. it is necessary that on the 5-7th day of taking AHBT with the use of PPIs in a standard dose 2 times a day intragastric $\text{pH}\geq 3,0$ units was $20,4\pm 1,2$ hours, intragastric $\text{pH}\geq 4,0$ units – $18,4\pm 1,6$ hours, intragastric $\text{pH}\geq 5,0$ units – $14,9\pm 1,9$ hours, intragastric $\text{pH}\geq 6,0$ units. – $10,8\pm 1,7$ hours.

According to the results of the express gastro-pH monitoring results analysis, it was established for the first time that for the successful H.p. eradication on the 5-7th day of taking AHBT with the use of PPIs in a standard dose 2 times a day, the max pH

was $>5,92$ (AUC $0,72\pm 0,1$; $p<0,05$), the average X pH was $>4,91$ (AUC $0,72\pm 0,1$; $p<0,04$), Mo pH was $>3,68$ (AUC $0,72\pm 0,1$; $p<0,04$) and Me pH was $>4,4$ (AUC $0,71\pm 0,1$; $p<0,04$).

For the first time, the criteria for predicting the effectiveness of the acid-blocking effect of PPIs in patients with ADGED have been established based on the analysis of express gastro-pH monitoring before the start of AGBT. To obtain a sufficient effect of PPI in a standard dose 2 times a day for the purpose of successful H.p. eradication it is necessary that before the start of AGBT, intragastric pH indicators during express gastro-pH monitoring should be: for min pH $>2,2$ (AUC $0,62\pm 0,05$; $p<0,009$), for X pH $>2,48$ (AUC $0,63\pm 0,04$; $p<0,004$), for Mo pH $>2,35$ (AUC $0,72\pm 0,04$; $p<0,0001$) and for Me pH $>2,3$ (AUC $0,71\pm 0,04$; $p<0,0001$). In the case of more "acidic" indicators of intragastric pH, it is necessary to consider the issue of increasing the dose of PPI when performing AGBT.

The practical significance of the obtained results lies in the creation of a scientific basis for the improvement of approaches to the appointment of PPIs and the selection of AGBT schemes in order to increase the percentage of successful eradication of H.p. during the treatment of patients with ADGED.

The use of express gastro-pH-monitoring before the start of treatment and on the 5-7th day of taking AGBT is a technique that allows predicting the success of H.p. eradication and carry out individual selection of the PPI dose to ensure the success of AGBT.

The results of the research became the basis for the development of criteria for predicting and evaluating the acid-blocking effectiveness of PPIs in AGBT schemes for the successful eradication of H.p.

Key words: *Acid-dependent gastroesophageal diseases, Helicobacter pylori, eradication, antibiotics, antibiotic resistance, treatment analysis, proton pump inhibitors, omeprazole, pantoprazole, rabeprazole, esomeprazole, pH-monitoring, intragastric pH-metry, ^{13}C urea breath test.*

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

В яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Палій І. Г., **Кондратюк Н. М.**, Заїка С. В. Поширеність *Helicobacter pylori* у Вінницькій області та ефективність схем ерадикації за даними 13C-уреазних дихальних тестів (2006-2019). *Сучасна гастроентерологія*. 2020. № 6(116). С. 23-33. <http://doi.org/10.30978/MG-2020-6-23>. (Особистий внесок здобувача: визначення мети дослідження, підбір тематичних пацієнтів за період 2017-2019 років, аналіз та інтерпретація даних, підготовка статті до друку).
2. Палій І. Г., Заїка С. В., **Кондратюк Н. М.** Ерадикація *Helicobacter pylori*: від чого залежить ефективність антигелікобактерної фармакотерапії (за результатами аналізу дихальних уреазних тестів, виконаних у 2006-2019 роках у Вінницькій області). *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2022. № 26(2). С. 191-201. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(2)-04. (Особистий внесок здобувача: участь у визначенні мети та дизайну дослідження, підбір тематичних пацієнтів за період 2017-2019 років, аналіз та інтерпретація даних, підготовка статті до друку).
3. **Kondratiuk N.**, Paliy I., Zaika S. Analysis of the prevalence of *Helicobacter pylori* infection and the effectiveness of eradication schemes in patients with the upper gastrointestinal tract disorders (according to the results of 13C-urea breath tests for 2006-2019). *Przegląd Gastroenterologiczny*, 2021. № 16(3). P. 229–234. doi: 10.5114/pg.2021.108976. Epub 2021 Sep 17. (Особистий внесок здобувача: участь у визначенні мети та дизайну дослідження, підбір тематичних пацієнтів за період 2017-2019 років, аналіз та інтерпретація даних, підготовка статті до друку).
4. Палій І. Г., Заїка С. В., **Кондратюк Н. М.** Роль інгібіторів протонної помпи в успішній ерадикації *Helicobacter pylori*: місце пантопразолу. *Сучасна гастроентерологія*. 2017. № 4(96). С. 81-89. (Особистий внесок здобувача: аналіз та інтерпретація даних, підготовка статті до друку).

5. Палій І. Г., Чернобровий В. М., Заїка С. В., Чернова І. В., **Кондратюк Н.М.** Критерії ефективного ацидоінгібування при проведенні антигелікобактерної фармакотерапії (за результатами експрес-гастро-рН-моніторингу). *Сучасна гастроентерологія*. 2019. №3 (107). С. 33-40. (Особистий внесок здобувача: участь у визначенні мети та дизайну дослідження, аналіз та інтерпретація даних, підготовка статті до друку).

6. Науковий твір «Критерії ефективного ацидоінгібування при проведенні антигелікобактерної фармакотерапії (за результатами експрес-гастро-рН-моніторингу)» Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №112870 Україна Палій І. Г., Чернобровий В. М., Заїка С. В., Чернова І. В., **Кондратюк Н.М.** (Особистий внесок здобувача: підготовка до друку).

Які додатково відображають наукові результати дисертації:

1. Paliy I., Chernobrovyi V., Zaika S., **Kondratiuk N.** Results of the analysis of *Helicobacter pylori* eradication efficiency in the Vinnytsia region (Ukraine). *Helicobacter*. 2019. Vol. 24, S. 1. P 1.45. (Особистий внесок здобувача: участь у визначенні мети та дизайну дослідження, підбір тематичних пацієнтів за період 2017-2019 років, аналіз та інтерпретація даних, підготовка до друку).

2. Paliy I., Chernobrovyi V., Zaika S.V., Chernova I.V., **Kondratiuk N.** Prognostic perspectives of hydrochloric acid acidoinhibition effectiveness express diagnostics in stomach during *Helicobacter pylori* eradication. *Acta Gastroenterologica Belgica*. 2019. Vol. 82.#1. B21. https://www.bwge.be/wp-content/themes/Evento/pdf/Acta_Abstracts2019.pdf. (Особистий внесок здобувача: участь у визначенні мети та дизайну дослідження, аналіз та інтерпретація даних, підготовка до друку).

3. **Кондратюк Н. М.** Визначення базальної секреції хлористоводневої кислоти як прогностичного маркеру ефективності інгібіторів протонної помпи при проведенні ерадикації *Helicobacter pylori* у хворих на кислотозалежні гастроезофагеальні захворювання. *XX Наукова конференція студентів та*

молодих вчених з міжнародною участю «перший крок в науку – 2023»: тези доповідей, м. Вінниця, 21-22 квітня 2023 р. С. 605-606.

Які засвідчують апробацію результатів дисертації:

1. проф. Палій І.Г., **Кондратюк Н.М.** Рациональна фармакотерапія захворювань шлунково-кишкового тракту в умовах коморбідної патології «*XIII Міжрегіональна науково-практична конференція “Загальна практика – сімейна медицина: сучасні стандарти діагностики, лікування та профілактики”*» Вінниця. 17 жовтня 2018 року.

2. проф. Чернобровий В.М., проф. Палій І.Г., д.мед.н. Вернигородський С.В., д.мед.н. Заїка С.В., **Кондратюк Н.М.** Інформаційне повідомлення про XXVI Європейський об'єднаний гастротиждень (Відень, 20 – 24 жовтня 2018 р.) «*Об'єднане засідання Вінницького клубу гастроентерологів (регіонального підрозділу УГА)*» Вінниця. 31 жовтня 2018.

3. Paliy I., Chernobrovyi V., Zaika S., **Kondratiuk N.** Results of the analysis of Helicobacter pylori eradication efficiency in the Vinnytsia region (Ukraine). «*XXXII International Workshop on Helicobacter & Microbiota in Inflammation & Cancer*» Innsbruck, Austria. 5-7 September. 2019.

4. Paliy I., Chernobrovyi V., Zaika S.V., Chernova I.V., **Kondratiuk N.** Prognostic perspectives of hydrochloric acid acidoinhibition effectiveness express diagnostics in stomach during Helicobacter pylori eradication. «*XXXIst Belgian week of gastroenterology*», Antwerpen, Belgium. 20-22. February. 2019.

5. Палій І.Г., **Кондратюк Н.М.** «Використання езофаго-гастро-імпеданс-рН-моніторингу у діагностиці та лікуванні кислотозалежних захворювань органів травлення». *Одноденний майстер-клас м.Вінниця. 14 вересня 2020.*

6. Палій І.Г., Заїка С.В., **Кондратюк Н.М.** Ерадикація Helicobacter pylori: від чого залежить ефективність антигелікобактерної терапії (за результатами аналізу дихальних уреазних тестів, виконаних у 2006-2019 роках у Вінницькій області). «*XIV Український гастроентерологічний тиждень*», м. Дніпро. 29-30 вересня 2022.

7. **Кондратюк Н.М.** Визначення базальної секреції хлористоводневої кислоти як прогностичного маркеру ефективності інгібіторів протонної помпи при проведенні ерадикації *Helicobacter pylori* у хворих на кислотозалежні гастроєзофагеальні захворювання. *«XX Наукова конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок у науку – 2023»», м. Вінниця. 22-23 квітня 2023.*

ЗМІСТ

	Стор.
АНОТАЦІЯ.....	2
ЗМІСТ.....	19
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	22
ВСТУП.....	23
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПОШИРЕНІСТЬ ІНФЕКЦІЇ HELICOBACTER PYLORI ТА ПРОБЛЕМИ ЇЇ ЕРАДИКАЦІЇ. РОЛЬ БЛОКУВАННЯ СЕКРЕЦІЇ НСІ ДЛЯ УСПІШНОГО ПРОВЕДЕННЯ ЕРАДИКАЦІЇ HELICOBACTER PYLORI. КРИТЕРІЇ АЦИДОІНГІБІЦІЇ ТА МОЖЛИВОСТІ ПРОГНОЗУВАННЯ УСПІШНОСТІ ЕРАДИКАЦІЇ HELICOBACTER PYLORI (аналітичний огляд літератури).....	34
1.1. Helicobacter pylori як етіологічний чинник КЗГЕЗ та проблеми із його ерадикацією.....	34
1.2. Роль блокування секреції НСІ в успішному проведенні АГБТ та місце ІПП в схемі лікування. Добовий та експрес-гастро-рН- моніторинг як методики діагностики базальної секреції шлунка та контролю ефективності блокування секреції НСІ в паріетальних клітинах шлунка у хворих на КЗГЕЗ.....	44
Висновки до розділу 1.....	59
РОЗДІЛ 2 КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	61
2.1. Клінічна характеристика хворих.....	61

2.1.1. Характеристика хворих, яким виконувались дихальні тести із 13С-міченою сечовиною з метою діагностики первинної інфікованості <i>Helicobacter pylori</i>.....	63
2.1.2. Характеристика хворих, яким виконувались дихальні тести із 13С-міченою сечовиною з метою контролю ерадикації <i>Helicobacter pylori</i>.....	64
2.1.3. Характеристика пацієнтів у яких проводилось дослідження кислотоутворюючої функції шлунка та кислотоблокуючої дії ІПП.....	68
2.2. Методи дослідження	71
2.2.1. Діагностика інфікування та контроль ерадикації <i>Helicobacter pylori</i>	71
2.2.2. Комп'ютерний внутрішньопорожнинний рН-моніторинг.....	73
2.3. Загальна схема протоколу (обстеження та лікування хворих).....	82
2.4. Методи статистичного аналізу	83
РОЗДІЛ 3 ПОШИРЕНІСТЬ HELICOBACTER PYLORI У ПАЦІЄНТІВ ІЗ КЗГЕЗ ВЕРХНІХ ВІДДІЛІВ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ ТА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ СХЕМ АНТИГЕЛІКОБАКТЕРНОЇ ТЕРАПІЇ У МЕШКАНЦІВ ЦЕНТРАЛЬНИХ ОБЛАСТЕЙ УКРАЇНИ	85
3.1. Поширеність <i>Helicobacter pylori</i> у центральних областях України та ефективність схем ерадикації за даними 13С-уреазного дихального тестів (2006-2019 р.р.)	85
3.2. Порівняння ефективності схем ерадикації за період 2006-2019 роки	89
Висновки до розділу 3	101

РОЗДІЛ 4 ПОКАЗНИКИ ДОБОВОГО ГАСТРО-рН-МОНІТОРИНГУ ТА ЕКСПРЕС ГАСТРО-рН-МОНІТОРИНГУ ПРИ УСПІШНІЙ ЕРАДИКАЦІЇ HELICOBACTER PYLORI. рН-МЕТРИЧНІ КРИТЕРІЇ ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОЇ АЦИДОІНГІБІЦІЇ ДЛЯ ПРОВЕДЕННЯ АНТИГЕЛІКО-БАКТЕРНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ.....	103
4.1. рН-метричні критерії ефективної ацидоінгібіції для проведення успішної ерадикації Н.р., отриманих за результатами добового гастро-рН-моніторингу на 5-7 добу лікування.....	103
4.2. рН-метричні критерії ефективної ацидоінгібіції для проведення успішної ерадикації Н.р., отримані за результатами експрес гастро-рН-моніторингу на 5-7 добу лікування.....	106
4.3. Вплив базальної кислотності шлункового соку на ефективність кислотоблокуючої дії інгібіторів протонової помпи у хворих на кислотозалежні захворювання стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки асоційованих із Helicobacter pylori за результатами експрес-гастро-рН-моніторингу.....	115
Висновок розділу 4	121
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	123
ВИСНОВКИ	137
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	138
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ.....	139
ДОДАТКИ	162

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

Н.р. – *Helicobacter pylori*

АГБТ - Антигелікобактеріальна терапія

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ДПК – дванадцятипала кишка

ІПП – інгібітор протонової помпи

НСІ – хлористоводнева кислота

КЗГЕЗ – кислотозалежні гастроезофагеальні захворювання

ІПП+Кл+Ам – інгібітор протонової помпи + Кларитроміцин + Амоксицилін

ІПП+Кл+М – інгібітор протонової помпи + Кларитроміцин + похідні
Метронідазолу

ІПП+Кл+Ам+В – інгібітор протонової помпи + Кларитроміцин +
Амоксицилін + Вісмуту субцитрат

ІПП+Т+М+В – інгібітор протонової помпи + Тетрациклін + похідні
Метронідазолу + Вісмуту субцитрат

ІПП+Ам+Лев+В) – інгібітор протонової помпи + Амоксицилін +
Левофлоксацин + Вісмуту субцитрат

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Згідно з літературними даними, вважають, що у світі інфіковано *H.p.* близько 4,4 мільярди людей [97].

Рівень інфікованості *H.p.* населення залежить від регіону Земної кулі [187] та соціально-економічного стану тої чи іншої країни. Так, якщо для країн Західної Європи рівень інфікованості *H.p.* населення становить менше 15% [75], то для країн, що розвиваються, інфікованість *H.p.* у популяції сягає більше 80% [121, 186].

В Україні інфікованість населення за даними досліджень, опублікованих в 2000-2008 роках, становила від 70 до 85% із збільшенням кількості інфікованих саме у сім'ях в яких є хворі на КЗГЕЗ [6, 15, 36, 40].

Водночас, зростаюча резистентність *H.p.* до раніше ефективних схем АГБТ є однією із проблем сучасної медицини, яка перешкоджає забезпеченню достатніх рівнів ерадикації *H.p.* [121, 124].

За даними Thung, I., Aramin H. та співавторів резистентність *H.p.* до кларитроміцину в Японії та Італії становить більше 30%, в Туреччині – більше 40%, тоді як у Швеції та на Тайвані резистентність *H.p.* до кларитроміцину виявляється менше ніж у 15% від всіх обстежених випадків [187].

У населення Китайської народної республіки первинна резистентність *H.p.* до кларитроміцину, метронідазолу, левофлораксацину, амоксициліну, тетрацикліну та фуразолідону спостерігається в 28,9%, 63,8%, 28%, 3,1%, 3,9%, і 1,7% від всіх обстежених випадків відповідно [101].

У дослідженні Vujanda L. та співавторів, яке проводилось в країнах Європи за період 2013-2020 років, було проаналізовано близько 4 000 зразків біопсій, взятих у інфікованих *H.p.* хворих. За результатами досліджень встановлена висока резистентність *H.p.* до основних антигелікобактерних антибіотиків: кларитроміцину, левофлораксацину та метронідазолу. Визначено, що резистентність виявлена у 25, 20 та 30% всіх випадків відповідно [64].

В Україні на початку 2000-х років проводились дослідження резистентності *H.p.* до метронідазолу. Встановлено, що в різних регіонах вона

відрізнялась. Так, у Львівській області резистентність *H.p.* до метронідазолу становила 66,2%, а у Харкові – близько 40% [4, 5, 7].

У 2011 році групою київських вчених була досліджена резистентність *H.p.* до похідних нітромідазолів та кларитроміцину у хворих на кислотозалежні захворювання ШКТ, які проживають у м. Київ. Було встановлено, що резистентність *H.p.* до препаратів із групи нітроїмідазолів становила 31,9%. Більш того, у 11,6% випадків в обстежених пацієнтів діагностувалась перехресна резистентність між різними поколіннями нітроїмідазолів. Дещо кращою виявилась ситуація із резистентністю *H.p.* до кларитроміцину, яка була виявлена у 10,1% від всіх обстежених. Водночас, насторожує факт виявлення перехресної резистентності між кларитроміцином та похідними метронідазолу у 5,8% від всіх обстежених біопсій [34].

Таким чином, пошук шляхів оптимізації АГБТ є актуальним в контексті вибору підходів до лікування КЗГЕЗ. В цих умовах привертає увагу той факт, що достатній кислотоблокуючий вплив ІПП є суттєвим фактором впливу на ефективність ерадикації *H.p.*

Встановлено, що *H.p.* чутлива до антибіотиків тільки в реплікативній вегетативній фазі [142, 159]. *H.p.* вступає в реплікативну фазу при майже нейтральному рН (6-7), а при слабо-кислому рН (3-6) перетворюється в коковидну форму, стійку до антибіотиків [92, 106].

Крім того, блокування секреції хлористоводневої кислоти на 20% зменшує руйнування антибіотиків які призначаються для антигелікобактерної фармакотерапії тим самим збільшуючи їх концентрацію як у слизовій оболонці шлунка, так і в плазмі крові [66; 154].

Виходячи з цього, надзвичайно важливо підвищити внутрішньошлунковий рН за допомогою ІПП, оскільки недостатнє пригнічення кислотності може зберігати деякі бактерії в нереплікативних формах, нечутливих до антибіотиків. З іншого боку, цей механізм може пояснювати окремі випадки неефективності лікування *H.p.*, які не пов'язані з генотиповою стійкістю цих бактерій до антибіотиків [92].

Іншою важливою властивістю ІПП є здатність зменшувати внутрішньошлункове бактеріальне навантаження, таким чином підвищуючи ймовірність успіху антибіотиків. Цей аспект підтверджується спостереженнями, які свідчать, що пацієнти з дуже високим бактеріальним навантаженням є найбільш стійкими до стандартних схем ерадикації *H.p.* [72; 118].

Додаткові аргументи, що можуть пояснити роль ІПП у лікуванні *H.p. інфекції*, запропонували N. Figura та співавтори [82], які показали, що лансопразол знижує мінімальну інгібувальну концентрацію антибактеріальних препаратів для культивованих штамів *H.p.* через можливий прямий пригнічуючий ефект на реплікацію бактерій.

Таким чином, в умовах зростаючої резистентності *H.p.* до антибактеріальних препаратів і обмежених можливостей появи нових антибіотиків у найближчий час, для покращення результатів антигелікобактерної фармакотерапії рекомендується визначати чутливість *H.p.* до антибактеріальних препаратів та проводити встановлення активності цитохрому P-450 (CYP2C19 генотипу) для вибору оптимальної схеми лікування [99, 176].

Однак, проведення таких обстежень суттєво сповільнять призначення лікування та призведуть до його здорожчання, а в умовах країн із обмеженим фінансуванням галузі охорони здоров'я, до яких відноситься і Україна, визначення чутливості *H.p.* до антибіотиків та визначення активності цитохрому P-450 будуть мало доступними для широкого кола пацієнтів [124].

Водночас, за даними українських дослідників, членів Європейської групи із лікування *H.p.* (Hp-EuReg), в Україні с схемах АГБТ застосовують недостатні дози ІПП, що за думкою авторів, може негативно впливати на ефективність ерадикації *H.p.* [44].

Виходячи з викладеного вище, науковий інтерес представляє вивчення динаміки ефективності основних схем ерадикації *H.p.*, рекомендованих Маастрихтськими домовленостями, в Україні впродовж багаторічних спостережень та можливості використання експрес-гастро-рН-моніторингу як для аналізу показників базальної секреції хлористоводневої кислоти, так і для

контролю таких показників під час проведення АГБТ, що ймовірно може бути використано у якості маркера прогнозування успішності застосування ІПП при ерадикації Н.р. Такий підхід дозволив би виробити критерії підбору дози ІПП вже на початку лікування для проведення успішної ерадикації Н.р.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційне наукове дослідження виконано в межах науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої та сімейної медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова «Езофагогастроуденальна пептична (кислотозалежна) та *Helicobacter pylori*-асоційована патологія з коморбідним перебігом: можливості езофагогастро-імпеданс-рН-моніторингу в покращенні діагностики, лікування та профілактики», № держреєстрації 0117U005123. Автор – співвиконавець цієї науково-дослідної роботи.

Мета роботи: На основі аналізу результатів експрес гастро-рН-моніторингу, добового гастро-рН-моніторингу та результатів дихальних тестів із ¹³C-міченою сечовиною, розробити критерії достатності ацидоінгібіції для ефективної ерадикації Н.р. при лікуванні КЗГЕЗ.

Завдання дослідження:

1. Вивчити динаміку рівня інфікованості Н.р. та провести оцінку ефективності схем ерадикації Н.р. у пацієнтів із КЗГЕЗ – мешканців центральних областей України (аналіз результатів ¹³C-уреазних дихальних тестів, виконаних у 2006-2019 роках).

2. За допомогою аналізу результатів добового гастро-рН-моніторингу оцінити рівень ацидоінгібіції на 5-7 добу прийому ІПП в залежності від успішності ерадикації Н.р.

3. Вивчити результати експрес-гастро-рН-моніторингу на 5-7 добу прийому ІПП у хворих із КЗГЕЗ в залежності від успішності ерадикації Н.р.

4. Дослідити вплив базальної секреції шлунка на ефективність кислотосупресивної дії ІПП шляхом аналізу результатів експрес-гастро-рН-моніторингу до початку лікування та на 5-7 добу прийому ІПП.

Об'єкт дослідження: Ефективність ерадикаційної терапії інфекції Н.р. в залежності від секреторної функції шлунка та вибору антибактеріальних препаратів.

Предмет дослідження: Схеми ерадикаційної терапії інфекції Н.р., показники внутрішньошлункового рН при проведенні антигелікобактерної терапії в залежності від ефективності ерадикаційних схем за результатами дихальних тестів із ¹³С-міченою сечовиною.

Методи дослідження: бібліографічний – для аналізу наукових джерел з досліджуваної проблеми; епідеміологічний – для дослідження інфікованості Н.р. хворих на КЗГЕЗ та ефективності схем АГБТ; експрес гастро-рН-моніторинг, добовий-гастро-рН-моніторинг; визначення Н.р. (дихальні тести із ¹³С-міченою сечовиною) та статистичний аналіз – для обробки та аналізу отриманих отриманих результатів.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше у мешканців центральних областей України за допомогою аналізу результатів дихальних тестів із ¹³С-міченою сечовиною вивчено розповсюдженість інфікованості Н.р. серед хворих на КЗГЕЗ, досліджено гендерні та вікові особливості інфікування Н.р. у вказаній категорії хворих за 2006-2019 рр.

Вперше за допомогою аналізу результатів дихальних тестів із ¹³С-міченою сечовиною вивчено ефективність коректних схеми АГБТ (згідно Маастрихтських домовленостей) та некоректних схем лікування Н.р., які призначались хворим на КЗГЕЗ за 2006-2019 рр. у мешканців центральних областей України. Встановлено переваги призначення коректних схем ерадикації Н.р. над некоректними. Доведено низьку ефективність схеми АГБТ на основі ІПП+Кл+М в лікуванні хворих на КЗГЕЗ.

Вперше порівняно ефективність ІПП різних генерацій в схемах АГБТ. Доведено низьку ефективність омепразолу при його використанні в схемах ерадикації Н.р. на основі ІПП+Кл+Ам+В.

Отримав подальший розвиток аналіз показників добового гастро-рН-моніторингу на 5-7 добу прийому АГБТ у хворих на КЗГЕЗ із успішною ерадикацією Н.р.

Вперше проаналізовано показники внутрішньошлункового рН при проведенні експрес-гастро-рН-моніторингу на 5-7 добу прийому АГБТ у хворих із успішною та неуспішною ерадикацією Н.р. і запропоновані критерії достатності кислотоблокування в паріетальних клітинах шлунка для досягнення успішної ерадикації Н.р.

Вперше, за допомогою експрес-гастро-рН-моніторингу, проаналізовано базальну секрецію НСЛ в паріетальних клітинах шлунка до початку проведення ерадикації Н.р. у хворих на КЗГЕЗ з позиції прогнозування достатньої кислотоблокуючої дії ІПП в схемах АГБТ. Встановлено критерії показників внутрішньошлункового рН за якими можливо спрогнозувати ефективність ІПП в схемах АГБТ для досягнення успішної ерадикації Н.р.

Практичне значення одержаних результатів полягає у створенні наукової основи для оптимізації використання ІПП в схемах АГБТ у хворих на КЗГЕЗ, що призведе до збільшення кількості успішних ерадикацій Н.р.

Результати досліджень при використанні експрес-гастро-рН-моніторингу на 5-7 добу прийому АГБТ стали підставою для розробки критеріїв ефективності блокування секреції НСЛ в паріетальних клітинах шлунка, як предиктора успішної ерадикації Н.р. При цьому, критерії показників експрес-гастро-рН-моніторингу для успішної ерадикації Н.р. у хворих на КЗГЕЗ розроблені в Україні вперше.

Запропоновані критерії підбору дози ІПП в схемах АГБТ на підставі аналізу базальної секреції НСЛ в паріетальних клітинах шлунка до початку проведення ерадикації Н.р. у хворих на КЗГЕЗ, які розроблені в Україні вперше.

Використання експрес-гастро-рН-моніторингу до початку лікування та на 5-7 добу прийому АГБТ є методикою, яка дозволяє прогнозувати успішність ерадикації Н.р. та передбачити індивідуальний підбір дози ІПП для проведення вдалої АГБТ.

Впровадження результатів дослідження здійснені на галузевому рівні:

1. В освітній процес Національного медичного університету імені О.О. Богомольця на кафедрі внутрішньої медицини №1 (акт впровадження від 23.01.2023). Наукові результати, які висвітлені у дисертаційній роботі внесені у навчальний процес студентів 6 курсу за темами «Ведення хворого з диспепсією» та «Ведення хворого з болем в животі».

2. В освітній процес Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова на кафедрі внутрішньої медицини медичного факультету №2 (акт впровадження від 28.02.2023).

3. В практичну діяльність Комунального неприбуткового підприємства «Центр первинної медико-санітарної допомоги №2» м. Вінниці (акт впровадження від 19.01.2023). За результатами впровадження встановлено, що 20% серед обстежених хворих на КЗГЕЗ потребували збільшення дози ІПП при проведенні АГБТ. Також отримані співставні із дисертаційною роботою результати успішної ерадикації Н.р. відносно використання Омепразолу та Пантоприазолу в схемі АГБТ на основі ІПП+Кл+Ам+В.

4. В практичну діяльність Комунального неприбуткового підприємства «Хмельницька центральна районна лікарня» Хмельницького району, Хмельницької області (акт впровадження від 27.01.2023). За результатами впровадження встановлено, що 13,1% серед обстежених хворих на КЗГЕЗ потребують збільшення дози ІПП при проведенні АГБТ.

5. В практичну діяльність Комунального неприбуткового підприємства «Центр первинної медичної допомоги Хмельницького району» Хмельницької області (акт впровадження від 27.01.2023). За результатами впровадження отримані співставні із дисертаційною роботою результати успішної ерадикації

Н.р. відносно використання Пантопрозолу та Рабепрозолу в схемі АГБТ на основі ІПП+Кл+Ам+В.

6. В практичну діяльність Товариства з обмеженою відповідальністю «Гастроцентр» м. Київ (акт впровадження від 08.02.2023). За результатами впровадження встановлено, що 11,8% серед обстежених хворих на КЗГЕЗ потребували збільшення дози ІПП при проведенні АГБТ. Також отримані співставні із дисертаційною роботою результати успішної ерадикації Н.р. щодо використання Омепрозолу, Пантопрозолу, Рабепрозолу та Езомепрозолу в схемі АГБТ на основі ІПП+Кл+Ам+В.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Разом із науковим керівником обрано тему дисертації, сформульовано мету і задачі. Під час роботи над дисертаційним дослідженням здобувачка особисто провела аналітичний огляд літератури, здійснила ретроспективний аналіз медичних звітних документів щодо поширення, структури та динаміки інфікованості Н.р. у хворих на КЗГЕЗ, виконаних у 2006-2019 роках в клініко-діагностичній гастроентерологічній лабораторії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Дисертантка проаналізувала ефективність схем ерадикації Н.р. в залежності від використаних антибактеріальних препаратів та ІПП. Провела ретроспективний аналіз результатів добових гастро-рН-моніторингів на 5-7 добу прийому АГБТ та експрес-гастро-рН-моніторингів до початку та на 5-7 добу прийому АГБТ, які виконувались в клініко-діагностичній гастроентерологічній лабораторії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. Виконано статистичну обробку отриманих результатів та здійснено їх інтерпретацію.

Дисертанткою особисто написані всі розділи дисертації. Разом із керівником сформульовані висновки і практичні рекомендації. Самостійно здійснено оформлення літературних джерел та підготовку до друку.

У наукових роботах, які опубліковані разом із співавторами (Палій І.Г., Чернобровим В.В., Заїкою С.В., Черновою І.В.), особистий внесок здобувачки полягає у підборі літератури відповідно до теми дисертації та опублікованих статей, збору та аналізу даних дихальних тестів із ¹³C-міченою сечовиною, результатів добового гастро-рН-моніторингу та експрес-гастро-рН-моніторингу, інтерпретації отриманих результатів, формулюванні висновків, написанні та підготовці статей до друку, які вказані в кожній публікації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення, висновки та практичні рекомендації дисертаційного дослідження доповідались та обговорювались на наукових форумах різних рівнів як в Україні, так і закордоном:

міжнародного:

- Results of the analysis of Helicobacter pylori eradication efficiency in the Vinnytsia region (Ukraine). «XXXII International Workshop on Helicobacter & Microbiota in Inflammation & Cancer» Innsbruck, Austria. 5-7 September. 2019.
- Prognostic perspectives of hydrochloric acid acidoinhibition effectiveness express diagnostics in stomach during Helicobacter pylori eradication. «XXXIst Belgian week of gastroenterology», Antwerpen, Belgium. 20-22. February. 2019.

загальнодержавного (всеукраїнського):

- Рациональна фармакотерапія захворювань шлунково-кишкового тракту в умовах коморбідної патології «XIII Міжрегіональна науково-практична конференція “Загальна практика – сімейна медицина: сучасні стандарти діагностики, лікування та профілактики”» Вінниця. 17 жовтня 2018 року.
- Ерадикація Helicobacter pylori: від чого залежить ефективність антигелікобактерної терапії (за результатами аналізу дихальних уреазних тестів, виконаних у 2006-2019 роках у Вінницькій області). «XIV Український гастроентерологічний тиждень», м. Дніпро. 29-30 вересня 2022.
- Визначення базальної секреції хлористоводневої кислоти як прогностичного маркера ефективності інгібіторів протонної помпи при проведенні ерадикації

Helicobacter pylori у хворих на кислотозалежні гастроезофагеальні захворювання. «XX Наукова конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок у науку – 2023»», м. Вінниця. 22-23 квітня 2023.

галузевого:

- Інформаційне повідомлення про XXVI Європейський об'єднаний гастротиждень (Відень, 20 – 24 жовтня 2018 р.) «Об'єднане засідання Вінницького клубу гастроентерологів (регіонального підрозділу УГА)» Вінниця. 31 жовтня 2018.
- Використання езофаго-гастро-імпеданс-рН-моніторингу у діагностиці та лікуванні кислотозалежних захворювань органів травлення. *Ододенний майстер-клас м. Вінниця. 14 вересня 2020.*

Публікації за темою дисертації. За темою дисертації опубліковано 8 наукових робіт, з них 5 наукових статей, 1 свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №112870 та 3 тези доповідей у матеріалах вітчизняних і закордонних наукових конференцій. Наукові статті опубліковані у наукових фахових виданнях, рекомендованих Міністерством освіти і науки України, включених до переліку наукових фахових видань України з присвоєнням категорії “Б” (4 статті) та у 1 періодичному науковому виданні іншої держави, яка входить до Європейського Союзу (Польща).

Обсяг і структура дисертації. Дисертація оформлена згідно вимог чинного національного законодавства [35].

Обсяг дисертації становить 175 сторінок друкованого тексту (з них 138 сторінок основного тексту), містить 18 таблиць і 27 рисунків. Дисертація має наступні основні структурні елементи: титульний аркуш; анотація; зміст; перелік умовних позначень, символів, одиниць, скорочень і термінів; основна частина; список використаних джерел, додатків. Основна частина дисертації складається із вступу, огляду літератури, 2-х розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків і практичних рекомендацій.

Список використаних джерел оформлений в алфавітному порядку прізвищ перших авторів або заголовків у відповідності з чинним національним законодавством [13] і містить 196 джерел, з них 51 – кирилицею і 145 – латиницею.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПОШИРЕНІСТЬ ІНФЕКЦІЇ HELICOBACTER PYLORI ТА ПРОБЛЕМИ ЇЇ ЕРАДИКАЦІЇ. РОЛЬ БЛОКУВАННЯ СЕКРЕЦІЇ HCL ДЛЯ УСПІШНОГО ПРОВЕДЕННЯ ЕРАДИКАЦІЇ HELICOBACTER PYLORI. КРИТЕРІЇ АЦИДОІНГІБІЦІЇ ТА МОЖЛИВОСТІ ПРОГНОЗУВАННЯ УСПІШНОСТІ ЕРАДИКАЦІЇ HELICOBACTER PYLORI (аналітичний огляд літератури)**1.1. Helicobacter pylori як етіологічний чинник КЗГЕЗ та проблеми із його ерадикацією.**

Відкриття мікроорганізму Н.р. та з'ясування його ролі в етіології не тільки багатьох захворювань органів травлення, а й інших органів та систем організму, призвело до значного наукового прориву у різних галузях медицини. Ці досягнення стали підставою для можливості виліковування та профілаксування цілого ряду захворювань шлунка та дванадцятипалої кишки [33, 129].

Інфекція Н.р. є однією з найпоширеніших інфекцій людини і відіграє основну роль у розвитку таких захворювань, як гастрит, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, MALT-лімфома, рак шлунка.

У процесі еволюції сформувалися механізми взаємодії мікроорганізму та господаря [160], що дозволяють бактерії модулювати рівень кислотної продукції, підтримуючи запалення. Саме запалення слизової оболонки шлунка, з усіма його особливостями, є наріжним каменем формування усіх можливих сценаріїв асоційованих з Н.р. захворювань.

Етіологічна та патогенетична роль Н.р. у виникненні як вказаної вище патології [103], так і ряду захворювань інших органів та систем є доведеною [124]. Доведено і те, що успішна ерадикація Н.р. не тільки сприяє загоєнню ерозивно-виразкових пошкоджень шлунка та дванадцятипалої кишки, а й призводить до ремісії асоційованих із цим мікроорганізмом захворювань [124].

Однак, в останні роки стали з'являтися дані про зв'язок Н.р. з іншими, в т. ч. і негастроентерологічними, захворюваннями. До них відносяться злоякісні пухлини і аденоми товстої кишки, гепатит В і С, первинний біліарний цироз, метаболічний синдром, ішемічна хвороба серця, ідіопатична тромбоцитопенія та ідіопатична залізодефіцитна анемія [170].

Численні публікації демонстрували високий рівень поширеності Н.р. в загальній популяції як в розвинених, так і в країнах, що розвиваються. Так, за даними ще зовсім недавно опублікованих досліджень, в Ефіопії вона становила 65,7%, в Марокко – 75,5%, в азіатських країнах: Китаї – 63,4%, Японії – 75%, Тайвані – 72,1%; в країнах Південної Америки: Болівії – 80%, Чилі – 68,6%; в США – 40%, в європейських країнах коливалася від 31,7% в Нідерландах до 71,6% в Італії та 84,2% в Португалії [56, 77, 135, 136, 155, 157].

Однак, згідно з двома останніми мета-аналізами, опублікованими в 2017 і 2018 рр., глобальна поширеність інфекції Н.р. становить 44,3-45,4%, демонструючи при цьому значну варіабельність в різних регіонах земної кулі [97, 195].

Останні дослідження, також констатують зниження рівня поширеності Н.р., яке пояснюють підвищенням рівня життя і поліпшенням гігієни [97, 146, 156].

Зокрема, за результатами аналізу розповсюдженості інфікування Н.р. серед ветеранів у США, встановлено, що серед 913 328 осіб, включених у період з 1999 по 2018 рік, Н.р. був діагностований у 25,8%. Серед обстежених 90,2% склали чоловіки. Середній вік обстежених становив 58,1 рік. Кількість позитивних випадків була найвищою серед неіспаномовних чорношкірих (медіана 40,2%; 95% ДІ, 40,0%-40,5%) та іспаномовних (36,7%; 95% ДІ, 36,4%-37,1%) пацієнтів, а найнижчою у неіспаномовних білих пацієнтів (20,1%; 95% ДІ, 20,0%-20,2%). Слід відзначити, що кількість позитивних випадків інфікування Н.р. знижувалась в усіх расових і етнічних групах протягом періоду спостереження. Однак, співвідношення по інфікованості Н.р. серед обстежених між расовими та етнічними групами зберігалось [172].

Проте, проблема гелікобактеріозу продовжує залишатися актуальною. Це зумовлюється як високою частотою розвитку ерозій та виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки, так і можливістю виникнення кишкової метаплазії та раку шлунка [33].

Сучасні дослідження щодо Н.р. інфекції відбуваються у двох основних напрямках:

1) вивчення ролі Н.р. в етіології та патогенезі різноманітних захворювань внутрішніх органів [68, 102, 175];

2) пошук оптимальних схем антимікробної фармакотерапії, що максимально ефективно призводили б до ерадикації Н.р. [124].

Для підвищення якості діагностики та лікування патології, асоційованої з інфекцією Н.р., у 1996 р. Європейською групою з вивчення Н.р. в Голландії (м. Маастрихт) була організована та проведена конференція, результатом якої став консенсус з лікування гелікобактерної інфекції «Current European Concepts on the Management of H.p. infection» (Маастрихт Маастрихт I). В подальшому, у міру накопичення даних, керівництво оновлювалося і було сформульовано у вигляді нових положень у консенсусах Маастрихт II (2000 р.), Маастрихт III (2005 р.), Маастрихт IV (перегляд рекомендацій – 2010 р., повний текст опубліковано в 2012 р.), Маастрихт V (перегляд рекомендацій – 2015 р., повний текст опубліковано у 2017 р.). Остання версія – Maastricht VI/Florence Consensus Report опублікована в журналі «Gut» (перегляд рекомендацій – 2022 р.) [124].

Чому настільки значна увага медичної спільноти приділяється саме пошуку оптимальних схем ерадикації Н.р.?

Відомо, що в останні роки відзначено наростання кількості невдач при проведенні ерадикаційної терапії [17, 39]. За результатами більш ніж 25-річного досвіду лікування гелікобактерної інфекції встановлено, що досягнути успішної ерадикації стає все важче, адже Н.р. швидко набуває резистентності до антибактеріальних препаратів. Через незадовільні результати класичних схем ерадикації Н.р. виникає необхідність проводити повторні курси антигелікобактерної фармакотерапії. Через це актуальності набуває не тільки

пошук нових ефективних ерадикаційних схем першої лінії, які будуть успішно працювати в умовах високої антибіотикорезистентності, але й створення нових підходів до проведення ерадикації Н.р., які б мали вплив на різноманітні ланки патогенезу інфекції Н.р. [124].

Однак для вирішення цієї задачі слід звернути увагу на ряд проблем, пов'язаних із проведенням успішної ерадикації Н.р.:

По-перше, обмежена кількість антибактеріальних фармакопрепаратів, до яких Н.р. має чутливість (макроліди – кларитроміцин, напівсинтетичні пеніциліни – амоксицилін, тетрацикліни – тетрациклін, похідні імідазолу – метронідазол та ін., фторхінолони – левофлоксацин, нітрофурани – фуразолідон та препарати вісмуту).

По-друге, швидкий розвиток вторинної резистентності до антибактеріальних засобів, характерний для Н.р. Зокрема, це стосується метронідазолу, кларитроміцину та левофлоксацину [9, 37; 74, 124].

Якщо первинна стійкість обумовлена застосуванням антибіотиків на популяційному рівні, то вторинна – попереднім прийомом відповідного антибіотика конкретним хворим з будь-яких показань, в тому числі і в разі невдало проведеного раніше курсу антигелікобактерної терапії.

Очевидно, що безконтрольне, часто невиправдане застосування антибіотиків в популяції і неадекватні режими ерадикації сприяють зростанню поширеності антибіотикорезистентних штамів Н.р., скорочуючи і без того обмежений спектр антибактеріальних препаратів, активних у відношенні цього мікроорганізму [89, 157].

Серед причин, які сприяють зростанню резистентності Н.р., є нераціональне призначення схем антигелікобактерної фармакотерапії. Так, у великому дослідженні, опублікованому О. Nyssen, та співавторами в 2022 році, наведено аналіз результатів 26340 неуспішних ерадикацій Н.р. у країнах Євросоюзу. Автори встановили, що помилкова тактика лікарів є однією з причин неуспішної ерадикації Н.р.:

- використання стандартної потрійної терапії у тих випадках, де вона не є ефективною – в 46%;
- недостатня тривалість ерадикації Н.р. (лише 7-10 днів) – в 69%;
- використання недостатніх (низьких) доз ІПП – в 48%;
- використання у пацієнтів з алергією на пеніцилін схеми потрійної терапії, яка включає кларитроміцин та метронідазол – в 38%;
- повторне використання в схемах ерадикації антибіотиків, що призвели до неуспішної ерадикації Н.р. в попередніх спробах – в >15%;
- недотримання режиму лікування – в 2%;
- відсутність контролю ефективності антигелікобактерної фармакотерапії – у 6% [50, 147].

Крім того, невиконання пацієнтами поточних рекомендацій щодо діагностики, тестування та лікування Н.р. також сприяє недостатньому рівню первинної ерадикації та призводить до зростання резистентності Н.р. до антибіотиків.

Дослідження, проведене ще в 1999 р. М. Lee et al. [114], показало, що 10% із 125 пацієнтів, яким було призначено ерадикаційну терапію, не змогли отримати навіть 60% лікарських препаратів через низьку комплаєнтність. Тому лікар повинен мотивувати пацієнта, надаючи йому необхідну інформацію про патогенез гелікобактер-асоційованих захворювань для розуміння можливих ускладнень. Роз'яснювальна робота лікаря, що сприяє чіткому виконанню пацієнтами всіх його рекомендацій, має стати невід'ємною частиною лікування [50].

Сучасні схеми ерадикації включають тривалий прийом кількох антибіотиків, а також кислотознижувальних засобів. Безумовно, комплаєнтність за такого комплексного підходу може бути знижена. На думку J. O'Connor та ін. [148], на прихильність до лікування впливають складність запропонованої схеми ерадикації, тривалість терапії, мотивація пацієнта лікарем, достатній обсяг отриманої інформації про захворювання, видимий ефект терапії, що проводиться, і можливі побічні дії лікарських препаратів.

Ця проблема продовжує зберігати свою актуальність до сьогодні, про що свідчить актуальна публікація у журналі *Gastro Hep Advances* (2021). Її вирішення полягає у розробці нових варіантів антигелікобактерної фармакотерапії, які мають бути не тільки ефективнішими, але й простішими для хворих [98].

Важливою питанням є розуміння істинного рівня резистентності *H.p.* до тих антибактеріальних препаратів, що застосовуються в актуальних ерадикаційних схемах.

Так, аналіз резистентності *H.p.* до антибіотиків був проведений у хворих із патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту в дослідженні Selgrad M., Meissle J. та співавторів, яке було виконане в Центральних Землях Німеччини і тривало 7 років (2005-2012). В результаті було встановлено, що первинна, вторинна та третинна резистентність до кларитроміцину складала відповідно 7,5%, 63,2% та 75,4%, до левофлораксацину – відповідно 11,7%, 17,6% та 36,4 %, а до метронідазолу – відповідно 32,7%, 63,2% та 80,1% [171].

Згідно даних китайських вчених, первинна резистентність *H.p.* у населення Китайської народної республіки до кларитроміцину, метронідазолу, левофлораксацину, амоксициліну, тетрацикліну та фуразолідону становить 28,9%, 63,8%, 28%, 3,1%, 3,9%, і 1,7% відповідно [101].

У проведеному у 2013-2020 роках в європейських країнах дослідженні Vujanda L. зі співавторами (2021) проаналізований біопсійний матеріал, взятий у носіїв *H.p.* (близько 4000 зразків). Результати, які отримали автори, продемонстрували високу резистентність до трьох найчастіше використовуваних антибіотиків – кларитроміцину, левофлораксацину та метронідазолу (резистентність складала 25, 20 та 30% відповідно). На думку авторів цього дослідження для ерадикації *H.p.* недостатньо використання комбінації з двох антибіотиків, оскільки ефективність такої терапії не перевищує 80% [64].

Найбільший внесок у зниження ефективності лікування вносить резистентність *H.p.* до метронідазолу і кларитроміцину [52].

Станом на 2016 рік резистентність до кларитроміцину становила 30% в Японії та Італії, 40% в Туреччині, однак резистентність *H.p.* до кларитроміцину у Швеції та Тайвані в той же період часу становила менше 15% [187].

Антибактеріальний ефект макролідів, в тому числі кларитроміцину, обумовлений блокадою синтезу білка на рибосомальному рівні. Резистентність до кларитроміцину виникає при неможливості утворити зв'язок з рибосомами *H.p.* При цьому механізмів формування такої резистентності є декілька: модифікація мішені (мутації в рРНК, мутації в рибосомних білках L4, L16, L22, метилювання рибосом); ферментативна інактивація; активне виведення антибіотика з бактерії [78, 113]. Вони роблять неможливим подолання резистентності *H.p.* до кларитроміцину за допомогою збільшення дози препарату або тривалості лікування [135]. Використовуючи метод багаторівневого метарегресійного моделювання, D.Y. Graham і співавт. показали, що ефективність потрійної терапії залежить від географічного регіону, а не від дози кларитроміцину і не від тривалості його застосування [92].

На відміну від кларитроміцину, метронідазол є проліками, що активуються під дією ферментів *H.p.* і переходять в активну форму всередині клітини. У зв'язку з тим, що існує декілька можливих ферментативних шляхів внутрішньоклітинної активації метронідазолу, збільшення тривалості лікування та дози препарату призводить, принаймні частково, до подолання резистентності *H.p.* до метронідазолу [58].

Резистентність *H.p.* до метронідазолу в Україні на початку 2000-х років відрізнялась залежно від регіону, де проводились дослідження. Так, у Львівській області вона складала 66,2 %, а у Харкові – приблизно 40 % [4, 5, 7].

Проф. В.Г. Передерій з групою вчених у 2011 дослідили резистентність *H.p.* до препаратів із групи нітроїмідазолів у хворих на кислотозалежні захворювання ШКТ та встановили, що в м. Київ вона склала 31,9%. Крім того, у таких хворих спостерігалась перехресна резистентність між нітроїмідазолами різних поколінь в 11,6% випадків. Ситуація з резистентністю *H.p.* до кларитроміцину була кращою, на той час вона складала 10,1% від загальної

кількості випадків. В той же час між кларитроміцином і похідними метронідазолу перехресна резистентність становила 5,8% від загальної кількості досліджень [34].

Резистентність *H.p.* до антибіотиків зазвичай є наслідком активного росту невеликої існуючої популяції резистентних форм бактерії в умовах неадекватної антибактеріальної терапії [95]. Спонтанні мутації з частотою 1 на 10 млн бактерій є причиною існування такої популяції.

Таким чином, лікування гастроентерологічних захворювань, асоційованих з гелікобактерною інфекцією, є складним завданням, оскільки відповідно до сучасних положень, воно повинно бути економічно доступним для хворого, добре переноситися, забезпечуючи досить високу частоту ерадикації [93].

Сучасні критерії оцінки ефективності застосування схем антигелікобактерної фармакотерапії (відсоток успішної ерадикації *H.p.*) є наступними: 95% і більше – відмінний результат, 90-94% – добрий, 85-89% – прийнятний, 81-84% – поганий, менше 80% – незадовільний [91, 124].

І хоча в деяких європейських консенсусних рекомендаціях щодо лікування *H.p.* інфекції вказано, що можна вважати достатнім рівень ефективності ерадикації *H.p.* що більше або дорівнює 80 %, але, безумовно, при необхідності знищення будь-якого мікроорганізму за мету потрібно ставити досягнення 100 % успіху. Зважаючи на це, наразі існують схеми антибіотикотерапії з близькими до 90% та більше показниками ефективності лікування для більшості бактеріальних інфекцій, відповідно інфікування *H.p.* також не повинно бути винятком. Більшість експертів наразі вважають так: хоча такий поріг ефективності і був вибраний довільно, але для того, щоб запропоновані схеми вважались ефективними, його потрібно застосовувати як до вибору схем антигелікобактеріальної фармакотерапії першої лінії, так і для терапії порятунку. Саме для цього необхідна оптимізація схем антигелікобактеріальної фармакотерапії, зважаючи на їх тривалість, дози та інтервали введення антибіотиків та ППП [88].

Зважаючи на викладене вище, основною позицією у лікуванні патології, асоційованої з інфекцією *H.p.*, на сьогоднішній день є вибір оптимальної схеми лікування.

Ряд досліджень з метою підвищення ефективності лікування пропонують збільшити тривалість курсу ерадикаційної терапії [122].

Однак, якщо в 2005 р. в консенсусі Маастрихт III доцільним вважалось збільшення тривалості курсу з 7 до 10-14 днів, що призводило до підвищення ефективності на 9-12%, то на сьогоднішній момент цей висновок застарів, тому що збільшення ефективності лікування відзначене лише в 3-5%. Не варто також забувати, що збільшення тривалості курсу ерадикаційної терапії призводить до зростання як ризику розвитку побічних явищ, так і збільшення вартості курсу лікування, що в сукупності негативно відбивається на прихильності пацієнта до терапії [64, 122, 123].

З іншого боку, в положенні консенсусу Маастрихт V відзначено, що подовження терміну класичної потрійної ерадикаційної терапії та ерадикаційної квадротерапії можливе в тому випадку, якщо немає даних про достатню ефективність більш коротких курсів лікування [79, 121].

Так, наприклад, аналіз даних 2360 хворих на захворювання, асоційовані з *H. pylori*, внесених в Європейський реєстр Н.р. (Hp-EuReg), свідчить, що ефективність як 10-, так 14-денної схеми потрійної терапії у осіб, що завершили курс ерадикаційної фармакотерапії (per protocol), складає відповідно 81,1 і 86,7% та не досягає 90-95% (рекомендований рівень ефективності).

Крім того, потрібно зауважити, що подовження потрійної ерадикаційної терапії з 7 до 14 днів призводить до зниження комплаєнсу з 97,9 до 88%. Тому аналіз з урахуванням тих пацієнтів, що почали терапію (intention-to-treat), показав вкрай низьку ефективність лікування – 60,6 і 65% відповідно. Потрійна терапія в багатьох країнах використовується достатньо часто, але логічним є запитання про доцільність її подальшого використання [64].

Таким чином, ґрунтуючись на сучасних рекомендаціях, що включають в себе, зокрема, консенсус Маастрихт V (2016 г.), Торонтський консенсус (2016 г.), консенсус Американської колегії гастроентерологів (2017 г.) та сучасний Тайпейський консенсус (2020), які регламентують диференційований підхід до призначення конкретної схеми лікування в залежності від рівня регіональної

резистентності до мікроорганізму і локальних даних про ефективність різних режимів ерадикаційної терапії [69, 79, 116, 121], особливого значення набуває вивчення динаміки інфікованості Н.р. та спостереження за ефективністю ерадикаційних схем в різних регіонах України.

Ще однією проблемою, пов'язаною із проведенням успішної ерадикації Н.р. є те, що екологічна ніша Н.р. (поверхня слизової оболонки шлунка) не є сприятливою ні для оптимального впливу антибактеріальних препаратів, ні для ефективної реалізації імунної відповіді. Причиною цього є те, що хлористоводнева кислота руйнує антибактеріальні препарати, незважаючи на їх кислотостійкість, та частково інактивує імуноглобуліни [61, 181]. Зокрема, в кислому середовищі шлунка руйнується до 20% кларитроміцину, амоксициліну та метронідазолу [66, 154]. Потрібно також зауважити, що в кислому середовищі шлунка проникнення антибактеріальних препаратів у слиз та слизову оболонку ускладнюється [78, 89].

На даний час виділяють декілька основних напрямків у вирішенні наведених вище проблем:

- Визначення чутливості Н.р. до найбільш часто вживаних антибактеріальних препаратів.
- Розробка та клінічні дослідження антибактеріальних препаратів, до яких буде чутливий Н.р.
- Подолання резистентності Н.р. шляхом збільшення кількості антибактеріальних препаратів в схемі ерадикації Н.р. або подовження тривалості прийому антигелікобактерних схем.
- Досягнення достатньої тривалої кислотосупресії при застосуванні інгібіторів протонної помпи (ІПП).

У повсякденній медичній практиці в більшості країн визначення чутливості Н.р. до найбільш часто вживаних антибактеріальних препаратів *in vitro*

є обмеженим для широкого застосування. В Україні подібні дослідження виконувались у великих клінічних центрах Харкова, Львова та Києва [3, 9, 33].

Однак, на даний час цей метод, як правило, використовується у вигляді скринінгових програм з метою визначення змін чутливості *H.p.* до антибактеріальних препаратів і подальшої розробки нових підходів до антигелікобактерної фармакотерапії [33]. Це обумовлено високою вартістю самого дослідження, для якого необхідні як спеціальні поживні середовища (для вирощування культури *H.p.*), так і спеціальне лабораторне обладнання (створення мікроаерофільних умов для культивування мікроорганізму) [3, 9].

Безумовно, синтез будь-яких нових антибактеріальних препаратів є тривалим і дороговартісним. Це ж стосується і антигелікобактерних препаратів. Входячи із цього, слід відзначити, що найближчим часом оптимізація схем ерадикації *H.p.* буде базуватись на розробці нових комбінацій вже відомих антибактеріальних препаратів із антигелікобактерною активністю [121].

Останнім часом в схемах антигелікобактерної фармакотерапії розпочали використовувати рифабутин та левофлоксацин [121]. Однак, враховуючи епідемічну ситуацію, що склалася в Україні із туберкульозом, рекомендується використання рифабутину тільки у випадках призначення «терапії спасіння». Крім того, запропоновані обмеження щодо широкого використання схем із левофлоксацином у зв'язку із можливим швидким розвитком резистентності *H.p.* до цього препарату.

У дослідженнях, проведені безпосередньо в Україні, була констатована поширеність резистентності до кларитроміцину від 10,1% [34] до 16,7% [22], що перевищує порогове значення у 15%, рекомендоване Маастрихтським консенсусом V як таке, при досягненні якого слід уникати емпіричного використання стандартної потрійної терапії (ІПП + кларитроміцин + амоксицилін).

Саме через це, для уникнення можливої резистентності *H.p.* до антигелікобактерних препаратів, рекомендовано розпочинати антигелікобактерну фармакотерапію з квадротерапії на основі вісмуту субцитрату вже при першому зверненні пацієнта [12, 29, 45, 124].

1.2. Роль блокування секреції HCl в успішному проведенні АГБТ та місце ІПП в схемі лікування. Добовий та експрес-гастро-рН-моніторинг як методики діагностики базальної секреції шлунка та контролю ефективності блокування секреції HCl в парієтальних клітинах шлунка у хворих на КЗГЕЗ.

Важливу роль у ефективності ерадикації Н.р. відіграє фізіологічний стан власне мікроорганізму на час призначення антибактеріальних препаратів. Більшість антигелікобактерних препаратів краще діють на Н.р., що перебуває у вегетативній (спіралеподібній) формі і активно ділиться, у разі ж коли Н.р. знаходиться у стані спокою (кокоподібна форма існування) шанси на успішне лікування суттєво зменшуються [110, 126].

Особливість середовища існування Н.р. в свою чергу також суттєво ускладнює проведення успішної ерадикації Н.р. Слиз та поверхня слизової оболонки шлунка є екологічною нішею для цього мікроорганізму [168]. За рахунок власної уреазної активності, Н.р. здатен виживати в середовищі шлунка при рН 4-8 од. і добре рости при внутрішньошлунковому рН 6-8 од. [137].

Хлористоводнева кислота, що продукується парієтальними клітинами шлунка, забезпечує енергетичний баланс Н.р. [127] та створює умови для зниження ефективності як систем захисту організму людини, так і дії антибактеріальних препаратів. Так, HCl та пепсин призводять до інактивації антигелікобактерних імуноглобулінів А, які імунна система продукує для боротьби із Н.р. [71].

Крім того, HCl шлунка призводить до руйнації антибіотиків. Так, у науковому дослідженні японських вчених Fujiki S, Iwao Y. та співавторів було встановлено, що при внутрішньошлунковому рН 1,0 од період напіврозпаду кларитроміцину становить 0,1 год., а при внутрішньошлунковому рН 2,0 од – 1,3 год. Водночас при внутрішньошлунковому рН у межах 5,0 од кларитроміцин практично не розкладається [85]. Відомо, що до 20% метронідазолу руйнується саме у кислому середовищі шлунка [66].

Через це створення достатньої концентрації антигелікобактерних препаратів у порожнині шлунка є досить складним завданням.

Тому одним з напрямків покращення ефективності антигелікобактерної фармакотерапії розглядається оптимізація використання ІПП в схемах ерадикації Н.р. [104].

До таких висновків призвів ряд досліджень, які стосувались вивчення мікробіологічних властивостей Н.р. Відомо, що для виживання в кислому середовищі шлунка Н.р. синтезує фермент уреазу, який призводить до розщеплення сечовини на вуглекислий газ та аміак. Аміак забезпечує Н.р. можливість виживання через протидію кислому середовищу шлунка, а взаємодія хлористоводневої кислоти та аміаку сприяє забезпеченню Н.р. енергією [130]. Таким чином, саме від впливу уреазу на інтрагастральний рН навколо Н.р. залежать виживання та розмноження Н.р. [90, 106, 159]. Встановлено, що при майже нейтральному інтрагастральному рН 6-7 Н.р. переходить у вегетативну форму і може розмножуватись, а в кислому та слабо-кислому середовищі (інтрагастральний рН 3-6) – у коковидну форму, що має стійкість до антибактеріальних препаратів [92, 169].

В експерименті встановлено, що чутливість Н.р. до кларитроміцину, амоксициліну та тетрацикліну залежить від рівня інтрагастрального рН. Зокрема, чутливість Н.р. до перелічених антибіотиків при рН середовища від 1,0 до 5,0 є мінімальною, а при збільшенні рН середовища від 5,5 до 7,0 зростає чутливість Н.р. до цих препаратів [100, 126, 163].

З огляду на це, дуже важливо підвищити внутрішньошлунковий рН за допомогою ІПП саме під час проведення антигелікобактерної фармакотерапії, оскільки через недостатнє пригнічення секреції НСІ в парієтальних клітинах шлунка бактерія Н.р. може утримуватись в коковидній формі, яка практично не має чутливості до антибактеріальних препаратів. Слід зазначити, що деякі випадки неефективності ерадикаційної терапії є наслідком цієї ж мікробіологічної особливості Н.р.[92].

Чому кислотоінгібіція є важливим компонентом в ерадикаційній антигелікобактерній фармакотерапії і чому їх кислотоблокуюча дія є важливим чинником ефективності антигелікобактерних схем?

Всі ІПП є 2-піридилметилсульфонілбензімідазолами, що відрізняються природою та положенням замісників, розташованих у піридиновому та бензольному кільцях. Виняток становить езомепразол, який є чистим S-омепразолом [131, 141]. Зміна положення та структури замісників у молекулах ІПП призводить до змін у піридиновому кільці, що позначається на значенні рК азоту цього кільця.

Всі заміщені бензімідазоли є слабкими основами, тобто вони здатні зв'язувати H^+ в кислому середовищі.

Механізм дії ІПП незалежно від їх структури однаковий: всі вони (а точніше, сполуки, що утворюються з них у кислому середовищі) зв'язуються з SH-групами, а субодиниці Н, К-АТФази – за рахунок утворення S-S-зв'язку [70, 174].

S-S-зв'язок є ковалентним. З цієї причини заміщені бензімідазоли є незворотними інгібіторами протонної помпи. Усунення інгібування після ковалентного зв'язування тетрациклічного сульфенаміду відбувається лише після того, як молекула протонної помпи елімінується шляхом протеолізу. Накопичуючись в секреторних каналцях парієтальної клітини, ІПП конвертуються в сульфенамідні похідні, незворотно блокуючи фермент K^+/H^+ -АТФ-азу. Блокада протонної помпи призводить до призупинення синтезу соляної кислоти незалежно від природи і сили факторів, що стимулюють парієтальну клітину.

Лікарські форми ІПП покриті кислотостійкою оболонкою та починають всмоктуватися у тонкому кишечнику. Молекули заміщених бензімідазолів не мають заряду та гідрофобні, тому вони досить легко проникають через мембрани клітин. Потрапивши в кров, заміщені бензімідазоли швидко перерозподіляються між різними тканинами. При попаданні в розчин, значення рН якого нижче за рК азоту піридинового кільця, вони протонуються, причому H^+ зв'язується з атомом

азоту піридинового кільця. Зв'язування H^+ робить молекулу позитивно зарядженою, внаслідок цього вона не здатна проникати через мембрани. Тому протонвані ППП накопичуються в тих компартментах клітин, які мають рН нижче за значення рК для конкретного ППП. У клітинних каналцях рН становить 0,8-1,0, тому ППП насамперед накопичуються в секреторних каналцях парієтальних клітин. Їхня концентрація там може в 1 000 разів перевищувати концентрацію в крові [70, 141, 173, 174].

Концентрування ППП у секреторних каналцях парієтальних клітин є фактором забезпечення вибіркової дії, що пояснює їхню високу безпеку, яка є специфічною властивістю, характерною для цього класу лікарських засобів, оскільки вони є попередниками ліків, тобто вони неактивні у тій формі, в якій застосовуються.

ППП мають власну незначну антигелікобактерну дію, яка була продемонстрована в експериментальних роботах *in vitro*. Це робить більш вірогідним успіх ерадикації [72, 118].

Зокрема, в умовах *in vitro* N. Figura та співавтори [82] дослідили, що лансопразол внаслідок прямої пригнічуючої дії на реплікацію цих бактерій знижує мінімальну інгібуючу концентрацію культивованих штамів *H.p.*

Для рабепразолу були отримані в умовах *in vitro* подібні результати. Продемонстровано, що рабепразол має вираженішу активність проти росту і рухливості кларитроміцин-резистентних штамів *H.p.*, ніж омепразол [109].

Однак, при використанні цієї групи фармакопрепаратів в клінічній практиці під час лікування кислотозалежних захворювань стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки, спостерігається тільки тимчасове пригнічення уреазної активності *H.p.*, яка повністю відновлюється протягом 3 тижнів після відміни ППП [87, 119].

Тому ППП в схемах ерадикації *H.p.* виконують роль додаткового компоненту, який створює належні умови дії антибактеріальних препаратів. Блокуючи секрецію HCL в парієтальних клітинах шлунка і, відповідно,

збільшуючи внутрішньошлунковий рН, ІПП впливають на як на *H.p.*, так і на антибактеріальні компоненти схем ерадикації *H.p.*

Зокрема, збільшуючи внутрішньошлунковий рН, ІПП призводять до «медикаментозного метаморфозу» *H.p.*, коли бактерії *H.p.* переходять із кокоподібної форми у спіралеподібну і стають більш чутливими до антибактеріальних компонентів схем ерадикації *H.p.*, таких як кларитроміцин, амоксицилін та тетрациклін [126, 163].

З іншого боку, підтримуючи внутрішньошлунковий рН на рівні 4-6 од., ІПП зменшують руйнування антибактеріальних компонентів (наприклад, кларитроміцину та метронідазолу), що стається через кислий вміст шлунка. За рахунок цього зростає концентрація антибактеріальних препаратів у шлунку і плазмі крові, створюючи додаткову бактерицидну дію [42, 66, 85, 154].

Крім того, збільшення внутрішньошлункового рН призводить до інактивації пепсину, що збільшує активність антитіл проти *H.p.* [71] і зменшує запалення у слизовій оболонці шлунка [125].

Саме через це необхідним фактором забезпечення ефективності схем ерадикації *H.p.* є досягнення та підтримання високих значень внутрішньошлункового рН [96].

Для досягнення високих значень внутрішньошлункового рН пропонується використання збільшених доз ІПП. Зокрема, в ряді досліджень, де використовувались подвійні стандартні дози омепразолу разом із антибіотиками, було встановлено пряму залежність успішності ерадикації *H.p.* від дози ІПП [111, 190].

Мета-аналіз, проведений А. Willoria та ін. [190] свідчить про те, що стандартна потрійна ерадикаційна терапія більш ефективна при збільшенні дози ІПП у порівнянні з їх стандартною дозою. В публікації узагальнені дані рандомізованих досліджень, що порівнюють застосування стандартної дози ІПП з високою дозою ІПП двічі на день у трикомпонентній терапії (поєднання ІПП з кларитроміцином та амоксициліном або метронідазолом). Було проаналізовано результати 6 досліджень, у яких було використано трикомпонентну терапію

протягом 7 днів. Систематичний огляд доказів включав період із січня 1990 року до вересня 2007 року. Аналізувалися такі бази даних – PubMed, ISI Web, Embase, Кокранівська база даних та CINAHL. У 5 з них показано, що ефективність ерадикації Нр була вищою, коли використовувалися високі дози ІПП (82% випадків) порівняно з одним дослідженням (74%) використання стандартної дози ІПП (OR: 1,09 при 95% ДІ: 1.01- 1.17).

Підвищення ефективності ерадикаційної терапії при збільшенні дози ІПП пояснюється доволі просто: ефективність кларитроміцину, амоксициліну, тетрацикліну та фторхінолонів підвищується зі зростанням внутрішньошлункової рН, тобто зменшенням шлункової кислотопродукції. Наприклад, при рН=5,5, мінімальна інгібуюча концентрація кларитроміцину дорівнює 0,25 мг/л, а при рН=6,0 – знижується до 0,06 мг/л [76].

Дослідження проведені в різних країнах з використанням високих доз ІПП в схемах антигелікобактерної терапії, показали достовірно вищі рівні досягнення ерадикації Н.р. ніж при застосуванні стандартних доз ІПП [55, 86, 185, 193].

На підставі власних досліджень Gisbert J.P. та співавтори висунули припущення, що високі дози ІПП можуть стати альтернативою додавання нових антибактеріальних препаратів до схеми ерадикації Н.р. [89].

Доволі оригінальне дослідження із використанням подвійних доз ІПП в схемі антигелікобактерної терапії у пацієнтів із швидким метаболізмом було проведено А. Ormeci та співавторами. Автори дослідження констатували низьку ефективність ерадикації Н.р. у пацієнтів із швидким метаболізмом у схемах потрійної терапії із стандартними дозами рабепразолу або пантопразолу. Зокрема, у 12 із 75 осіб, які отримували потрійну схему антигелікобактерної терапії із рабепразолом та у 13 з 81 осіб, які отримували потрійну схему антигалікобактеріальної терапії із пантопразолом, не було досягнуто успішної ерадикації Н.р.

При повторному застосуванні тієї ж схеми із подвійною дозою ІПП у пацієнтів, у яких попередня терапія була неефективною, вдала ерадикація Н.р.

була досягнута у 10 із 12 пацієнтів для рабепразолу та у 10 із 13 хворих для пантопразолу. Авторами була висунута гіпотеза, що невдача лікування була спричинена не резистентністю до антибіотиків, а недостатнім пригніченням секреції хлористоводневої кислоти в паріетальних клітинах шлунка [149].

Отже, високою дозою вважається подвоєна стандартна доза ІПП двічі на добу (наприклад, лансопразол 60 мг двічі на добу) або багаторазове введення стандартної дози (наприклад, лансопразол 30 мг тричі або чотири рази на добу) [104].

В ряді досліджень, які були проведені з 2007 по 2019 рік М. Sugimoto та співавторами, встановлено, що кларитроміцин при внутрішньошлунковому рН 7,4 має вищу антибактеріальну активність відносно *H.p.* при порівнянні з рН 5,0, а при внутрішньошлунковому рН 6,8 вона є проміжною. Крім того, автори зазначають, що ступінь та тривалість інгібування кислотопродукції на тлі антигелікобактеральної фармакотерапії визначають ймовірність успішної ерадикації *H.p.* [176, 177].

Встановити безпосередню залежність успішності ерадикації *H.p.* від рівня кислотоінгібіції вдалося в дослідженні М. Sugimoto, Т. Furuta та співавторів (2007). Вченими проведено добовий гастро-рН-моніторинг на 6 добу прийому ерадикаційної терапії (лансопразол + кларитроміцин + амоксицилін), а через 1 місяць після завершення лікування проводився контроль успішності ерадикації *H.p.*

В залежності від успішності ерадикації *H.p.* були проаналізовані результати добового гастро-рН-моніторингу. З'ясовано, що у хворих, в яких вдалось досягнути елімінації *H.p.*, медіана добового внутрішньошлункового рН була вірогідно більша (6,4 (5,0-7,6) од.) ніж у хворих із неуспішною ерадикацією *H.p.* (5,2 (2,2-6,2) од.). Подальші дослідження виявили взаємозв'язок між кислотосупресією та активністю ізоензиму CYP2C19 у обстежених пацієнтів [176].

Ще однією важливою передумовою досягнення оптимального 24-годинного внутрішньошлункового рН є кратність прийому ІПП. Так, у

порівняльному дослідженні впливу генетичного поліморфізму CYP2C19 на рівень рН при 2-кратному прийомі різних препаратів ІПП значні відмінності спостерігалися переважно для препаратів 1-го покоління та меншою мірою для рабепразолу [164].

Резюмуючи викладене вище, можна було б очікувати, що доречність адекватної кислотоінгібіції у пацієнтів, що проходять ерадикаційну терапію, є безсумнівною для більшості клініцистів.

Однак, в 2022 в *J. Clin. Gastroenterol* з'явилась публікація, що аналізує помилки при призначенні ерадикаційної терапії на сучасному етапі. Висновки, зроблені авторами, ґрунтуються на даних, отриманих з *European Registry on H.p. management* (Європейський реєстр лікування Н.р.) – міжнародного багатоцентрового проспективного неінтервенційного реєстру, що оцінює рішення та результати лікування Н.р. європейськими гастроентерологами в рутинній клінічній практиці. В аналіз були включені ті країни, які набирали понад 1000 пацієнтів (всього 26 340 пацієнтів).

Однією з найпоширеніших помилок була наступна: використання низької дози інгібіторів протонної помпи в схемах ерадикації – 48% проаналізованих кейсів. Авторами статті був зроблений висновок про те, що лікування інфекції Н.р. деякими з європейських гастроентерологів є неоднорідним, часто неоптимальним і не відповідає поточним рекомендаціям. [147].

Крім того, в останні роки у багатьох дослідників виникли нові запитання щодо ерадикації Н.р., в контексті застосування кислотознижуючих засобів. Одним з таких питань є ефективність ерадикаційної терапії в залежності від вибору ІПП [124].

На ефективність ерадикаційної терапії також може впливати і вибір конкретної молекули ІПП, що було підтверджено в проведених мета-аналізах.

За результатами мета-аналізу 57 досліджень впливу різних ІПП на 24-годинний внутрішньошлунковий рівень рН було встановлено, що якщо дію омепразолу прийняти за 1, то вираженість дії пантопразолу, лансопразолу, езомепразолу та рабепразолу становить 0,23, 0,90, 1,60, та 1,82 відповідно [107].

Крім того, рабепразол, лансопразол та пантопразол мають лінійну фармакокінетику на відміну від омепразолу та езомепразолу, кінетика яких нелінійна та концентрація наростає до 5-го дня застосування. В результаті необхідна вираженість антисекреторної дії омепразолу та езомепразолу досягається не з 1-го дня застосування [153].

У той же час у дослідженні Р. Мінер та співавторів порівнювали тривалість утримання таргетного рН на фоні терапії езомепразолом, омепразолом, лансопразолом, пантопразолом і рабепразолом і виявили, що у пацієнтів, які приймали езомепразол, відзначалося найтриваліше утримання рН на рівні 4 і вище. Тривалість пригнічення кислотопродукції на фоні прийому 40 мг езомепразолу становила 15,3 год, що на 2 год довше, ніж у рабепразолу, на 2,5 год довше ніж у омепразолу та лансопразолу і на 4 год – ніж у пантопразолу [140]. При цьому на 5-й день терапії частка пацієнтів, які досягли таргетного рН тривалістю більше 12 годин, на фоні прийому езомепразолу була в 2 рази вища, ніж при терапії омепразолом, і в 3 рази вище, ніж при терапії пантопразолом.

Ці відмінності між ІПП можуть мати важливе клінічне значення при їх використанні в ерадикаційній терапії.

Існують дані досліджень *in vitro*, що доводять вираженішу активність рабепразолу стосовно росту та рухливості штамів *H.p.*, резистантних до кларитроміцину, у порівнянні з іншими ІПП [165]. Відповідно до результатів, отриманих тими же авторами, прийом рабепразолу в зниженому дозуванні (10 мг 2 рази добу) дозволяє досягти відсотку ерадикації *H.p.* від 75 до 89%.

Мета-аналіз ефективності різних ІПП (омепразол, лансопразол, рабепразол і езомепразол) в потрійній терапії *H.p.* був проведений у 2005 році в Барселоні, Іспанія [190]. Результати виявилися такими: ефективність антигелікобактерної фармакотерапії при використанні омепразолу та лансопразолу – 74,7% та 76%, омепразолу та рабепразолу – 77,9% та 81,2%, омепразолу та езомепразолу – 87,7% та 89%, лансопразолу та рабепразолу – 81% та 85,7%. Виходячи з отриманих даних, ефективність антигелікобактерної фармакотерапії в залежності від вибору ІПП виявилася різною.

Нещодавно були оприлюднені результати мета-аналізу, в якому досліджувались ефективність рабепразолу і езомепразолу у порівнянні з ІПП першого покоління в антигелікобактерній фармакотерапії [132]. Відсоток ефективності езомепразолу (20 мг) та ІПП першого покоління склав 82,3% та 77,6% відповідно, рабепразолу та ІПП першого покоління – 80,5% та 76,2%, езомепразолу (40 мг) та ІПП першого покоління – 83,5% та 72,4%, езомепразолу (40 мг) та рабепразолу (20 мг) – 78,7% та 76,7%. Автори прийшли до висновку, що застосування рабепразолу та езомепразолу в ерадикаційних схемах є ефективнішим, ніж застосування ІПП першого покоління. Треба зазначити, що цей препарат застосовувався в подвійній дозі 40 мг, а рабепразол – в дозі 10-20 мг, через що висновки про ефективність езомепразолу є неоднозначними. За твердженнями авторів мета-аналізу рабепразол та езомепразол демонструють більшу ефективність в схемах антигелікобактерної фармакотерапії у порівнянні з ІПП першого покоління.

Рекомендації Маастрихту V для проведення антигелікобактерної фармакотерапії рекомендували призначати стандартні дози ІПП, які еквівалентні омепразолу 20 мг, лансопразолу 30 мг, пантопразолу 40 мг або рабепразолу 20 мг, усі двічі на день, тоді як низькі дози не рекомендуються, оскільки вони є недостатньо неефективними [194].

На сьогодні тільки для езомепразолу існує певна дискусія про те, яку дозу вважати стандартною 20 мг чи 40 мг [73, 144]. Однак, враховуючи більш успішні результати ерадикації Н.р. в схемах, де використовувався езомепразол в дозі 40 мг двічі на добу, більшість вчених-гастроентерологів підтримують застосування саме такої дози в ерадикаційних схемах [73].

Встановити безпосередню залежність успішності ерадикації Н.р. від рівня кислотоінгібіції вдалося в дослідженні Sugimoto M., Furuta T. та співавторів (2007). Вченими проведено добовий гастро-рН-моніторинг на 6 добу прийому антигелікобактерної фармакотерапії (лансопразол + кларитроміцин + амоксицилін) із контролем успішності ерадикації Н.р. через 1 місяць після завершення лікування.

В залежності від успішності ерадикації Н.р. були проаналізовані результати добового гастро-рН-моніторингу. Встановлено, що у хворих з успішною ерадикацією Н.р., медіана добового внутрішньошлункового рН була вірогідно більша (6,4 (5,0-7,6) од.), ніж у хворих із неуспішною ерадикацією Н.р. (5,2 (2,2-6,2) од.).

Взаємозв'язок між кислотосупресією та активністю ізоензиму CYP2C19 у обстежених пацієнтів був виявлений у подальших дослідженнях [176].

Тобто, свій внесок у ефективність ерадикаційної терапії роблять і генетичні поліморфізми CYP2C19.

Ген CYP2C19 кодує однойменний фермент сімейства цитохрому Р-450, відомий також як S-мефенітоінгідроксилаза, що є основним ферментом у метаболізмі більшості інгібіторів протонної помпи та забезпечує окислення СН₃ – групи піримідинового циклу, атома сірки молекули омепразолу та його аналогів до гідроксисульфонів [138].

Відомі генетичні поліморфізми CYP2C19, що впливають на активність відповідного ферменту та швидкість метаболізму інгібіторів протонної помпи. В даний час клінічне значення доведено для CYP2C19*2, CYP2C19*3 та CYP2C19*17 алельних варіантів гена CYP2C19 [161].

Відповідно до градації Королівської асоціації клінічних фармацевтів (Голандія), виділяють чотири групи метаболізаторів CYP2C19: нормальні метаболізатори (не мають поліморфних маркерів в генотипі CYP2C19, позначаються CYP2C19*1/*1), повільні метаболізатори варіантів CYP2C19*2, CYP2C19*3), проміжні метаболізатори (гетерозиготи, що мають один повільний алельний варіант), швидкі метаболізатори (носії швидкого алельного варіанту CYP2C19*17, генотипи CYP2C19*1 17) [183].

Згідно думки ряду дослідників вважається, що швидкими метаболізаторами є дві третини представників білої раси, через що ефективність ерадикації Н.р. у цих пацієнтів може знижуватись аж до 20% [188]. Саме тому для застосування в антигелікобактерній фармакотерапії у пацієнтів Європи та Північної Америки, серед яких поширені саме швидкі метаболізатори ПП,

рекомендується використання езомепразолу і рабепразолу, кислотоінгібуючий ефект яких не залежить від активності цитохрому P450, що і зазначено у Маастрихтському консенсусі V [121, 133, 196].

Існує навіть думка, що оптимальним режимом дозування ІПП уповільнених метаболізаторів може бути одноразовий прийом, у проміжних метаболізаторів – 2-разовий прийом, у швидких метаболізаторів – кратність може становити навіть 4 прийоми [179].

Потрібно зауважити, що не потрібно уникати використання в ерадикаційних схемах пантопразолу в клінічній практиці. Цьому препарату також притаманний шлях метаболізму, що відбувається шляхом кон'югації (сульфатування) практично без участі ізоферментів CYP2C19 та CYP3A4. Насамперед, за рахунок цього, вже після прийому першої дози забезпечується постійна величина його біодоступності, а, крім того, вплив на пантопразолу метаболізм інших лікарських засобів є найменшим серед ІПП [41, 57].

Іншим ефектом, що забезпечує тривалий та виражений антисекреторний ефект пантопразолу, є достовірно ($p < 0,05$) найбільша величина площі під кривою, що описує залежність концентрації препарату в крові від часу (AUC) порівняно з іншими ІПП [191]. Так, для пантопразолу величина цього показника складає $12,0 \pm 3,5$ моль/(л/год), для рабепразолу – $2,0 \pm 0,8$; для лансопразолу – $5,0 \pm 1,7$; для омепразолу – $1,3 \pm 0,3$; для езомепразолу – $5,2 \pm 1,4$ моль/(л/год) відповідно. Завдяки високим значенням AUC створюється можливість тривалого пригнічення протонних pomp за допомогою пантопразолу.

Саме тому, в більш сучасному Тайпейському консенсусі (2020), присвяченому скринінгу та ерадикації Н.р. з метою профілактики раку шлунка, наголошується на необхідність звертати увагу, в першу чергу, на вплив ІПП на інгібування кислоти, а не на хімічну назву або дозу цих препаратів [116].

Значний досвід по вивченню кислотоінгібуючої дії сучасних ІПП та зокрема пантопразолу має кафедра внутрішньої та сімейної медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова [28, 30, 31].

Слід зазначити, що останнім часом все більший інтерес дослідників і клініцистів викликає можливість використання в ерадикаційних схемах калій-конкурентного блокатора секреції соляної кислоти Вонопразана фумарату.

В 2021 році група вчених опублікувала дані порівняльної ефективності кількох різних схем ерадикаційної терапії в офіційному журналі «Американської гастроентерологічної асоціації» – «Gastroenterology». Вчені зібрали дані про 22 975 пацієнтів із 68 клінічних досліджень та проаналізували ефективність та безпеку 8-ми різних схем ерадикації [162]. Результати дослідження показали, що найбільш ефективною та безпечною виявилась потрійна терапія з вонопразаном (середня ефективність ерадикації становила більше 90%), у той час як стандартна потрійна терапія (інгібітор протонної помпи, амоксицилін та кларитроміцин) виявилася менш ефективною (середня ефективність ерадикації 75,7%).

Вонопразан довше підтримує кислотність шлунка в нейтральних значеннях, ніж інші ІПП, забезпечуючи таким чином ефективність схем лікування [94].

Результати японського дослідження (опубліковане у вересні 2020 року) показують, що 7 денна схема терапії з амоксициліном у низькій дозі та вонопразаном так само ефективна в ерадикації Н.р., як потрійна терапія з вонопразаном, в якій можливе виникнення резистентності до другого антибіотика [182].

Однак на сьогоднішній день Вонопразан доступний лише в деяких країнах Азії. У Європі, США та Україні він не застосовується.

Таким чином, в умовах зростаючої резистентності Н.р. до антибактеріальних препаратів і обмеженості появи нових антибіотиків у найближчий час, для покращення результатів антигелікобактерної фармакотерапії рекомендується визначати чутливість Н.р. до антибактеріальних препаратів та проводити встановлення активності цитохрому Р-450 (СYP2C19 генотипу) для вибору оптимальної дози ІПП [99, 178].

Однак, проведення таких обстежень суттєво сповільнять призначення антигелікобактерного лікування та призведуть до його здорожчання, а в умовах

країн із обмеженим фінансуванням галузі охорони здоров'я до яких відноситься і Україна, визначення чутливості Н.р. до антибіотиків та визначення активності цитохрому Р-450 будуть мало доступними для широкого кола пацієнтів [121].

Враховуючи той факт, що переважна більшість схем антигелікобактерної фармакотерапії як обов'язковий компонент містить ІПП, доцільно було б розробити прогностичні критерії, які б допомогли оцінити рівень кислотоблокуючої дії ІПП для досягнення успішної ерадикації Н.р.

«Золотим стандартом» контролю ефективності кислотоблокуючої дії будь-яких блокаторів секреції хлористоводневої кислоти і, зокрема, ІПП є добовий гастро-рН-моніторинг [33]. Однак, через свою тривалість, даний метод не може широко використовуватись у повсякденній практиці. Це ускладнює контроль за ефективністю кислотоблокуючої дії ІПП.

Альтернативою добовому гастро-рН-моніторингу може бути методика експрес-гастро-рН-моніторингу, яка розроблена і впроваджена у гастроентерологічну практику проф. Чернобровим В.М. Ця методика дослідження дозволяє за короткий відрізок часу дослідити стан секреторної функції у різних анатомо-топографічних відділах шлунка [1, 2].

В зв'язку з цим цікавими є дослідження С.Г. Мелащенко та В.В. Чернобрового, які вивчали секреторну функцію шлунка при патології верхніх відділів органів травлення в залежності від загострення чи ремісії захворювання, а також від наявності чи відсутності Н.р.

Зокрема, С.Г. Мелащенко в своїх наукових роботах відзначав, що під час проведення добового гастро-рН-моніторингу у пацієнтів на пептичну виразку дванадцятипалої кишки та у практично здорових осіб, максимальна кислотна секреція спостерігається в першу половину ночі та в проміжки часу між прийомами їжі, але при цьому у хворих осіб були відсутні характерні для здорових періоди спонтанного залуження вмісту шлунка у другій половині ночі. Крім того, добовий внутрішньошлунковий рН у пацієнтів з пептичною виразкою дванадцятипалої кишки є значно нижчим ніж у практично здорових осіб у всі часові інтервали доби (добова медіана 1,42 проти 1,69 од.рН, $p < 0.01$). Водночас,

було відзначено, що на рівень секреції хлористоводневої кислоти в парієтальних клітинах шлунка не впливають стать, вік хворих, фаза і тривалість захворювання та тютюнопаління [20].

В роботах В.В. Чернобрового було встановлено, що за даними експрес-гастро-рН-моніторингу секреція НСІ при пептичних гастродуоденальних захворюваннях не залежить від статі, маси тіла, і сягає максимуму у віці до 20 років. Крім того, доведено, що кислотозалежні гастродуоденальні захворювання з високим рівнем Н.р.-інфікованості (надлишок CO₂ через 30 хвилин 15,8-50,3% за даними 13C-уреазного дихального тесту) мають прямий позитивний кореляційний зв'язок середнього ступеня ($r=0,39-0,62$) з деякими показниками (рН X-M, Me-X, Mo-X, ФІ рН 0-1) експрес-гастро-рН-моніторингу [46].

Середні величини показників експрес-гастро-рН-моніторингу достовірно не відрізняються ($p>0,05$) при всіх різновидах кислотозалежних гастродуоденальних захворювань. Це характеризує посилену секрецію НСІ (відмінності достовірні) при порівнянні з контрольними групами практично здорових та хворих на атрофічний гастрит тіла шлунка [47].

Слід відзначити, що в дослідженнях В.В. Чернобрового використовувалась методика швидкого дослідження секреторної функції шлунка: експрес-гастро-рН-моніторинг і його результати порівнювались із результатами добового гастро-рН-моніторингу. Було встановлено чіткий кореляційний зв'язок між цими методиками, що дозволяє широке використання експрес-гастро-рН-моніторингу як для діагностики стану секреторної функції шлунка до моменту початку лікування ІПП, так і під час прийому кислотоблокуючих препаратів [46].

Висновки до розділу 1.

1. Проведений аналітичний огляд вітчизняної та зарубіжної літератури свідчить про те, що інфікованість Н.р. хоча і зменшилась за останні роки, однак зберігається на достатньо високому рівні як серед хворих на КЗГЕЗ, так і у популяції в цілому.

2. Відзначається ріст резистентності *H.p.* до сучасної АГБТ з одного боку і обмежений резерв антигелікобактерних засобів з іншого, що потребує більш виваженого вибору схем ерадикації *H.p.* та пошуку нових підходів для збільшення відсотку успішного лікування *H.p.*-інфекції.

3. Одним з таких підходів можна вважати оптимізацію прийому ІПП, що дозволяє збільшити ефективність АГБТ. Однак, в доступній літературі відсутні критерії швидкого контролю достатності кислотоблокуючої дії ІПП для проведення успішної ерадикації *H.p.*

4. Констатована відсутність маркерів базальної секреції НСІ щодо можливого прогнозу ефективності призначення ІПП для проведення успішної ерадикації *H.p.* Рутинне визначення активності цитохрому Р450 є малодоступним в умовах України.

Враховуючи вищезазначене, важливим є вивчення інфікованості *H.p.* серед хворих на КЗГЕЗ та дослідження ефективності сучасних схем ерадикації *H.p.*

Крім того, базуючись на вивченні результатів добового та експрес-гастро-рН-моніторинрів як до, так і під час прийому АГБТ та можливості співставлення з результатами дихальних тестів із ¹³C-міченою сечовиною, розробити критерії ефективного блокування секреції НСІ для успішної ерадикації *H.p.* та встановити критерії базальної секреції НСІ на підставі яких буде можливим прогнозування ефективності кислотоблокуючої дії ІПП у відповідності до критеріїв ерадикації *H.p.*

Ці кроки дозволять підвищити ефективність антигелікобактерної фармакотерапії.

РОЗДІЛ 2

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика хворих

В дослідження включались пацієнти, які відповідали критеріям КЗГЕЗ [33, 36], а саме: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), пептична виразка шлунка та ДПК, функціональна шлункова диспепсія та були інфіковані Н.р.

У відповідності до мети дослідження нами проведено ретроспективний аналіз 2095 результатів 13С-уреазних дихальних тестів, виконаних у клініко-діагностичній гастроентерологічній лабораторії кафедри внутрішньої та сімейної медицини ВНМУ ім. М.І. Пирогова у 2006-2019 роках.

Всі дані були розділені на два масиви: перший масив складався із результатів 1189 дихальних тестів (644 жінки та 545 чоловіків), які проводились хворим із КЗГЕЗ для первинної діагностики інфікованості Н.р. – масив первинної інфікованості Н.р. До другого масиву входили результати 906 дихальних тестів (476 жінок та 430 чоловіків), що проводились хворим із КЗГЕЗ з метою контролю ефективності ерадикації Н.р. – масив контролю ерадикації Н.р.

Для оцінки впливу базальної кислотосекретуючої функції шлунка на ефективність кислотоблокуючої дії ІПП та успішність проведення АГБТ, нами проаналізовані результати обстежень (архівні дані клініко-діагностичної гастроентерологічної лабораторії кафедри внутрішньої та сімейної медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова за 2006-2019 роки) 221 хворих на КЗГЕЗ стравоходу, шлунка та ДПК у яких: було діагностовано Н.р., вивчено стан кислотосекретуючої функції шлунка, досліджено кислотоблокуючу дію ІПП та проведено контроль ерадикації Н.р.

Первинна діагностика інфікованості Н.р. у хворих на КЗГЕЗ, яким виконувались рН-метричні дослідження, проводилась за допомогою дихального тесту із 13С-міченою сечовиною у 110 (49,8%) обстежених, визначення титру антитіл G та M до Н.р. в сироватці крові (медична лабораторія Synevo) – у 75

(33,9%). Швидкий уреазний тест (Urea Helicobacter pylori тест, Pliva Lachema, Хорватія) під час верхньої ендоскопії проведено у 36 (16,3%) пацієнтів.

Контроль ерадикації Н.р. проводився виключно дихальним тестом із ^{13}C -міченою сечовиною.

Всім пацієнтам, що ввійшли в дослідження, було виконано загальні клінічні лабораторні аналізи (загальний аналіз крові з визначенням рівня гемоглобіну, кількості еритроцитів, лейкоцитів з лейкоцитарною формулою, ШОЕ; цукор крові; загальний аналіз сечі з визначенням білка в сечі, кількості лейкоцитів та еритроцитів; амілаза крові; копрограма), а також біохімічні дослідження крові (визначався рівень АЛТ, АСТ, загальний білірубін та його фракції, загальний білок та його фракції, креатинін та сечовина).

З дослідження виключались пацієнти у яких була діагностовано зацибулинну виразку, пенетруючу виразку шлунка або ДПК, наявність кровотечі F1a, F1b, F2a за Форрестом [84]; хворі із декомпенсованим пілоростенозом та після резекцій шлунка, пацієнти у яких ерозивно-виразкове ураження шлунка і ДПК було пов'язане із прийомом нестероїдних протизапальних фармакопрепаратів. Крім того, з обстеження виключались пацієнти із дивертикулами або стрикутрами стравоходу та ерозивно-виразковими ураженнями стравоходу, пов'язаними із хімічними опіками. Не підлягали аналізу результати досліджень пацієнтів, які протягом останніх 4 тижнів перед обстеженням приймали ІПП, антибактеріальні препарати та препарати вісмуту.

Протипоказами до включення в дослідження були також вагітність та період лактації, онкопатологія будь-якої локалізації, ураження слизової оболонки носа та ротової порожнини, ахлоргідрія, порушення всмоктування, печінкова та ниркова недостатність, серцево-судинні захворювання та захворювання легень в стадії декомпенсації, аневризми великих судин, захворювання центральної нервової системи, вік молодше 18 років, хворі на алкоголізм та наркоманію.

2.1.1. Характеристика хворих, яким виконувались дихальні тести із ¹³C-міченою сечовиною з метою діагностики первинної інфікованості *Helicobacter pylori*.

Під час аналізу результатів ¹³C-уреазних дихальних тестів, які були виконані у 2006-2019 роках, що проводились хворим із КЗГЕЗ для первинної діагностики інфікованості Н.р., нами був сформований масив первинної інфікованості Н.р. із 1189 дихальних тестів.

В нього ввійшли результати обстежень 644 жінок та 545 чоловіків. Хворі були розподілені по рокам проведення обстеження та статтю (табл. 2.1). Слід зазначити, що ці пацієнти ніколи попередньо не отримували схем антигелікобактерної терапії.

Таблиця 2.1

Розподіл за статтю хворих із КЗГЕЗ, яким проводилась первинна діагностика інфікованості Н.р.

Роки обстежень	Обстежені хворі		Всього
	Жінки	Чоловіки	
2006	49	42	91
2007	76	71	147
2008	59	49	108
2009	54	44	98
2010	24	21	45
2011	61	44	105
2012	44	41	85
2013	49	42	91
2014	39	27	66
2015	35	31	66
2016	25	24	49
2017	35	23	58
2018	61	56	117

Продовження таблиці 2.1			
2019	33	30	63
Всього	644	545	1189

Для вивчення особливостей первинної інфікованості Н.р. в залежності від віку пацієнтів, результати дихальних тестів із 13С-міченою сечовиною хворих із КЗГЕЗ були розподілені на вікові групи, які в подальшому ми порівнювали між собою. Чоловіки і жінки одного віку були розподілені на групи в проміжку 10 років: хворі віком до 20 років ввійшли до 1 групи; 21-30 – до 2 групи; 31-40 років – до 3 групи; 41-50 – до 4 групи; 51-60 – до 5 групи; 61-70 років до 6 групи, 71 і старше – до 7 групи відповідно.

Вивчався відсоток інфікованих по рокам з 2006 по 2019 роки в залежності від статі та віку.

2.1.2. Характеристика хворих, яким виконувались дихальні тести із 13С-міченою сечовиною з метою контролю ерадикації *Helicobacter pylori*.

Нами проаналізовані результати 906 13С-уреазних дихальних тестів (476 жінок та 430 чоловіків), які проводились хворим із КЗГЕЗ з метою контролю ефективності ерадикації Н.р. (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Розподіл за статтю хворих із КЗГЕЗ, яким проводився контроль ефективності ерадикації Н.р.

Роки обстежень	Обстежені хворі		Всього
	Жінки	Чоловіки	
2006	45	46	91
2007	43	77	120
2008	29	34	63
2009	36	21	57
2010	12	15	27

Продовження таблиці 2.2			
2011	43	35	78
2012	42	39	81
2013	45	37	82
2014	42	30	72
2015	22	18	40
2016	20	15	35
2017	16	7	23
2018	53	35	88
2019	28	21	49
Всього	476	430	906

Для вивчення особливостей успішності ерадикації Н.р. в залежності від віку пацієнтів, результати дихальних тестів із ¹³C-міченою сечовиною хворих із КЗГЕЗ були розділені на вікові групи, які в подальшому ми порівнювали між собою. Чоловіки і жінки одного віку були розділені на групи в проміжку 10 років: хворі віком до 20 років ввійшли до 1 групи; 21-30 – до 2 групи; 31-40 років – до 3 групи; 41-50 – до 4 групи; 51-60 – до 5 групи; 61-70 років до 6 групи і 71, старше – до 7 групи відповідно.

Отримані результати були розділені нами на дві групи згідно аналізу 906 ¹³C-уреазних дихальних тестів по фармакопрепаратам, використаним для проведення ерадикації Н.р.: 636 (67,9%) тестів (336 жінок та 300 чоловіків) – у пацієнтів, які отримували ерадикаційну фармакотерапію відповідно з рекомендаціями Маастрихтських консенсусів (табл. 2.3), а решта 270 (32,1%) тестів (123 жінки та 147 чоловіків) – у пацієнтів, які лікувались за допомогою схем із недотриманням протоколів ерадикаційної фармакотерапії.

Основні коректні схеми згідно Маастрихтських рекомендацій, які використовувались для ерадикації Н.р. у 2006-2019 роках

Схеми ерадикації Н.р.	Кількість обстежених		
	Жінки	Чоловіки	Всього
Інгібітор протонної помпи + кларитроміцин + амоксицилін (ІПП+Кл+Ам)	207	185	392
Інгібітор протонної помпи + кларитроміцин + амоксицилін + вісмуту субцитрат (ІПП+Кл+Ам+В)	76	55	131
Інгібітор протонної помпи + кларитроміцин + похідні метронідазолу (ІПП+Кл+М)	32	37	69
Інгібітор протонної помпи + тетрациклін + похідні метронідазолу + вісмуту субцитрат (ІПП+Т+М+В)	15	16	31
Інгібітор протонної помпи + амоксицилін + левофлоксацин + вісмуту субцитрат (ІПП+Ам+Лев+В)	6	7	13
Всього	336	300	636

636 13С-уреазних дихальних тестів, проведених після лікування схемами ерадикації Н.р., рекомендованими Маастрихтськими консенсусами, були розділені на такі групи (рис. 2.1): ІПП + Кларитроміцин + Амоксицилін (ІПП+Кл+Ам) – 392 (61,6%); ІПП + Кларитроміцин + похідні Метронідазолу (ІПП+Кл+М) – 69 (10,8%); ІПП + Кларитроміцин + Амоксицилін + Вісмуту

субцитрат (ІПП+Кл+Ам+В) – 131 (20,7%); ІПП + Тетрациклін + похідні Метронідазолу + Вісмуту субцитрат (ІПП+Т+М+В) – 31(4,9%); ІПП + Амоксицилін + Левофлоксацин + Вісмуту субцитрат (ІПП+Ам+Лев+В) – 13 (2,0%). Дози, кратність і тривалість прийому схем ерадикації Н.р. відповідали вимогам Маастрихтських консенсусів на той час, коли діяв той чи інший консенсус [121, 122, 123].

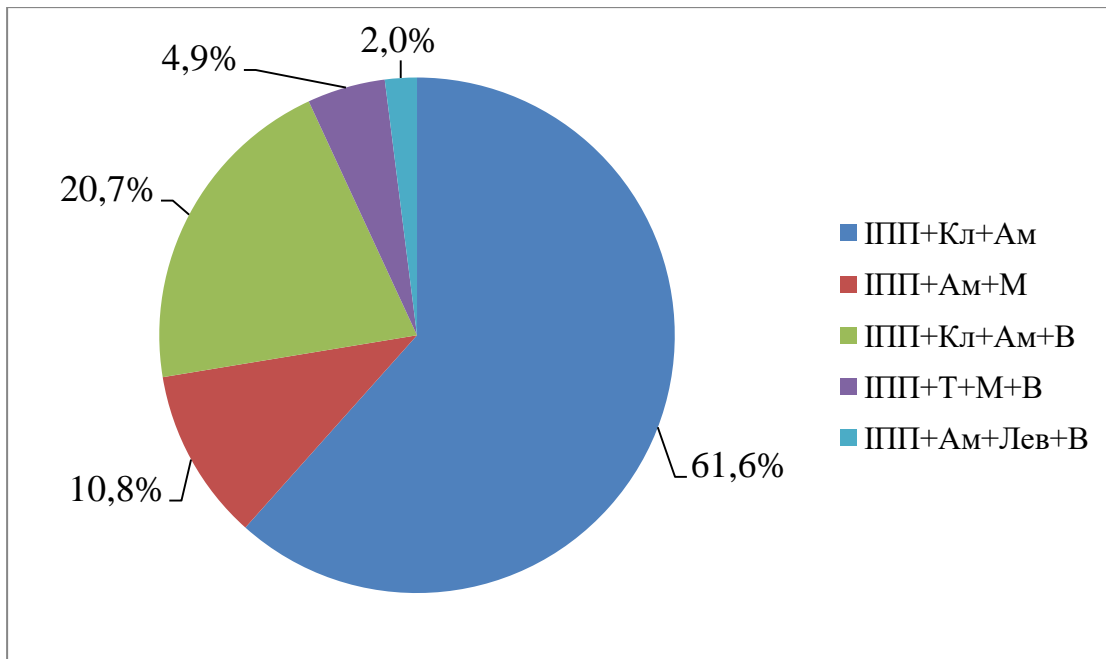


Рис. 2.1 Структура схем ерадикації Н.р., рекомендованих Маастрихтськими консенсусами, які використовували лікарі центральних областей України для проведення антигелікобактерної фармакотерапії з 2006 по 2019 рік.

Крім того, нами був проведений аналіз ІПП, що найбільш часто призначались лікарями центральних областей України в схемах антигелікобактерної фармакотерапії, рекомендованих Маастрихтськими консенсусами.

Серед ІПП пантопразол був призначений у 297 випадках, що склало 46,7% від всіх ІПП використаних для ерадикації Н.р. (рис. 2.2), омепразолу – 133 (20,9%), рабепразолу – 113 (17,8%), лансопразолу – 52 (8,2%) та езомепразолу – 41 (6,4%).

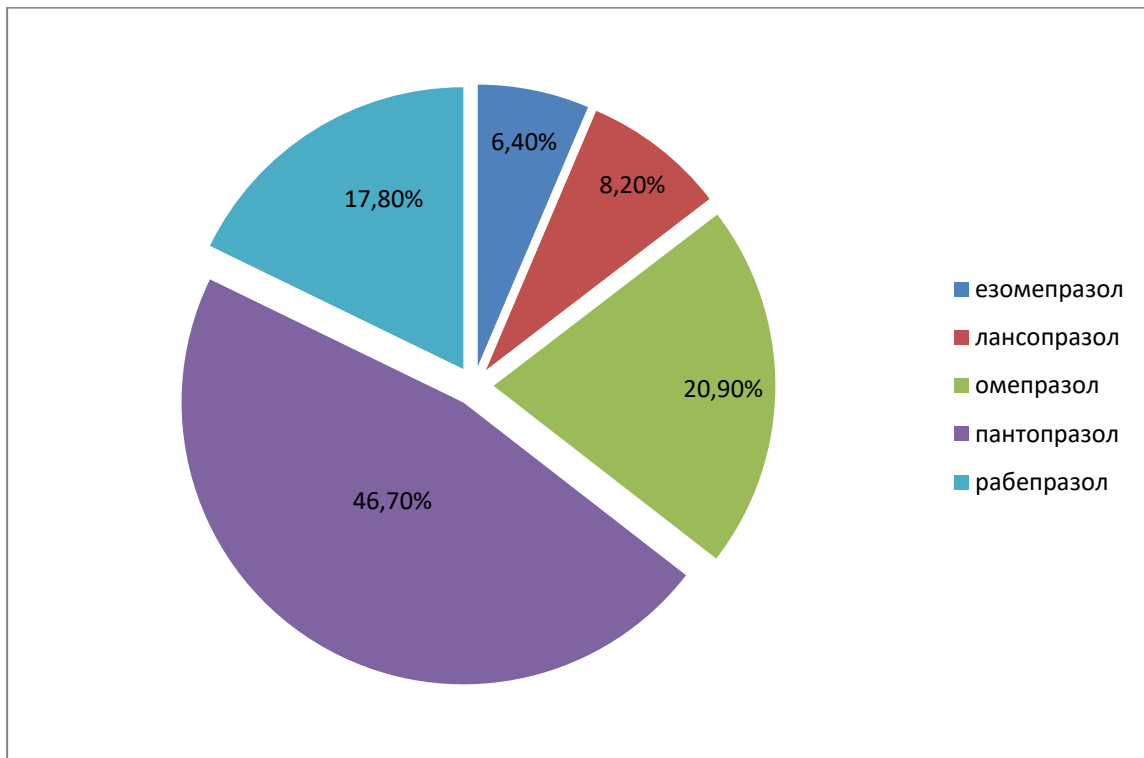


Рис. 2.2 Структура використання ІПП в схемах антигелікобактерної фармакотерапії, рекомендованих Маастрихтськими консенсусами, що призначались лікарями центральних областей України з 2006 по 2019 роки.

Нами вивчався відсоток інфікованих з 2006 по 2019 роки в залежності від статі, віку, використаної схеми антигелікобактерної терапії та ІПП.

2.1.3. Характеристика пацієнтів у яких проводилось дослідження кислотоутворюючої функції шлунка та кислотоблокуючої дії ІПП.

Нами вивчена кислотоутворююча функція шлунка та проведений контроль антисекреторної дії ІПП у 221 хворих на КЗГЕЗ, які були інфіковані Н.р. Розподіл пацієнтів за патологією представлений в (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

Розподіл хворих в залежності від нозологій

Ступінь важкості рефлюкс-езофагіту	Кількість хворих	
	абс.	%
ГЕРХ	80	36,2
Пептична виразка шлунка	2	0,9
Пептична виразка ДПК	75	33,9
Шлункова диспепсія	64	29,0
Всього	221	100

Хворі на КЗГЕЗ, яким проводилась внутрішньошлункова рН-метрія розподілялись на групи за методикою та терміном виконання рН-метрії, віком та статтю. Розподіл пацієнтів на групи визначався специфікою задач, що були поставлені перед проведенням дослідження (табл. 2.5).

Таблиця 2.5

Характеристика груп хворих на КЗГЕЗ, яким виконувалась внутрішньошлункова рН-метрія

№ п/п	Групи хворих	n	Вік	Стать	
				ч	ж
1	Добовий гастро-рН-моніторинг на 5-7 добу прийому АГБТ із успішною ерадикацією Н.р.	15	38,7±3,6	9	6
2	Експрес гастро-рН-моніторинг на 5-7 добу прийому АГБТ із успішною ерадикацією Н.р.	39	41,7±2,7	23	16
3	Експрес гастро-рН-моніторинг на 5-7 добу прийому АГБТ із невдалою ерадикацією Н.р.	10	46,4±5,8	5	5

Продовження таблиці 2.5					
4	Експрес гастро-рН-моніторинг до прийому АГБТ та достатнім блокуванням НСІ на 5-7 добу лікування	77	40,1±1,8	34	43
5	Експрес гастро-рН-моніторинг до прийому АГБТ та недостатнім блокуванням НСІ на 5-7 добу лікування	80	39,8±1,7	42	38

Крім того, у всіх групах, яким виконувались методики гастро-рН-моніторингу, визначались антропометричні показники, зокрема зріст та маса тіла пацієнтів (табл. 2.6).

Таблиця 2.6

Характеристика антропометричних показників в групах хворих на КЗГЕЗ, яким виконувалась внутрішньошлункова рН-метрія

№ п/п	Групи хворих	n	Зріст (см)	Вага (кг)
1	Добовий гастро-рН-моніторинг на 5-7 добу прийому АГБТ із успішною ерадикацією Н.р.	15	170,7±2,2	69,9±3,3
2	Експрес гастро-рН-моніторинг на 5-7 добу прийому АГБТ із успішною ерадикацією Н.р.	39	171,2±1,5	70,5±2,2
3	Експрес гастро-рН-моніторинг на 5-7 добу прийому АГБТ із невдалою ерадикацією Н.р.	10	169,6±2,1	68,8±2,6

Продовження таблиці 2.6				
4	Експрес гастро-рН-моніторинг до прийому АГБТ та достатнім блокуванням НСІ на 5-7 добу лікування	77	169,1±1,1	71,7±1,6
	Експрес гастро-рН-моніторинг до прийому АГБТ та недостатнім блокуванням НСІ на 5-7 добу лікування	80	171±1,0	69,7±1,4

2.2. Методи дослідження

Для вирішення поставлених завдань нами проведений аналіз результатів наступних методів дослідження (рис. 2.3).

2.2.1. Діагностика інфікування та контроль ерадикації *Helicobacter pylori*.

З цією метою нами використовувався дихальний тест з ¹³C-міченою сечовиною (IRIS, Wagner, Німеччина), який вважається найбільш точним щодо діагностики Н.р. і має переваги відносно комфорту при проведенні обстеження [43, 49, 53, 124].

Перед проведенням тестів для визначення інфікованості Н.р. у хворих було детально зібрано фармакологічний анамнез з обов'язковим аналізом факту прийому фармакопрепаратів (антибактеріальні, кислотоблокуючі, препарати вісмуту), які могли б спричинити хибні результати дослідження.

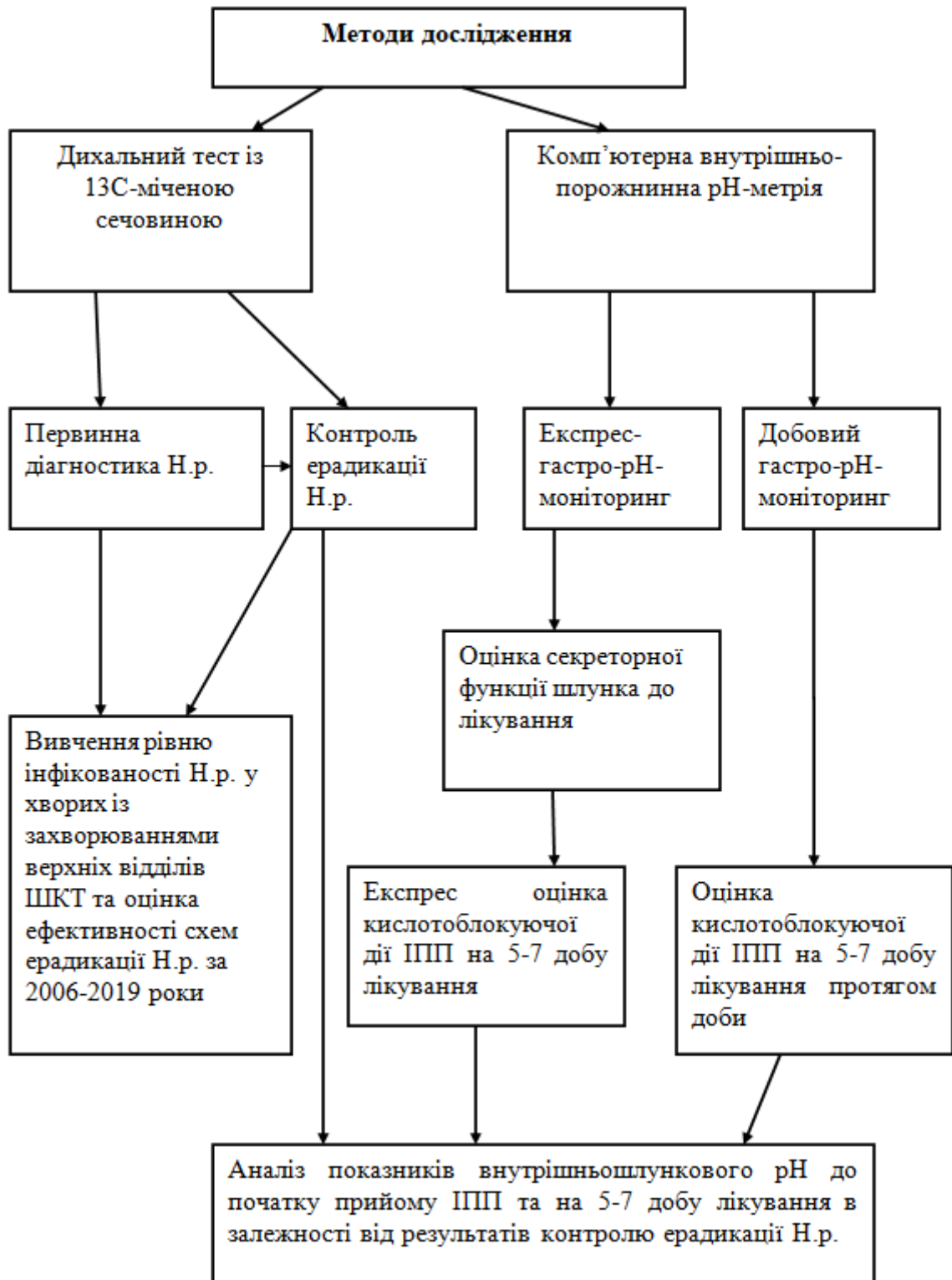


Рис. 2.3 Методи дослідження, використані в дисертації.

Методика проведення дихального тесту з ^{13}C -міченою сечовиною.

В основі принципу роботи тесту покладена здатність уреаз *H.p.* до розкладення ^{13}C -міченої сечовини в шлунку, в результаті чого утворюється аміак та вуглекислий газ, в якому вуглець є ізотопом ^{13}C . Вуглекислий газ добре всмоктується слизовою оболонкою шлунка, а надалі виділяється з повітрям, що видихається. Приріст концентрації $^{13}\text{CO}_2$, що утворився в пробі повітря після прийому ^{13}C -міченої сечовини, визначається за допомогою інфрачервоного аналізатора IRIS (фірма Wagner, Німеччина) [32, 166].

Вранці натщесерце пацієнт приходив в клініко-діагностичну гастроентерологічну лабораторію Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Спершу пацієнт видихав повітря у перший мішок об'ємом 500 мл з поміткою «0», після цього випивав 250 мл кислого 100% яблучного або апельсинового соку, в якому було розчинено 75 мг ^{13}C -міченої сечовини. Через 30 хв. після вживання соку з розчиненим у ньому реактивом пацієнт надував другий мішок з поміткою «30». Впродовж дослідження хворим було заборонено палити та вживати їжу.

В подальшому у клініко-діагностичній гастроентерологічній лабораторії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова за допомогою інфрачервоного аналізатора фірми Wagner, Німеччина, визначався приріст концентрації ^{13}C у повітрі, що було видихнуто пацієнтом до та після вживання реактиву.

Якщо приріст ^{13}C становив 3,5 та більше, то це свідчило про наявність інфікування *CO* шлунка *H.pylori* та позитивний результат тесту.

Якщо ж приріст ^{13}C становив менше 3,5, то це свідчило про відсутність інфікування *CO* шлунка *H.p.* та негативний результат тесту.

2.2.2. Комп'ютерний внутрішньопорожнинний рН-моніторинг.

Дослідження виконувались в клініко-діагностичній гастроентерологічній лабораторії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Для проведення досліджень нами використовувався Ацидогастрограф АГ-1рН-М та електродна система гастроентерологічна, розроблена медико-інженерним колективом під керівництвом проф. В.М. Чернобрового (рис. 2.4).

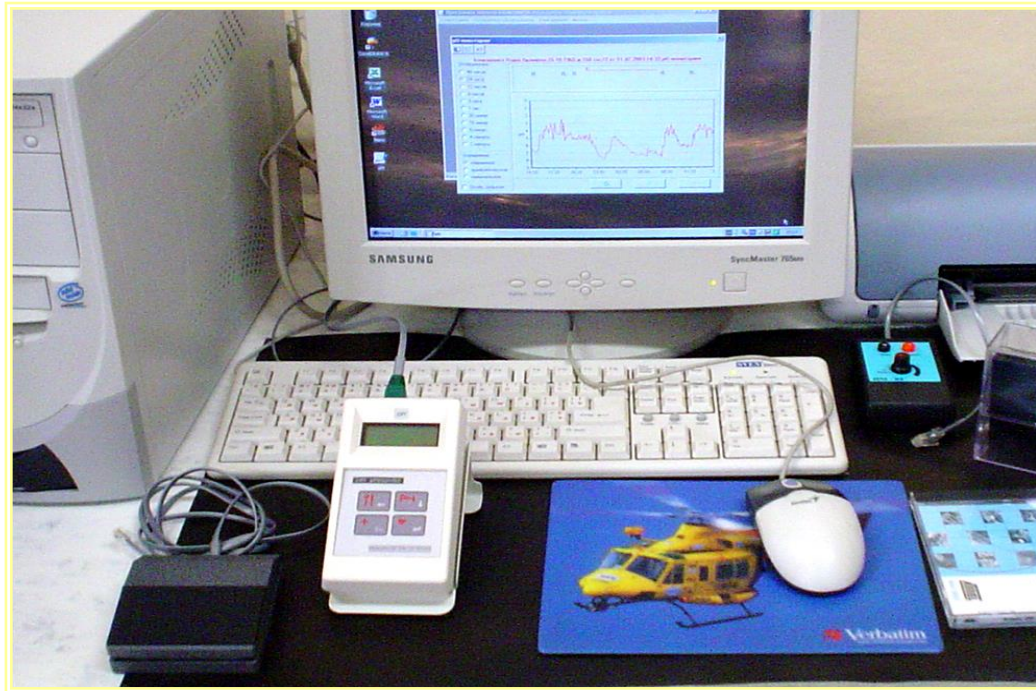


Рис. 2.4 Ацидогастрограф АГ-1рН-М та електродна система гастроентерологічна.

Ацидогастрограф АГ-1рН-М портативний прилад вагою до 400 г. Він оснащений екраном на рідких кристалах з безпосереднім відображенням значень рН, клавіатурою для фіксації стану хворого («сон», «їжа», «прийом ліків», «біль»). Прилад має енергонезалежну пам'ять, в основі якої лежать високонадійні мікроелектронні чіпи. Ацидогастрограф АГ-1рН-М при автоматичній реєстрації значень рН з інтервалом 8с забезпечує моніторинг рН протягом доби.

Аналіз отриманих результатів проводився за допомогою програми обробки на персональному ІВМ-сумісному комп'ютері, що дозволяло в автоматичному режимі отримувати інформацію про проведені дослідження як у графічному, так і в цифровому відображенні.

Програма в автоматичному режимі розподіляла всі заміри рН як за функціональними інтервалами (ФІ рН) згідно критеріїв запропонованих проф. В.М. Чернобровим (табл. 2.7), так і за інтервалами рН (ІрН) (табл. 2.8).

Таблиця 2.7

Розподіл вимірів внутрішньошлункового рН по функціональним інтервалам рН (ФІ рН)

ФІ рН	Значення рН
5 (гіперацидність виражена)	0,86-1,2
4 (гіперацидність помірна)	1,3-1,5
3 (нормоацидність)	1,6-2,2
2 (гіпоацидність помірна)	2,3-3,5
1 (гіпоацидність виражена)	3,6-6,9
0 (анаацидність)	7,0-7,5

Таблиця 2.8

Розподіл вимірів внутрішньошлункового рН по інтервалам рН (ІрН)

ІрН	Значення рН
8	0,86-0,99
7	1,00-1,99
6	2,00-2,99
5	3,00-3,99
4	4,00-4,99
3	5,00-5,99
2	6,00-6,99
1	7,00-7,99
0	8,00-8,50

Під час роботи з багатогодинними та добовими дослідженнями внутрішньопорожнинного рН програма обробки отриманих результатів може надавати в автоматичному режимі всі вищеперераховані показники за будь-який проміжок часу дослідження.

При роботі з графічним зображенням отриманих результатів є можливість масштабування графіка від 1 хвилини до 24 годин з автоматичним вказуванням години часу, що нас цікавить, для більш детального вивчення змін внутрішньопорожнинного рН.

Для безпосередньої реєстрації значень рН ми використовували електродну систему гастроентерологічну. Вона складалась із одноканального рН-мікросонду ПЭ-рН-1 діаметром 2мм з торцевим розташуванням рН-чутливого електроду та хлорсрібного електроду порівняння. Хлорсрібний електрод порівняння фіксувався до шкіри пацієнта в підключичній ділянці за допомогою лейкопластира. З метою забезпечення постійного контакту електроду порівняння зі шкірою хворого нами використовувалась спеціальна паста 1М розчину хлориду калію в целюлозо-гліцериновому гелі.

Перед проведенням кожного дослідження Ацидогастрограф АГ-1рН-М та електродну систему гастроентерологічну градуювали в буферних розчинах зі значенням рН 1,68; 4,01; 6,86. При цьому буферні розчини нагрівались на водяній бані до температури 37⁰ С.

Після завершення досліджень електродна система оброблялась згідно вимог санітарно-протиепідеміологічної служби щодо передстерилізаційної підготовки та стерилізації гнучких ендоскопів 2% та 8% розчинами лізоформіну 3000.

Ацидогастрограф АГ-1рН-М та електродна система гастроентерологічна використовувались для проведення експрес-гастро-рН-моніторингу і добового гастро-рН-моніторингу.

Експрес-гастро-рН-моніторинг

Експрес-гастро-рН-моніторинг проводився пацієнтам із КЗГЕЗ стравоходу, шлунка та ДПК перед початком лікування та на 5-7 добу прийому ІПП у складі АГБТ.

Згідно аналізу літературних даних доведено, що результати експрес-гастро-рН-моніторингу корелюють із результатами добового гастро-рН-моніторингу. Таким чином, провівши аналіз результатів експрес-гастро-рН-моніторингу, можна робити висновки щодо стану секреторної функції шлунка, а також оцінювати ефективність кислотоблокуючої дії антисекреторних препаратів, зокрема ІПП, в схемах АГБТ [46].

Вказана методика була обов'язковою методикою дослідження і виконувалась перед добовим гастро-рН-моніторингом, що надавало можливість проведення порівняльного аналізу між отриманими результатами.

Експрес-гастро-рН-моніторинг виконувався пацієнтам із КЗГЕЗ згідно методики, розробленої проф. В.М. Чернобровим [1, 2, 8] із використанням Ацидогастрографа АГ-1рН-М та електродної системи гастроентерологічної.

Пацієнту під місцевою анестезією 10% розчином лідокаїну вводився через ніс рН-мікрозонд до рівня переходу стравоходу в шлунок, що по глибині, при трансназальному введенні рН-мікрозонду, становило 45 см. Додатковими орієнтирами для визначення розташування переходу стравоходу в шлунок були зріст пацієнта та дані верхньої ендоскопії (відстань від різців до кардії).

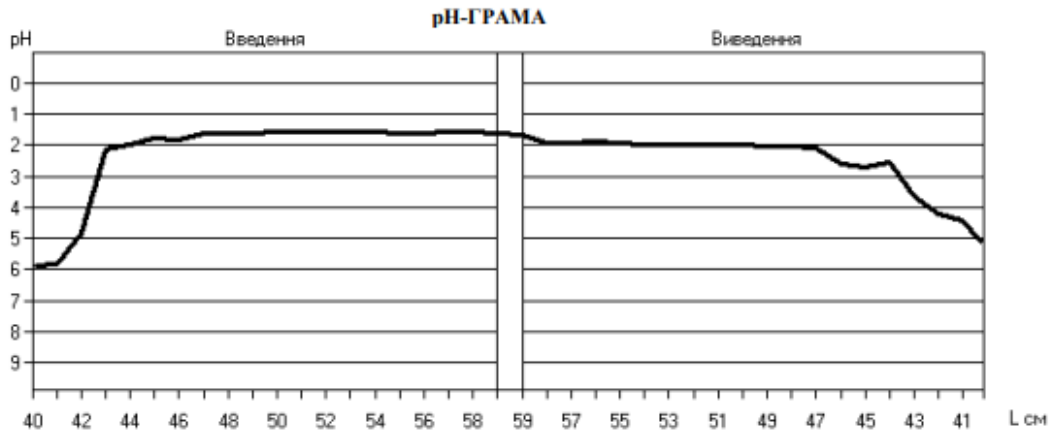
Після реєстрації першого заміру рН на глибині 45 см подальші виміри по протягу каналу шлунка (від кардії до пілоруса) проводились через 1 см. Всього виконувалось 20 замірів внутрішньошлункового рН. Так, перші 5 замірів рН відбувались в кардіальному відділі шлунка, подальші 10 вимірів припадали на тіло шлунка і останніх 5 вимірів проводились в антральному відділі шлунка.

Згідно методики експрес-гастро-рН-моніторингу реєстрація внутрішньошлункового рН по всьому протягу шлунка проводилась як під час введення, так і при виведенні рН-мікрозонду (рис 2.5).

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова
Клініко-діагностична гастроентерологічна лабораторія

ВНУТРІШНЬОШЛУНКОВА ЕКСПРЕС рН-МЕТРІЯ

Дата : 21.11.2007 р. Час : початок - 09:49
 ПІБ : С.Т.Л. N 001355
 Дата народження : 28.04.1954 р. Стать : ж Зріст : 164 см Маса : 53 кг
 Реєстрація (см) - початок : 40 кінець : 59 крок : 1
 Вихідні дані та події : д-р: ГЕРХ неер., Н.р. + (ГДС 15.11.07) , До початку лікування

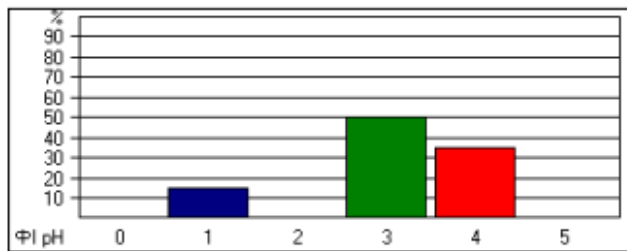


N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
L см	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	-	-	-	-
pH↓	5,88	5,84	4,84	2,16	2,00	1,80	1,84	1,64	1,60	1,60	1,56	1,56	1,56	1,56	1,60	1,64	1,56	1,56	1,64	-	-	-	-	
N	24	23	22	21	20	19	18	17	16	15	14	13	12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
L см	-	-	-	-	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59
pH↑	-	-	-	-	5,08	4,44	4,20	3,64	2,56	2,72	2,60	2,08	2,04	2,04	2,00	2,00	2,00	1,96	1,96	1,92	1,88	1,92	1,92	1,68

АНАЛІЗ рН-ГРАМН

рН	min	max	Δ	V _L	X	σ	m _s	Me	Mo
	1,56	5,88	4,32	0,212	2,25	1,43	0,23	1,62	1,56

ФІ рН	↓	
	n	%
5 (0,86-1,29)	0	0,00
4 (1,30-1,59)	7	35,00
3 (1,60-2,29)	10	50,00
2 (2,30-3,59)	0	0,00
1 (3,60-6,99)	3	15,00
0 (7,00-8,50)	0	0,00



Заключення основне : Гіперацидність помірна селективна

Рис. 2.5 Зразок рН-грами, отриманої при виконанні Експрес-гастро-рН-моніторингу.

Аналіз результатів експрес-гастро-рН-моніторингу проводився шляхом вивчення комплексу показників рН шлунка: мінімальний рН (min рН),

максимальний рН (max рН), середньоарифметичний рН (X рН), мода рН (Mo рН), медіана рН (Me рН). Крім того, вивченню підлягали значення середньоарифметичного рН та стандартної похибки кожного виміру внутрішньошлункового рН при введенні та виведенні рН-мікрозонду, а також кількісні виміри показників внутрішньошлункового рН, розподілених за ФІ рН.

Добовий гастро-рН-моніторинг

Для проведення дослідження використовувався Ацидогастрограф АГ-1рН-М та електродна система гастроентерологічна. Добовий гастро-рН-моніторинг проводився з метою вивчення ефективності кислотоблокуючої дії ІПП у першу добу та 5-7 добу лікування схемами АГБТ.

Добовий калораж обстежуваних складав 3000-3500 Ккал. Пацієнти отримували за добу приблизно 100-120 г білка, 100-120 г жирів, 400-450 г вуглеводів, 8-10 г кухонної солі та близько 1,5 літри рідини. Під час проведення добового гастро-рН-Моніторингу вживання їжі було стандартизованим. Сніданок складав 20% добового калоражу, 2 сніданок – 10%, обід – 40%, вечеря – 30%. Після прийому їжі пацієнтам рекомендувалось сидіти в кріслі приблизно годину. Під час виконання дослідження заборонялось вживання додаткової їжі, алкоголю, мінеральних вод, газованих напоїв. Хворі на момент моніторингу вели щоденники, в яких фіксували час прийому їжі та перелік страв із свого раціону. За допомогою клавіатури на мобільному накопичувачі пацієнт самостійно фіксував час прийому їжі, сон, прийом фармакопрепаратів та епізоди болю або печії.

Добовий гастро-рН-моніторинг для контролю антисекреторної дії ІПП

Згідно аналізу літературних даних щодо антисекреторної дії ІПП відомо, що максимальна кислотоблокуюча дія ІПП приходить на 5-7 добу прийому препарату [11, 48]. Тому, для проведення контрольного добового гастро-рН-моніторингу з метою оцінки критеріїв оптимального внутрішньошлункового рН для успішної ерадикації Н.р., нами обрано 5-7 добу від початку прийому АГБТ.

На 5-7 добу від початку лікування гастро-рН-моніторинг розпочинали у ранкові години. Пацієнт прибував у клініко-діагностичну гастроентерологічну лабораторію натще (останній прийом їжі відбувався напередодні ввечері перед обстеженням). Хворому виконувався експрес-гастро-рН-моніторинг згідно методики, розробленої проф. В.М. Чернобровим.

Надалі, після завершення експрес-гастро-рН-моніторингу, в залежності від зросту пацієнта рН-мікрозонд вводився на глибину 54-61 см, яка відповідала показнику мінімального внутрішньошлункового рН під час проходження експрес-гастро-рН-моніторингу. Іоночутливий електрод розташовувався в нижній третині тіла шлунка. При цьому враховувалось збільшення відстані при трансназальному шляху введення на 5 см. Локалізація мікрозонда в нижній третині тіла шлунка відповідала чисельним рекомендаціям дослідників [20, 67], що працюють в галузі гастро-рН-моніторингу.

Після початку добового гастро-рН-моніторингу впродовж 60 хвилин проводився запис показників внутрішньошлункового рН до моменту прийому фармакопрепаратів. Після чого пацієнт приймав ІПП та антибактеріальні препарати, а через 30 хвилин снідав. Прийом ІПП та антибактеріальних препаратів призначались на 10:30 та на 18:30 (рис 2.6).

**ЕЗОФАГОГАСТРОДУОДЕНАЛЬНИЙ ВНУТРІШНЬОПОРОЖНИННИЙ
рН-МОНІТОРИНГ**

Дата : 12.05.2011 р. Час : початок - 10:41

ПІБ : Д. А. В.

№ 001719

Дата народження : 03.04.1959 р.

Стать : ч

Зріст : 178 см

Маса : 96 кг.

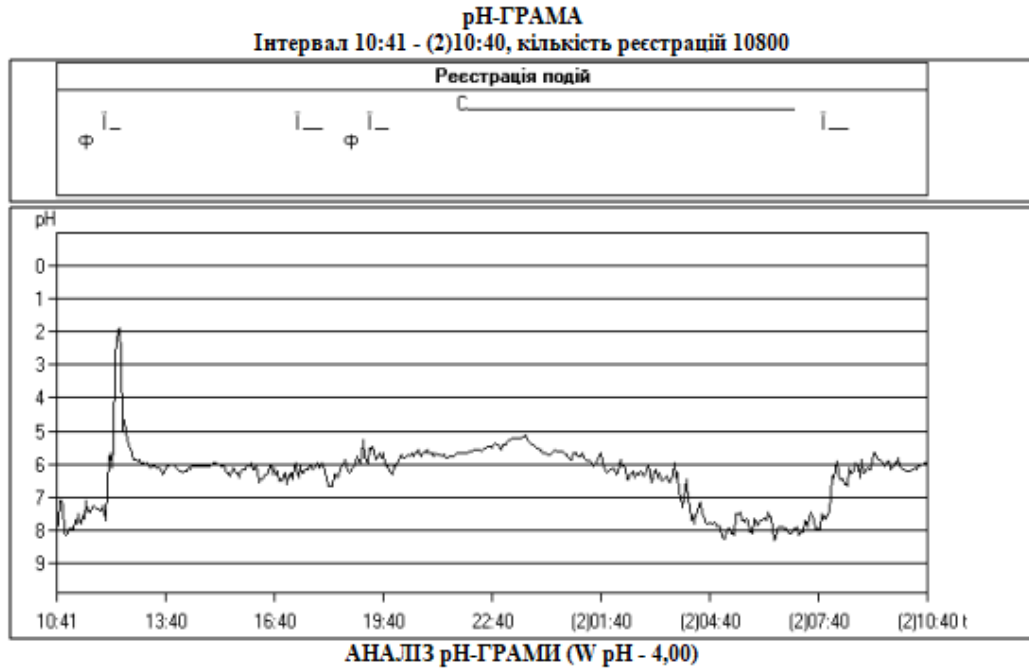
Локус : corpus ventriculi

Реєстрація - глибина : 55 см

період : 8 сек.

кількість : 10818 тривалість : 24 г. 02 хв. 24 сек.

Вихідні дані та події : д-з: НПЗП-гастропатія виразка ДПК, Нр+ (ФГДС 5.05.11). Нольпаза 0,04 x 2 рази в день - 5 доба лікування.



рН	min	max	Δ	V _t	nW↑	nIW↑	X	σ	m _z	Me	Mo
	1,72	8,40	6,68	0,001	2	1	6,33	1,90	0,02	6,12	6,16

I рН	n	%
8 (0,86-0,99)	0	0,00
7 (1,00-1,99)	19	0,18
6 (2,00-2,99)	60	0,56
5 (3,00-3,99)	8	0,07
4 (4,00-4,99)	47	0,44
3 (5,00-5,99)	3884	35,96
2 (6,00-6,99)	4351	40,29
1 (7,00-7,99)	1924	17,81
0 (8,00-8,50)	507	4,69

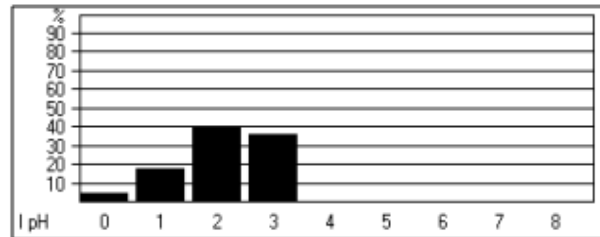


Рис. 2.6 Добовий гастро-рН-моніторинг хворого Д.А.В. на 5 добу прийому пантопрозолу в дозі 0,04г x 2 рази на добу та АГБТ.

Аналіз результатів добового-гастро-рН-моніторингу був проведений нами за наступними параметрами [65, 143]:

- 1) тривалість часу із внутрішньошлунковим рН $\geq 3,0$ од.;
- 2) тривалість часу із внутрішньо шлунковим рН $\geq 4,0$ од.;

3) тривалість часу із внутрішньошлунковим рН $\geq 5,0$ од.;

4) тривалість часу із внутрішньошлунковим рН $\geq 6,0$ од.

Крім того вивчався комплекс показників внутрішньошлункового рН за добу в цілому та окремо за нічний період часу: мінімальний рН (min рН), максимальний рН (max рН), середньоарифметичний рН (\bar{X} рН), мода рН (M_o рН) і медіана рН (M_e рН).

Оцінка результатів добового внутрішньошлункового рН-моніторингу здійснювалась в наступні часові періоди: 1. «Доба» – загальний час дослідження. 2. «День» – період часу з 07:00 до 22:00. 3. «Ніч» – період доби з 22:00 до 07:00.

Розподіл доби на день (07:00 до 22:00) і ніч (22:00 до 07:00) був обумовлений тим, що у частини хворих, які лікувались ІПП, на 5-7 добу лікування під час проведення добового гастро-рН-моніторингу спостерігалось спонтанне нічне зменшення значень показників внутрішньошлункового рН.

Такий розподіл не суперечить методиці оцінки результатів іншими дослідниками, що проводили добові внутрішньошлункові рН-моніторинги [18, 134].

2.3. Загальна схема протоколу (обстеження та лікування хворих).

Для вирішення поставлених задач нами були виділені наступні етапи дослідження:

1 етап дослідження.

Аналізувались результати ^{13}C -уреазних дихальних тестів, що були виконані з метою первинної діагностики інфікування Н.р. та контролю успішності ерадикаційної терапії Н.р. (за термін 2006-2019 роки).

Вивчались особливості первинної інфікованості Н.р. хворих із патологією верхніх відділів ШКТ по календарним рокам та особливості первинної інфікованості Н.р. в залежності від віку та статі обстежених пацієнтів.

Проаналізовано результати дихальних тестів із ^{13}C -міченою сечовиною, які використовувались в якості контролю успішності антигелікобактерної

фармакотерапії по календарним рокам. Вивчена успішність АГБТ в залежності від статі пацієнтів та використаних схем ерадикації Н.р.

2 етап дослідження.

Вивчено показники добового внутрішньошлункового рН під час прийому ІПП на 5-7 добу призначення АГБТ. Встановлені критерії ефективної ацидоінгібіції за показниками добового внутрішньошлункового рН для проведення успішної ерадикації Н.р.

Вивчено показники експрес-гастро-рН-моніторингу під час прийому ІПП на 5-7 добу призначення АГБТ. Встановлені критерії ефективної ацидоінгібіції за показниками експрес-гастро-рН-моніторингу для проведення успішної ерадикації Н.р.

Вивчено динаміку показників експрес-гастро-рН-моніторингу до початку та під час прийому ІПП в залежності від результатів контрольних дихальних тестів із ^{13}C -міченою сечовиною. Визначені критерії базальної секреції хлористоводневої кислоти за якими можливо прогнозувати ефективність кислотоблокуючої дії ІПП під час проведення АГБТ.

2.4. Методи статистичного аналізу

При статистичній обробці отриманих результатів нами використані загальноприйняті формули: середньоарифметична та стандартна похибка середньоарифметичної. За t-критерієм Ст'юдента з використанням спеціальних таблиць розраховувалась статистична вірогідність різниці між двома вибірками середньої арифметичної та її стандартної похибки [14].

Кореляційний зв'язок між результатами експрес-гастро-рН-моніторингу та добового гастро-рН-моніторингу вивчався за допомогою непараметричного методу Спірмена із визначенням коефіцієнту кореляції рангів Спірмена (ρ). Крім того, з метою визначення емпіричних та теоретичних даних впливу показників внутрішньошлункового рН на можливість кислотоблокуючу дію ІПП та успішність ерадикації Н.р., був проведений аналіз із вивченням χ^2 .

Вибір оптимального порогового значення внутрішньошлункового рН для проведення успішної АГБТ у хворих на КЗГЕЗ та інфікованих Н.р. проводився шляхом аналізу ROC-кривих (Receiver Operator Characteristic) за показниками експрес-гастро-рН-моніторингу на 5-7 добу прийому ІПП.

Для встановлення прогностичних значень показників внутрішньошлункового рН щодо успішного проведення АГБТ та вибору оптимальної дози ІПП, за допомогою ROC-аналізу проводили визначення чутливості та специфічності рівнів базального внутрішньошлункового рН перед початком лікування у хворих на КЗГЕЗ, інфікованих Н.р. та визначали якість моделі відносно можливості прогностичного використання показників внутрішньошлункового рН отриманих під час проведення експрес-гастро-рН-моніторингу.

Обробка отриманих результатів проводилась на комп'ютері з ліцензованим програмним забезпеченням Windows 10 Pro (ідентифікатор пристрою 68DF4479-419C-448A-AE5C-8E02B19510A3; код продукту 00330-50007-01876-AA0EM), Microsoft office 2007 Word, Exel (код продукту 89388-714-8535007-65623) та комп'ютерної програми MedCalc®Software bvba.

РОЗДІЛ 3

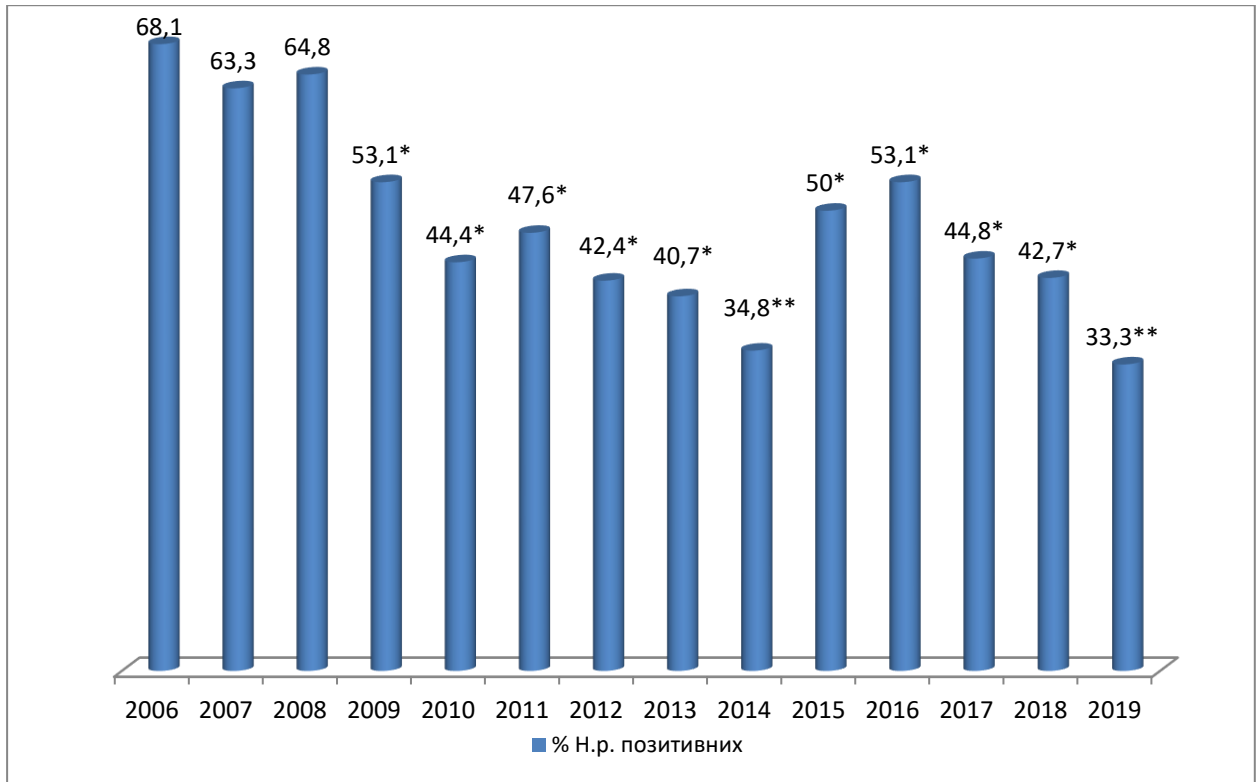
ПОШИРЕНІСТЬ *HELICOBACTER PYLORI* У ПАЦІЄНТІВ ІЗ КЗГЕЗ ВЕРХНІХ ВІДДІЛІВ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ ТА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ СХЕМ АНТИГЕЛІКОБАКТЕРНОЇ ТЕРАПІЇ У МЕШКАНЦІВ ЦЕНТРАЛЬНИХ ОБЛАСТЕЙ УКРАЇНИ

3.1. Поширеність *Helicobacter pylori* у центральних областях України та ефективність схем ерадикації за даними 13С-уреазного дихального тестів (2006-2019 р.р.).

Для аналізу розповсюдженості інфікованості Н.р. серед пацієнтів із КЗГЕЗ нами був сформований і проаналізований масив із 1189 результатів первинних 13С-уреазних дихальних тестів, які були виконані у 2006-2019 роках.

Проаналізувавши результати виконаних для первинної діагностики інфікування Н.р. у хворих із КЗГЕЗ дихальних тестів, ми встановили, що у 2006, 2007 та 2008 роках рівень інфікованості Н.р. не відрізнявся між собою ($p > 0,05$) і становив 68,1%, 63,3% та 64,8% відповідно (рис. 3.1).

Починаючи з 2009 року у хворих із КЗГЕЗ, що не отримували попередньо АГБТ, рівень інфікування Н.р. достовірно зменшився. Зокрема, у 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2015, 2016, 2017 та 2018 роках рівень інфікованості Н.р. серед пацієнтів із КЗГЕЗ становив 53,1%, 44,4%, 47,6%, 42,4%, 40,7%, 50%, 53,1%, 44,8%, 42,7% проти 68,1%, 63,3%, 64,8% відповідно, відмінність від 2006, 2007 та 2008 $p < 0,05$. Ще більш вираженим ($p < 0,01$) було зниження інфікованості Н.р. серед хворих із КЗГЕЗ у 2014 та 2019 роках порівняно із 2006, 2007 та 2008 роком, які становили 38,4% та 33,3% проти 68,1%, 63,3% та 64,8% відповідно.



Примітка: * - $p < 0,05$ при порівнянні із 2006, 2007 та 2008 роками;

** - $p < 0,01$ при порівнянні із 2006, 2007 та 2008 роками.

Рисунок 3.1 Рівень інфікованості Н.р. хворих із КЗГЕЗ (результати аналізу 13С-уреазних дихальних тестів, які були виконані для первинної діагностики інфікування Н.р. протягом 2006-2019 років).

Проаналізувавши 13С-уреазні дихальні тести, що виконувались у 2006-2019 роках з метою первинної діагностики інфікування Н.р. у хворих із КЗГЕЗ, ми не виявили гендерних відмінностей ($p > 0,05$) щодо інфікування Н.р. (рис. 3.2).

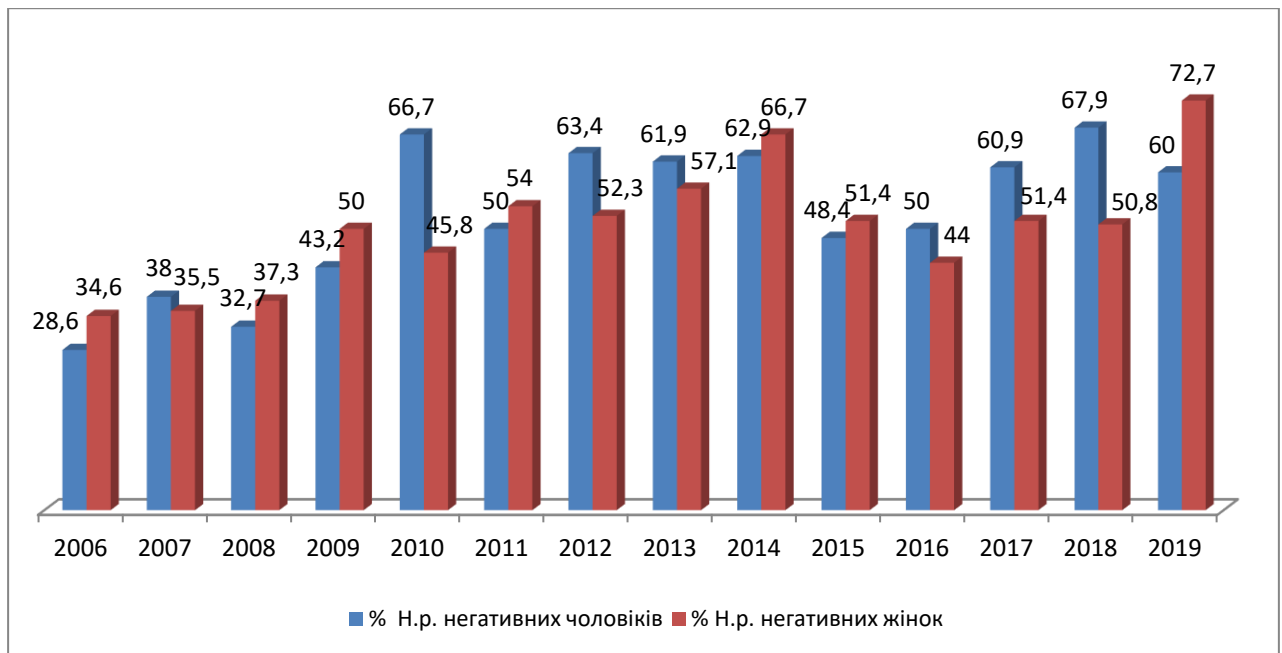


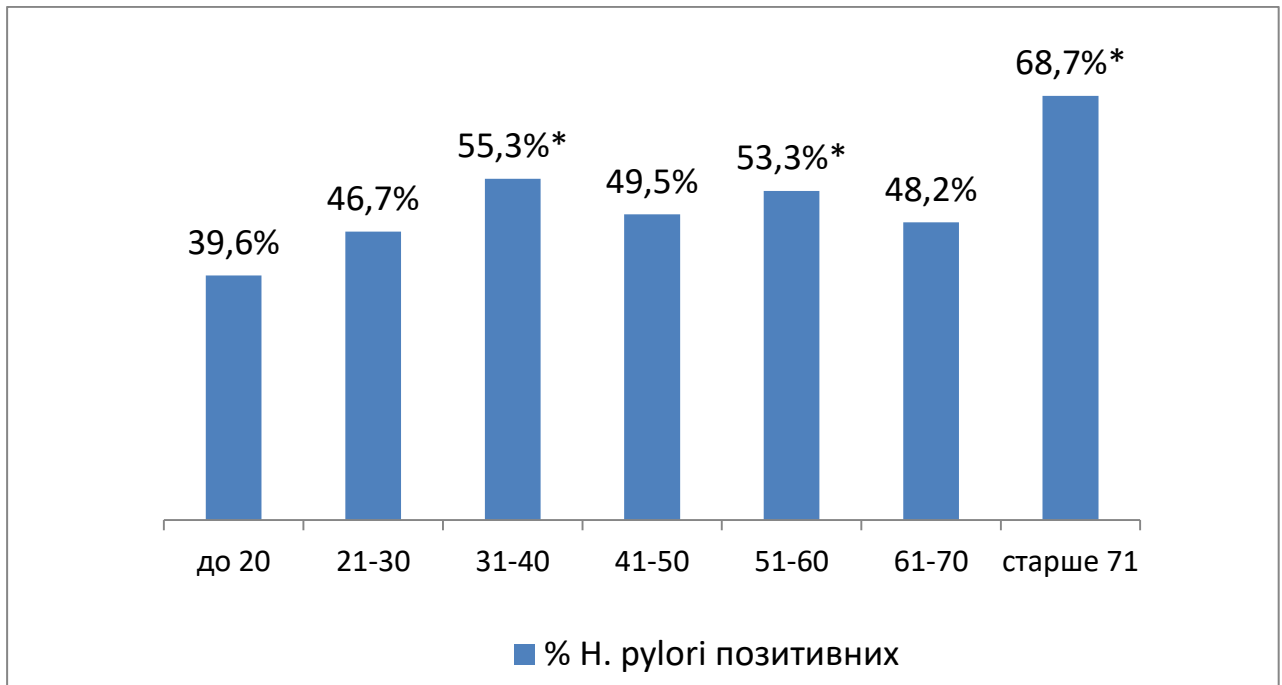
Рисунок 3.2 Стан первинної інфікованості *H. pylori* серед чоловіків і жінок із КЗГЕЗ (результати аналізу 13С-уреазних дихальних тестів протягом 2006-2019 років).

Так, серед жінок із КЗГЕЗ відсоток Н.р. негативних у 2006 році становив 34,6%; 2007 – 35,5%; 2008 – 37,3%; 2009 – 50%; 2010 – 45,8%; 2011 – 54%; 2012 – 52,3%; 2013 – 57,1%; 2014 – 66,7%; 2015 – 51,4%; 2016 – 44%; 2017 – 51,4%; 2018 – 50,8%; 2019 – 72,7% (рис. 3.2). Серед чоловіків із КЗГЕЗ відсоток Н.р. негативних у 2006 році становив 28,6%; 2007 – 38%; 2008 – 32,7%; 2009 – 43,2%; 2010 – 66,7%; 2011 – 50%; 2012 – 63,4%; 2013 – 61,9%; 2014 – 62,9%; 2015 – 48,4%; 2016 – 50%; 2017 – 60,9%; 2018 – 67,9%; 2019 – 60% (рис. 3.2).

В цілому, серед 1189 обстежених хворих з метою первинної діагностики інфікованості *H.р.* у 590 (49,6%) результат був негативним, тоді як у 599 (50,4%) цей мікроорганізм був виявлений.

При вивченні рівня інфікованості *H.р.* в залежності від віку пацієнтів нами було встановлено, що найменша інфікованість *H.р.* визначалась у віковій групі до 20 років – 39,6%, тоді як в більш старших вікових групах спостерігалось збільшення відсотку інфікованих *H.р.* (рис. 3.3): 21-30 років – 46,9%; 31-40 років –

55,3%; 41-50 років – 49,5%; 51-60 років – 53,3%; 61-70 років – 48,2%. Найвищий рівень інфікованості *H.p.* спостерігався у віковій групі старше 71 року і становив 68,7%.



Примітка: * - $p < 0,05$ при порівнянні із віковими групами 31-40, 51-60 та 71 і старше.

Рисунок 3.3 Рівень інфікованості *H.p.* у хворих із КЗГЕЗ в залежності від віку (результати аналізу 13С-уреазних дихальних тестів, які були виконані для первинної діагностики інфікування *H.p.* протягом 2006-2019 років).

Слід відзначити, що відсоток інфікованих *H.p.* в групі до 20 років був достовірно меншим ($p < 0,01$) при порівнянні із групами 31-40 років, 51-60 років та 71 і старше, що становило 39,6% проти 55,3%, 53,3% та 68,7% відповідно, тоді як із групами 21-30 років (46,7%), 41-50 років (49,5%) та 61-70 років (48,2%) відмінностей встановлено не було ($p > 0,05$).

Нами не було виявлено достовірних відмінностей ($p > 0,05$) між чоловіками і жінками щодо інфікованості *H.p.* в межах вікових груп у хворих із КЗГЕЗ, яким проводився дихальний тест із 13С-міченою сечовиною з метою первинної діагностики інфікування *H.p.* (табл. 3.1).

Розповсюдженість інфікованості Н.р. серед чоловіків і жінок в різних вікових групах

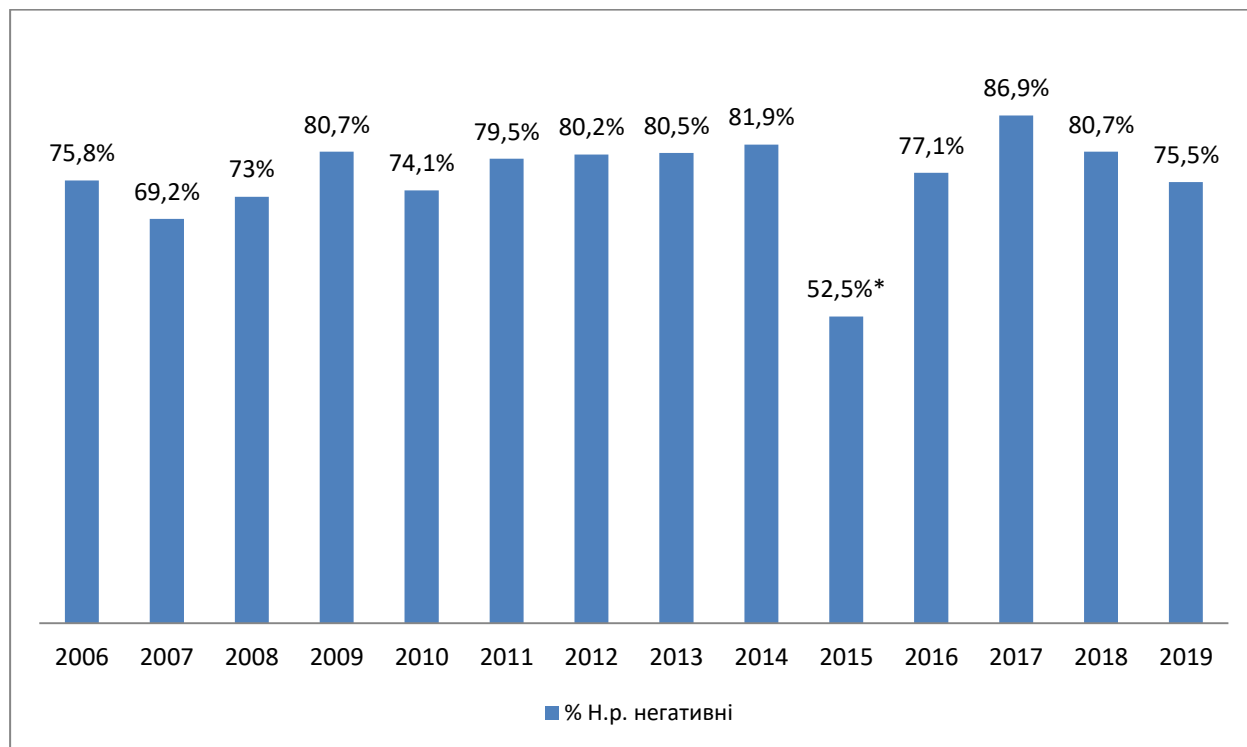
Вікові групи					p
	Жінки абс. (%)		Чоловіки абс. (%)		
	Н.р. позитивні	Н.р. негативні	Н.р. позитивні	Н.р. негативні	
1 (до 20 р.)	19 (33,9%)	37 (66,1%)	19 (47,5%)	21 (52,5%)	>0,05
2 (21-30 р.)	66 (46,5%)	76 (53,5%)	64 (47,4%)	71 (52,6%)	>0,05
3 (31-40 р.)	71 (55,5%)	57 (44,5%)	75(55,1%)	61 (44,9%)	>0,05
4 (41-50 р.)	62 (52,1%)	57 (47,5%)	49 (46,7%)	56 (53,3%)	>0,05
5 (51-60 р.)	66 (54,5%)	55 (45,5%)	32 (52,6%)	30 (48,4%)	>0,05
6 (61-70 р.)	34 (55,7%)	27 (44,3%)	20 (39,2%)	31 (60,8%)	>0,05
7 (старше 71 р.)	12 (70,6%)	5 (29,4%)	10 (62,5%)	6 (37,5%)	>0,05

3.2. Порівняння ефективності схем ерадикації за період 2006-2019 роки.

Аналізуючи результати дихальних тестів із 13С-міченою сечовиною, які використовувались для контролю ефективності ерадикаційної терапії Н.р. протягом 2006-2019 років, ми встановили, що середній відсоток успішної ерадикації Н.р. за весь період спостереження становив 76,4%.

Впродовж усього періоду спостереження, за виключенням 2015 року, відсоток успішної ерадикації Н.р. був більше 70% і вірогідно не відрізнявся ($p > 0,05$) між роками (рис. 3.4).

В той же час, у 2015 році відсоток успішної ерадикації Н.р. склав 52,5%, що було достовірно ($p < 0,01$) меншим порівняно із іншими роками спостереження (рис. 3.4).

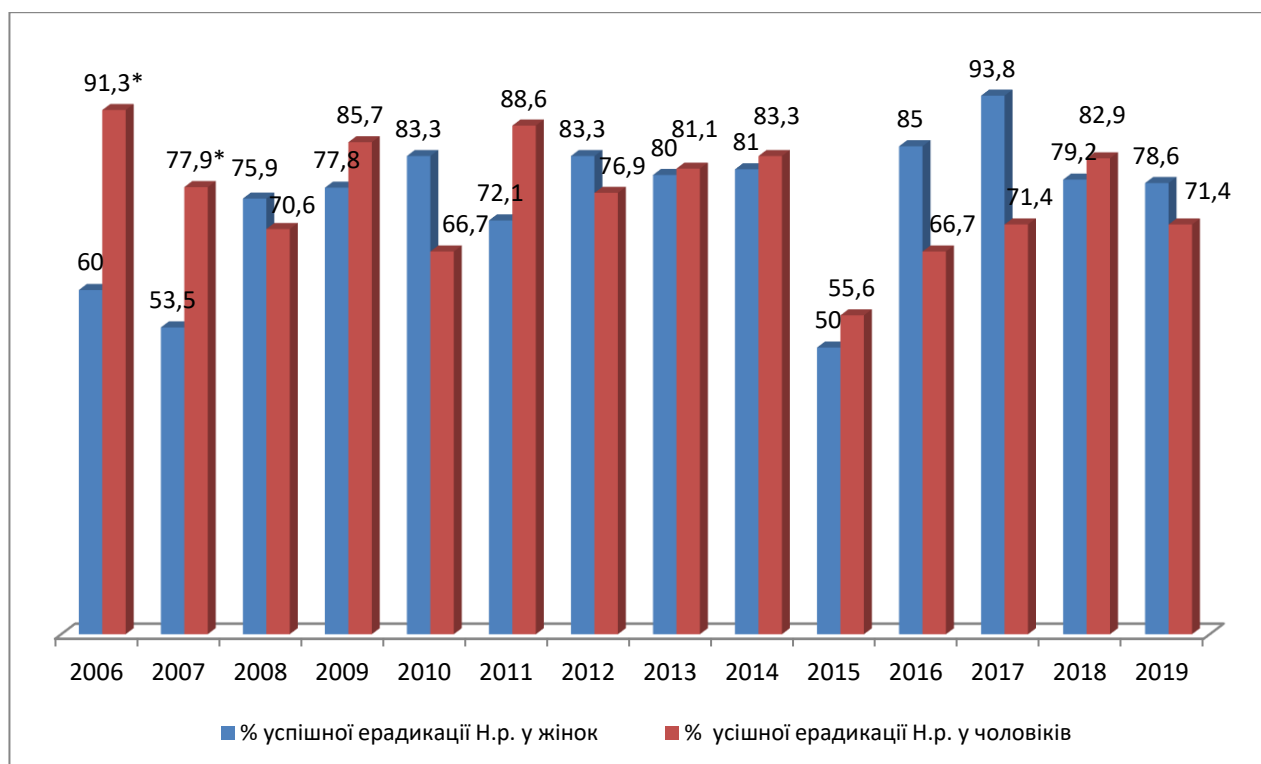


Примітка: * - $p < 0,01$ – по відношенню до 2015 року.

Рисунок 3.4 Динаміка успішної ерадикації Н.р. з 2006 по 2019 роки.

При порівнянні ефективності ерадикаційної фармакотерапії в залежності від статі хворих, нами встановлено, що у 2006 та 2007 роках успішність антигелікобактерної фармакотерапії у жінок була вірогідно менша ($p < 0,01$) порівняно із чоловіками і становила 60% і 53,5% проти 91,3% та 77,9% відповідно (рис. 3.5).

В інші роки спостереження вірогідних відмінностей між чоловіками та жінками щодо ефективності ерадикації Н.р. встановлено не було ($p > 0,05$). Зокрема, якщо у жінок успішність антигелікобактерної фармакотерапії за 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018 та 2019 рік становила 75,9%, 77,8%, 83,3%, 72,1%, 88,3%, 80%, 81,0%, 50%, 85%, 93,8%, 79,2%, 78,6%, то у чоловіків у відповідні роки вона склала 70,6%, 85,7%, 66,7%, 88,6%, 76,9%, 81,1%, 83,3%, 55,6%, 66,7%, 71,4%, 82,9%, 71,4%.



Примітка: * - $p < 0,01$ при порівнянні успішності ерадикації Н.р. у чоловіків та жінок

Рисунок 3.5 Динаміка успішності ерадикації Н.р. з 2006 по 2019 роки в залежності від статі хворих.

Проаналізувавши результати 13С-уреазних дихальних тестів, проведених для контролю ерадикації Н.р., виконаної з використанням коректних схем відповідно до Маастрихтських консенсусів II, III, IV, ми встановили, що серед 636 тестів успішна антигелікобактерна фармакотерапія підтверджена в 517 (81,3%) випадках. У той же час, успішна ерадикація Н.р. за результатами 270 випадків застосування некоректних схем, які не відповідали вимогам Маастрихтських консенсусів, була підтверджена лише в 177 (65,6%) випадках.

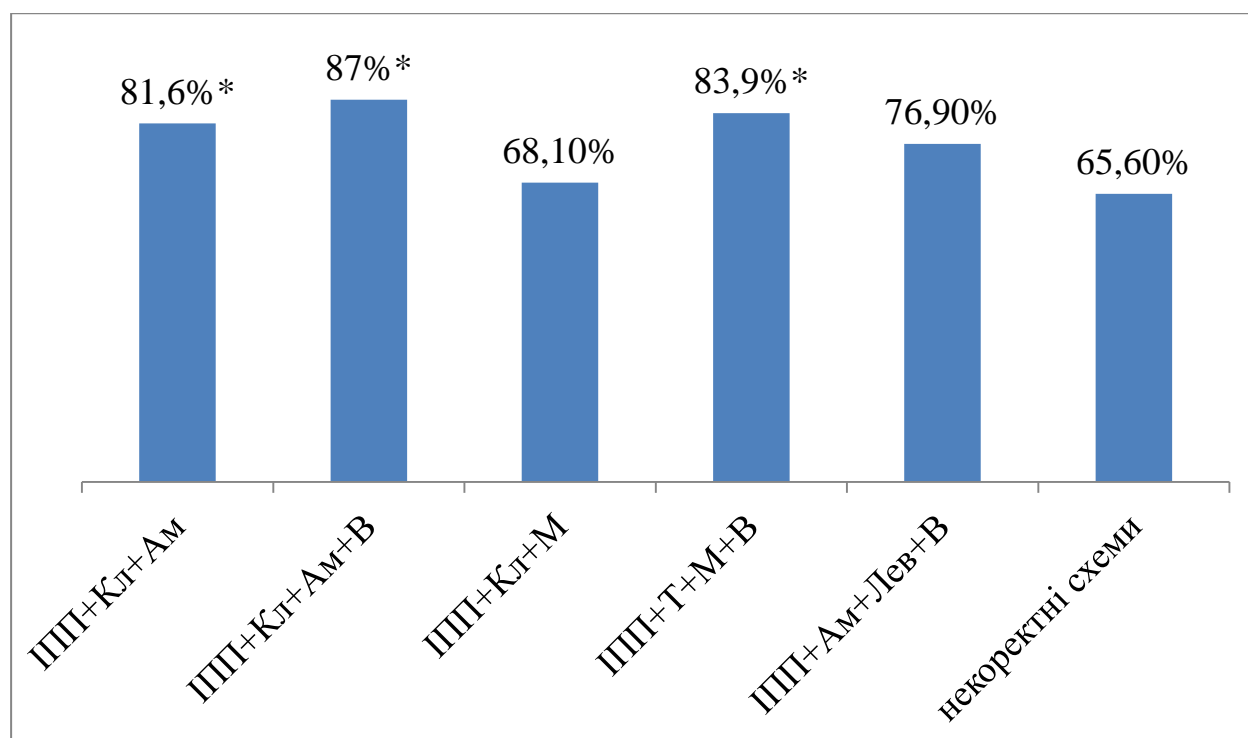
Таким чином, кількість успішних випадків ерадикації Н.р. була достовірно більша ($p < 0,01$) в групі пацієнтів, яким призначались схеми антигелікобактерної фармакотерапії у відповідності до Маастрихтських рекомендацій.

Враховуючи той факт, що у Маастрихтських консенсусах II, III, IV переглядів пропонуються декілька схем антигелікобактерної фармакотерапії, нами проведений порівняльний аналіз успішності основних схем ерадикації Н. pylori, запропонованих в цих консенсусах. Нами встановлено (рис. 3.6), що

успішна ерадикація Н.р. при застосуванні схеми ІПП+Кл+Ам становила 81,6%, ІПП+Кл+Ам+В – 87%, ІПП+Кл+М – 68,1%, ІПП+Т+М+В – 83,9% та ІПП+Ам+Лев+В – 76,9%.

Порівнявши результати ерадикації Н.р. в групах, які досліджувались (рис. 3.6), ми встановили, що відсоток успішної ерадикації Н.р. був достовірно меншим ($p < 0,01$) в групі ІПП+Кл+М (68,1%) та в групі, де застосовувались некоректні схеми ерадикації Н.р. (65,6%), порівняно із групами ІПП+Кл+Ам (81,6%), ІПП+Кл+Ам+В (87%) та ІПП+Т+М+В (83,9%).

Однак треба відзначити, що не було встановлено відмінностей ($p > 0,05$) між групою ІПП+Кл+М (68,1%) і групою ІПП+Ам+Лев+В (76,9%) та групою з використанням некоректних схем (65,6%).



Примітка: * - $p < 0,01$ – при порівнянні із групами некоректних схем та ІПП+Кл+М

Рис. 3.6 Рівень успішної ерадикації Н.р. в залежності від використаних схем антигелікобактерної фармакотерапії з 2006 по 2019 роки.

Враховуючи те, що серед всіх 906 хворих, яким проводився контроль ерадикації Н.р., 270 (32,1%) – це пацієнти із некоректними схемами, ми вивчили як розподілялись пацієнти із некоректними схемами по рокам спостереження.

Крім того, нами проаналізовано, які схеми Маастрихтських консенсусів призначались лікарями центральних областей України по рокам спостереження (рис. 3.7).

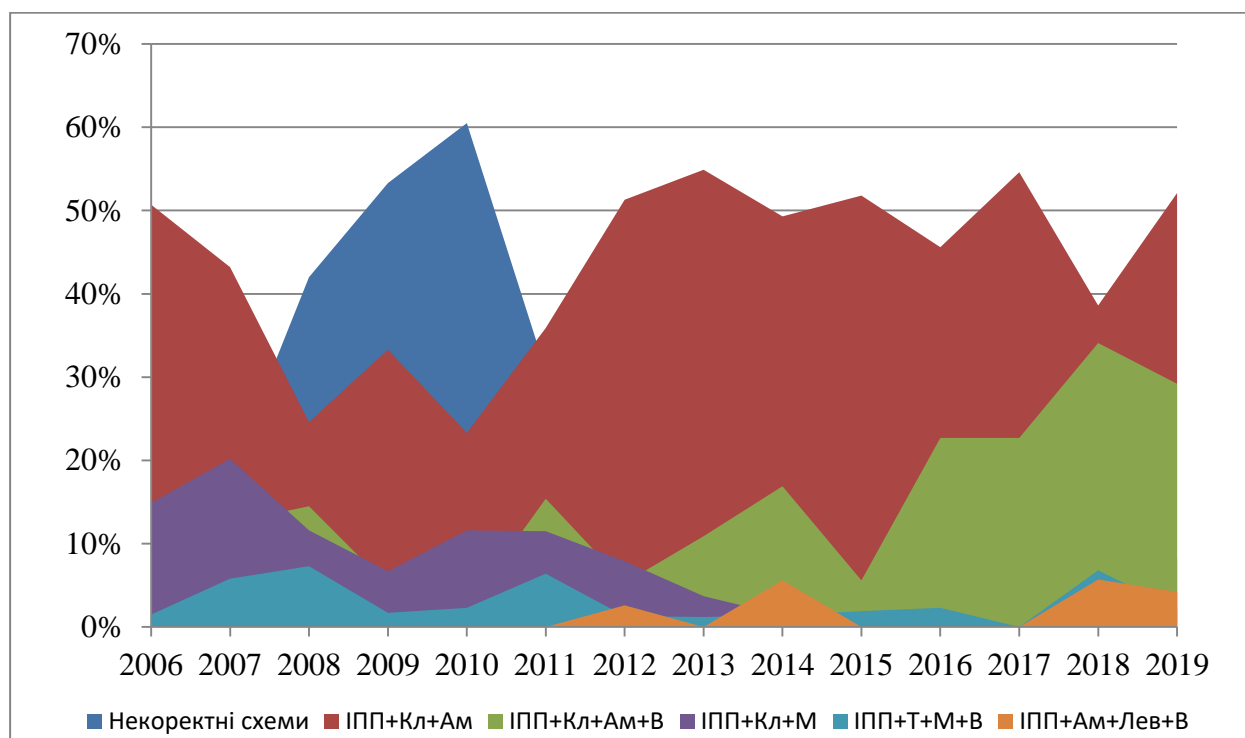
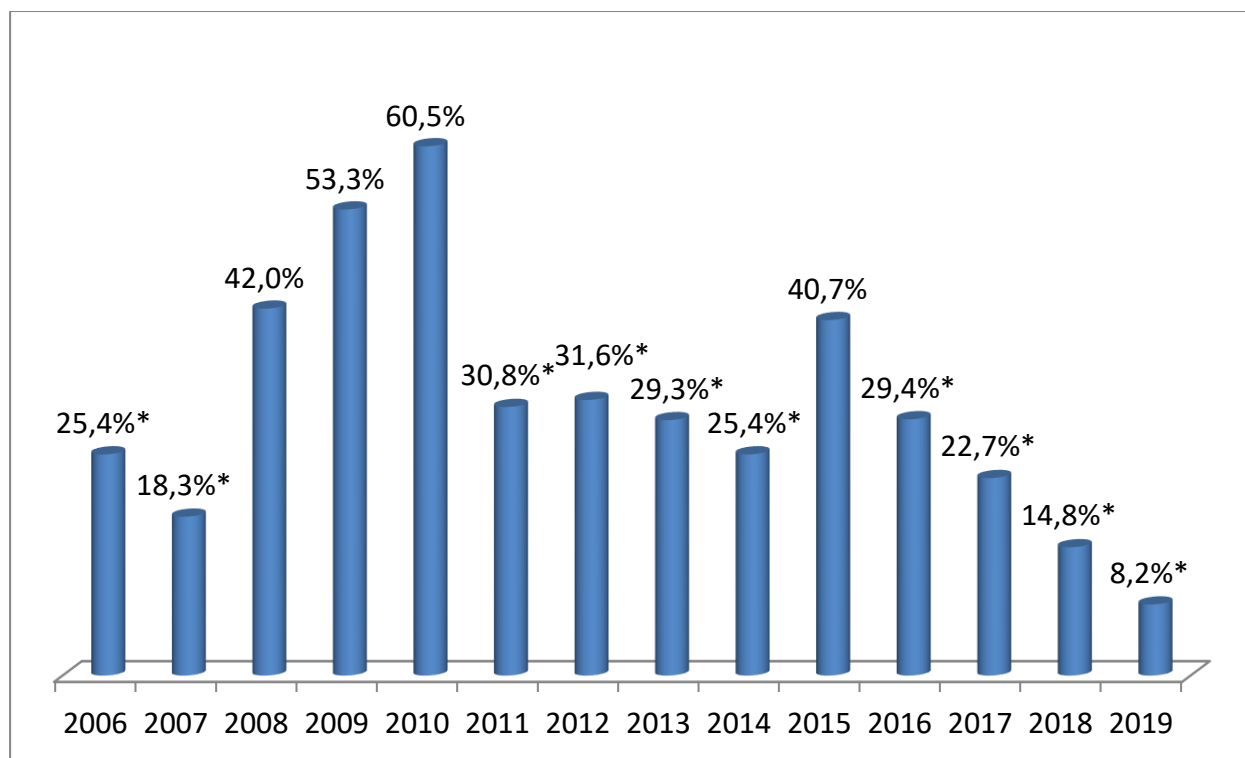


Рисунок 3.7 Частота використання лікарями досліджуваних схем ерадикації Н.р. у 2006 – 2019 роках.

Згідно отриманих результатів, у 2008, 2009, 2010 та 2015 роках спостерігалось достовірне ($p < 0,01$) збільшення кількості призначень некоректних схем ерадикації Н.р., які становили 42%, 53,3%, 60,5% та 40,7% від всіх досліджень з контролю АГБТ відповідно (рис. 3.8).

У той же час слід зазначити, що у 2006 частота призначень некоректних схем становила 25,4%, 2007 – 18,3%, 2011 – 30,8%, 2012 – 31,6%, 2013 – 29,4%, 2014 – 25,4%, а починаючи з 2016 року спостерігалось стале зниження частоти використання некоректних схем АГБТ (рис. 3.8). Зокрема, некоректні схеми

призначались в 2016 – 29,4%, 2017 – 22,7%, 2018 – 14,8% і в 2019 – 8,2% від всіх досліджень контролю ерадикації Н.р.



* - $p < 0,01$ – при порівнянні із 2008, 2009, 2010 та 2015 роками.

Рис. 3.8 Частота використання некоректних схем ерадикації Н.р. лікарями з 2006 по 2019 роки.

Ми вивчали динаміку використання коректних схем ерадикації Н.р., які відповідали вимогам рекомендацій Маастрихтських консенсусів. Відповідно до отриманих нами результатів лікарі центральних областей України найчастіше використовували схему ерадикації Н.р. на основі ІПП+Кл+Ам (рис. 3.9). Встановлено, що питома вага використання цієї схеми серед всіх І3С-уреазних дихальних тестів, що були виконані для контролю ерадикації Н.р. у 2006, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017 та 2019 роках, склала відповідно 50,7%, 51,3%, 54,9%, 49,3%, 51,8%, 45,6%, 54,6%, та 52,1%. Потрібно відзначити, що у 2007, 2008, 2009, 2010, 2011 та 2018 роках спостерігався дещо менший відсоток використання схеми ІПП+Кл+Ам: 43,2%, 24,6%, 33,3%, 23,3%, 35,9% та 38,6% відповідно. Однак, за результатами підрахунків встановлено, що це зменшення не є достовірним ($p > 0,05$).

Стосовно схеми ерадикації Н.р. на основі ІПП+Кл+М потрібно відзначити, що така схема активно використовувалась лікарями центральних областей України у 2006, 2007, 2008, 2010 та 2011. За результатами аналізу контрольних 13С-уреазних дихальних тестів відсоток її використання склав 14,9%, 20,2%, 11,6%, 11,6% та 11,5% відповідно. У той же час потрібно відзначити, що спостерігалось достовірне зменшення ($p < 0,05$) використання такої схеми ерадикації Н.р. у 2009, 2012, 2013, 2014 та 2019 роках до 6,7%, 7,9%, 3,7%, 1,4% та 4,2% відповідно, а в 2015, 2016, 2017 та 2018 роках нами не було зафіксовано жодного випадку контролю ерадикації Н.р. з використанням цієї схеми.

Цікавість викликає той факт, що лікарі центральних областей України розпочали застосовувати з 2005 року [29] схему ерадикації Н.р. на основі ІПП+Кл+Ам+В, хоча в офіційних Маастрихтських рекомендаціях вона з'явилась лише у IV консенсусі [122]. Згідно отриманих нами результатів частка схеми ерадикації Н.р. ІПП+Кл+Ам+В у 2006 році становила 7,5% від загальної кількості проведених для контролю ефективності ерадикації Н.р. 13С-уреазних дихальних тестів, у 2007 – 12,5%, 2008 – 14,5%, 2009 – 5%, 2010 – 2,3%, 2011 – 15,4%, 2012 – 5,3%, 2013 – 16,9%, 2015 – 5,6%. Тенденція до зростання частоти використання такої схеми лікарями спостерігається з 2016 року, оскільки за нашими даними у 2016 році на цю схему ерадикації Н.р. припало вже 22,7%, а у наступних роках нами отримані такі результати використання схеми ерадикації Н.р. ІПП+Кл+Ам+В: 2017 – 22,7%, 2018 – 34,1%, 2019 – 29,2%.

Що стосується використання схеми антигелікобактерної фармакотерапії на основі ІПП+Т+М+В, то встановлено, що вона відносно рідко призначається лікарями центральних областей України. Відповідно до отриманих нами результатів відсоток використання такої схеми склав 1,5% від загальної кількості 13С-уреазних дихальних тестів, виконаних для контролю ерадикації Н.р., у 2007 – 5,8%, 2008 – 7,3%, 2009 – 1,7%, 2010 – 2,3%, 2011 – 6,4%, 2012 – 1,3%, 2013 – 1,2%, 2015 – 1,9%, 2016 – 2,3%, 2018 – 6,8%, 2019 – 2,1%.

Потрібно відмітити, що схема антигелікобактерної терапії на основі ІПП+Лев+Ам+В використовувалась лікарями найрідше. Встановлено, що частка

13С-уреазних дихальних тестів, проведених для контролю ерадикації Н.р. після застосування схеми ІПП+Лев+Ам+В, у 2012 році склала 2,6%, 2017 – 5,6%, 2018 – 5,7% та 2019 – 4,2%.

Крім того, ми оцінили ефективність схем ерадикації Н.р., рекомендованих Маастрихтськими консенсусами, які найчастіше призначались лікарями центральних областей України: ІПП+Кл+Ам, ІПП+Кл+Ам+В та ІПП+Кл+М по рокам спостереження (рис. 3.9).

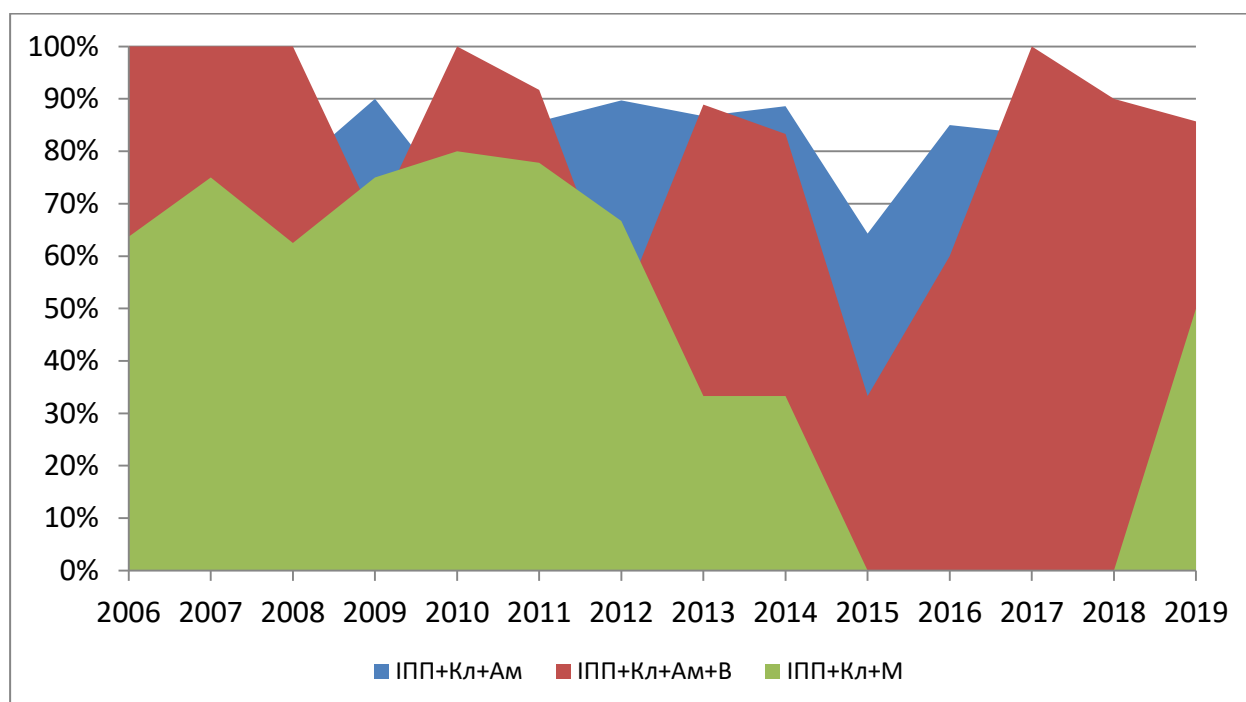


Рис. 3.9 Ефективність рекомендованих Маастрихтськими консенсусами схем ерадикації Н.р., 2006 – 2019 роки.

З 2006 по 2019 роки (за виключенням 2010, 2015 та 2019 років) ефективність антигелікобактерної схеми на основі ІПП+Кл+Ам становила більше 76%. Так, у 2006 році вона склала 85,2%, 2007 – 77,8%, 2008 – 76,4%, 2009 – 90%, 2011 – 85,7%, 2012 – 89,7%, 2013 – 86,7%, 2014 – 88,6%, 2016 – 85%, 2017 – 83,3%, 2018 – 79,4%. Однак у 2010, 2015 та 2019 роках ефективність такої схеми ерадикації Н.р. становила відповідно 70%, 64,3% та 69,2%.

Що стосується схеми ерадикації Н.р. на основі ІПП+Кл+М, то вона продемонструвала протягом всього періоду спостереження вкрай низьку ефективність. Так, успішна ерадикація Н.р. при використанні такої схеми у 2006 році була досягнута у 63,7%, 2007 – 75%, 2008 – 62,5%, 2009 – 75%, 2010 – 80%, 2011 – 77,8%, 2012 – 66,7%, 2013 – 33,3%, 2014 – 33,3%, 2019 – 50% випадків.

Схема антигелікобактерної терапії на основі ІПП+Кл+Ам+В з 2006 по 2019 роки (за виключенням 2009, 2012, 2015 та 2016 років) мала ефективність більше 83%. Зокрема, у 2006 – 100%, 2007 – 100%, 2008 – 100%, 2010 – 100%, 2011 – 91,7%, 2013 – 88,9%, 2014 – 83,3%, 2017 – 100%, 2018 – 90%, 2019 – 85,7%.

Однак слід зазначити, що ефективність схеми ерадикації Н.р. на основі ІПП+Кл+Ам+В у 2009, 2012, 2015 та 2016 роках становила 66,9%, 50%, 33,3% та 60% відповідно.

Ми порівняли ефективність різних схем ерадикації Н.р. в залежності від ІПП, що були використані в таких схемах.

Встановлено, що при використанні в складі схеми ІПП+Кл+Ам омепразолу її ефективність (табл. 3.2) склала 84,7%, пантопризолу – 80,6%, лансопризолу – 82,8%, рабепризолу – 73,3%, езомепризолу – 88%. Однак отримана різниця результатів ефективності ерадикації Н.р. залежно від використаних представників різних генерацій ІПП в схемі ерадикації Н.р. ІПП+Кл+Ам не була достовірною ($p > 0,05$).

Таблиця 3.2

Ефективність схеми ерадикації Н.р. ІПП+Кл+Ам залежно від використання в її складі різних генерацій ІПП (2006 – 2019 роки)

ІПП	ІПП+Кл+Ам		р
	Загальна кількість призначень, (n)	Відсоток ефективної ерадикації Н.р.	
Омепразол	96	84,7%	>0,05

Пантопразол	212	80,6%	>0,05
Лансопразол	29	82,8%	>0,05
Рабепразол	30	73,3%	>0,05
Езомепразол	25	88%	>0,05

Аналізуючи використання в складі схеми антигелікобактерної фармакотерапії на основі ІПП+Кл+М представників різних генерацій ІПП, ми встановили, що ефективність ерадикації при використанні в цій схемі омепразолу становила 50%, пантопразолу – 50%, лансопразолу – 66,7% та рабепразолу – 70% (табл. 3.3). Різниця отриманих результатів не була достовірною ($p > 0,05$).

Однак через відсутність результатів в контрольних 13С-уреазних дихальних тестах сечовиною виявилось неможливим провести оцінку ефективності присутності езомепразолу в схемі ІПП+Кл+М.

Таблиця 3.3

Ефективність схеми ерадикації Н.р. ІПП+Кл+М залежно від використання в її складі різних генерацій ІПП (2006 – 2019 роки)

ІПП	ІПП+Кл+М		р
	Загальна кількість призначень, (n)	Відсоток ефективної ерадикації Н.р.	
Омепразол	4	50%	>0,05
Пантопразол	2	50%	>0,05
Лансопразол	3	66,7%	>0,05
Рабепразол	60	70%	>0,05
Езомепразол	-	-	-

Оцінюючи ефективність схеми ерадикації Н.р. на основі ІПП+Кл+Ам+В при застосуванні різних генерацій ІПП в її складі, ми встановили, що відсоток

успішної ерадикації Н.р. при використанні омепразолу в якості ІПП в такій схемі був достовірно меншим ($p < 0,01$) порівняно з використанням в цій же схемі пантопразолу, лансопразолу, рабепразолу та езомепразолу (табл. 3.4).

Так, при використанні омепразолу в складі схеми ІПП+Кл+Ам+В її ефективність склала 68% ($p < 0,01$), а при використанні пантопразолу – 87,1%, лансопразолу – 100%, рабепразолу – 100% та езомепразолу – 88,9%. Слід відмітити, що між пантопразолом, лансопразолом, рабепразолом та езомепразолом в схемі ІПП+Кл+Ам+В достовірної відмінності в ефективності ерадикації Н.р. нами встановлено не було ($p > 0,05$).

Таблиця 3.4

Ефективність схеми ерадикації Н.р. ІПП+Кл+Ам+В залежно від використання в її складі різних генерацій ІПП (2006 – 2019 роки)

ІПП	ІПП+Кл+Ам+В		р
	Загальна кількість призначень, (n)	Відсоток ефективної ерадикації Н.р.	
Омепразол	25	68%	$<0,01^*$
Пантопразол	62	87,1%	$<0,01^*$ $>0,05$
Лансопразол	18	100%	$<0,01^*$ $>0,05$
Рабепразол	17	100%	$<0,01^*$ $>0,05$
Езомепразол	9	88,9%	$<0,01^*$ $>0,05$

Примітка: * - $p < 0,01$ – при порівнянні з омепразолом

Крім того, при застосуванні пантопразолу, лансопразолу, рабепразолу та езомепразолу в схемі антигелікобактерної фармакотерапії на основі ІПП+Т+М+В

нами встановлено, що спостерігалась висока ефективність ерадикації Н.р. (понад 80%) (табл. 3.5).

Так, відсоток успішної ерадикації Н.р. при використанні в цій схемі пантопразолу становив 88,2%, лансопразолу – 100%, рабепразолу – 100%, езомепразолу – 80%, а при використанні омепразолу ефективність такої схеми склала 66,7%. Однак треба зазначити, що різниця в ефективності між омепразолом та іншими ІПП (пантопразол, лансопразол, рабепразол і езомепразол) не була достовірною ($p > 0,05$). Ймовірно, такий факт може бути пояснений недостатньою кількістю спостережень.

Таблиця 3.5

Ефективність схеми ерадикації Н.р. ІПП+Т+М+В залежно від використання в її складі різних генерацій ІПП (2006 – 2019 роки)

ІПП	ІПП+Т+М+В		р
	Загальна кількість призначень, (n)	Відсоток ефективної ерадикації Н.р.	
Омепразол	3	66,7%	$>0,05$
Пантопразол	17	88,2%	$>0,05$
Лансопразол	2	100%	$>0,05$
Рабепразол	4	100%	$>0,05$
Езомепразол	5	80%	$>0,05$

Не зважаючи на те, що кількість контрольних 13С-уреазних дихальних тестів після призначення схеми ерадикації Н.р. на основі ІПП+Лев+Ам+В була невеликою, ефективність такої схеми залежно від генерації використаного ІПП досліджена нами (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Ефективність схеми ерадикації Н.р. ІПП+Лев+Ам+В залежно від використання в її складі різних генерацій ІПП (2006 – 2019 роки)

ІПП	ІПП+Лев+Ам+В		р
	Загальна кількість призначень, (n)	Відсоток ефективної ерадикації Н.р.	
Омепразол	5	60%	>0,05
Пантопризол	4	100%	>0,05
Лансопризол	-	-	-
Рабеппризол	2	100%	>0,05
Езомеппризол	2	100%	>0,05

Нами було встановлено, що в схемі антигелікобактерної фармакотерапії ІПП+Лев+Ам+В використання омеппризолу призвело до успішної ерадикації Н.р. у 60% випадків, пантопризолу – 100%, рабеппризолу – 100%, езомеппризолу – у 100% випадків. Однак різниця щодо успішної ерадикації Н.р. між цими генераціями ІПП не була достовірною ($p > 0,05$). Крім того, через відсутність результатів контрольних С13-уреазних дихальних тестів було неможливо виконати оцінку ефективності схеми ерадикації Н.р. ІПП+Лев+Ам+В із застосуванням лансопризолу.

Висновок до розділу 3. За оцінкою проведеного аналізу результатів С13-уреазних дихальних тестів, що були виконані протягом 2006-2019 років, слід

відзначити, що починаючи із 2009 року у хворих із КЗГЕЗ, які не отримували попередньо антигелікобактерної фармакотерапії, достовірно зменшився відсоток інфікування Н.р. В цілому, серед 1189 обстежених хворих при первинній діагностиці Н.р. вказаний мікроорганізм був виявлений у 599 (50,4%) пацієнтів. Гендерних відмінностей щодо інфікування Н.р. у хворих із КЗГЕЗ нами встановлено не було.

Водночас, під час аналізу розподілу хворих із КЗГЕЗ за віковими групами, було доведено, що відсоток інфікованих Н.р. в групі до 20 років був достовірно меншим ($p < 0,01$) при порівнянні із групами 31-40 років, 51-60 років та 71 і старше.

В результаті проведеного нами аналізу результатів С13-уреазних дихальних тестів, що були використані для контролю успішності ерадикації Н.р. протягом 2006-2019 років, встановлено, що у випадку використання схем (згідно Маастрихтських рекомендацій II, III, IV) серед 636 тестів успішна антигелікобактерна фармакотерапія підтверджена в 517 (81,3%) випадках. Водночас, успішна ерадикація Н.р. серед 270 результатів некоректних схем, які не відповідали положенням Маастрихтських консенсусів, підтверджена тільки в 177 (65,6%) випадках.

Успішна ерадикація Н.р. серед коректних схем становила: в схемі ІПП+Кл+Ам – 81,6%, ІПП+Кл+Ам+В – 87%, ІПП+Кл+М – 68,1%, ІПП+Т+М+В – 83,9% та ІПП+Ам+Лев+В – 76,9%. Згідно отриманих результатів, схема антигелікобактеріальної фармакотерапії на основі ІПП+Кл+М давала достовірно гірший рівень ерадикації Н.р. порівняно із ІПП+Кл+Ам, ІПП+Кл+Ам+В та ІПП+Т+М+В.

Пантопразол, лансопразол, рабепразол та езомепразол виявились однаково ефективними при їх використанні у схемах ерадикації Н.р. рекомендованих Маастрихтськими консенсусами. Водночас, використання омепразолу в схемі ІПП+Кл+Ам+В призводило до достовірного ($p < 0,01$) зменшення відсотку успішної ерадикації Н.р. порівняно із використанням пантопразолу, лансопразолу, рабепразолу та езомепразолу в даній схемі.

Основні положення даного розділу відображені у публікаціях: 24, 26, 108, 151 та вповаджені у практичну роботу лікувально-профілактичних закладів МОЗ України (додатки Б1, Б3, Б6) та освітній процес медичних ЗВО України (додатки Б7, Б9).

РОЗДІЛ 4

ПОКАЗНИКИ ДОБОВОГО ГАСТРО-рН-МОНІТОРИНГУ ТА ЕКСПРЕС ГАСТРО-рН-МОНІТОРИНГУ ПРИ УСПІШНІЙ ЕРАДИКАЦІЇ HELICOBACTER PYLORI. рН-МЕТРИЧНІ КРИТЕРІЇ ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОЇ АЦИДОІНГІБІЦІЇ ДЛЯ ПРОВЕДЕННЯ АНТИГЕЛІКОБАКТЕРНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ

4.1. рН-метричні критерії ефективної ацидоінгібіції для проведення успішної ерадикації *H.p.*, отриманих за результатами добового гастро-рН-моніторингу на 5-7 добу лікування.

Для оцінки рН-метричних критеріїв ефективної ацидоінгібіції в парієтальних клітинах шлунка, яка сприяє забезпеченню успішної ерадикації *H.p.*, нами проведено аналіз результатів 15 добових гастро-рН-моніторингів у пацієнтів із КЗГЕЗ, виконаних на 5-7 добу прийому АГБТ у осіб із успішною ерадикацією *H.p.*, що була підтверджено дихальним тестом із ¹³C-міченою сечовиною.

Під час аналізу результатів добового гастро-рН-моніторингу на 5-7 добу АГБТ нами встановлено, що комплекс показників добового внутрішньошлункового рН при проведенні антигелікобактерної фармакотерапії становив: min рН $1,8 \pm 0,29$, max рН $8,1 \pm 0,19$, X рН $5,4 \pm 0,33$, Мо рН $5,8 \pm 0,57$ та Ме рН $5,4 \pm 0,41$.

Протягом доби кількість вимірів із внутрішньошлунковим $\text{pH} \geq 3,0$ од. склала $85,2 \pm 5,0\%$ від загальної кількості вимірів внутрішньошлункового рН. За результатами аналізу добового гастро-рН-моніторингу це склало $20,4 \pm 1,2$ год.

Дослідження кількості вимірів із внутрішньошлунковим $\text{pH} \geq 4,0$ од. показало, що їх відсоток за добу склав $76,0 \pm 6,59\%$ від загальної кількості вимірів внутрішньошлункового pH протягом дослідження, що становило $18,4 \pm 1,6$ год. (рис. 4.1).

При аналізі результатів добового гастро- pH -моніторингу кількість вимірів внутрішньошлункового $\text{pH} \geq 5,0$ од. складала $62,4 \pm 7,91\%$ від всіх вимірів внутрішньошлункового pH , що становило $14,9 \pm 1,9$ год. (рис. 4.1).

Крім того, аналіз результатів добового гастро- pH -моніторингу показав, що кількість вимірів внутрішлункового $\text{pH} \geq 6,0$ од. складала $45,2 \pm 7,25\%$ від всіх вимірів за добу, що становило $10,8 \pm 1,7$ год. (рис. 4.1).

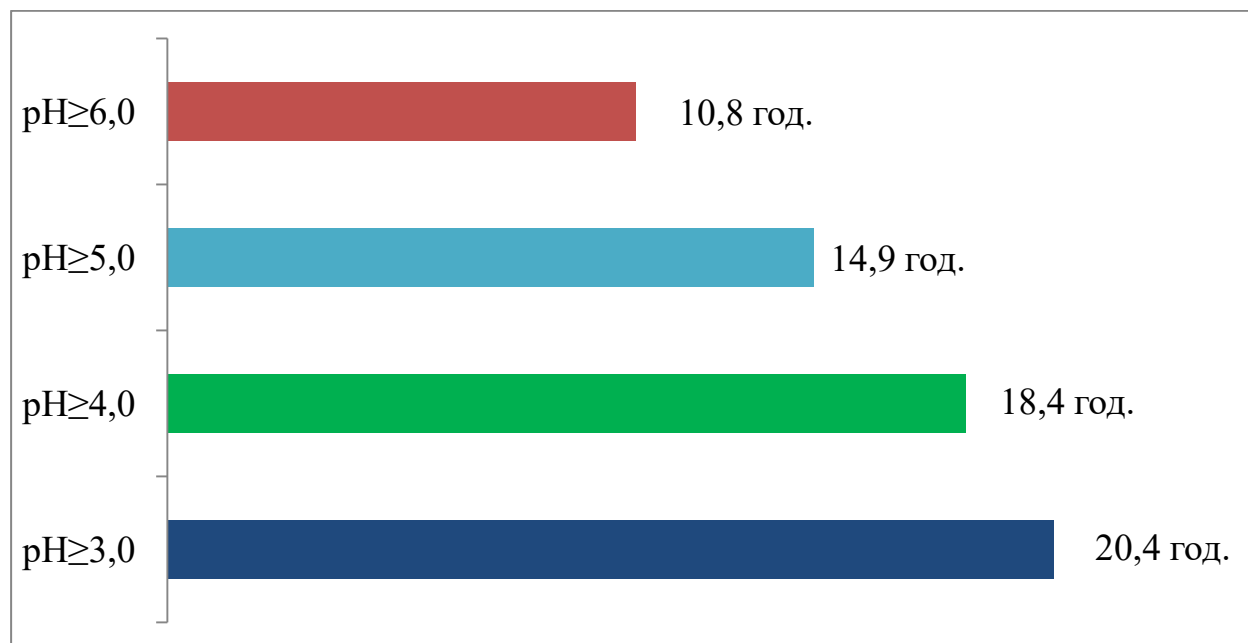


Рис. 4.1 Тривалість кислотоблокуючої дії ІПП впродовж доби у відповідності до критеріїв ефективної ацидоінгібіції при лікуванні КЗГЕЗ на 5-7 добу прийому АГБТ у осіб з успішною ерадикацією Н.р.

Оцінюючи нічний період часу (22:00-07:00) добового гастро- pH -моніторингу на 5-7 добу прийому АГБТ нами встановлено, що при успішній ерадикації Н.р. у хворих на КЗГЕЗ комплекс показників внутрішньошлункового

pH відповідно: min pH $2,9 \pm 0,49$, max pH $7,7 \pm 0,31$, X pH $5,3 \pm 0,43$, Мо pH $5,6 \pm 0,61$ та Ме pH $5,1 \pm 0,49$.

Відсоток вимірів із внутрішньошлунковим $\text{pH} \geq 3,0$ од. за нічний період часу склав $81,9 \pm 7,5\%$ від всіх вимірів внутрішньошлункового pH даного періоду (рис. 4.2), що становило $7,4 \pm 0,7$ год.

При визначенні кількості вимірів із внутрішньошлунковим $\text{pH} \geq 4,0$ од. нами встановлено (рис. 4.2), що за нічний період часу вона склала $72,9 \pm 7,79\%$ від всіх вимірів внутрішньошлункового pH даного періоду, що становило $6,6 \pm 0,7$ год.

За результатами аналізу нічного періоду часу добового гастро-pH-моніторингу нами було встановлено (рис. 4.2), що кількість вимірів внутрішньошлункового $\text{pH} \geq 5,0$ од. склала $62,5 \pm 8,79\%$ від всіх вимірів внутрішньошлункового pH даного періоду часу, що становило $5,6 \pm 0,8$ год.

Водночас, внутрішньошлунковий $\text{pH} \geq 6,0$ од. за нічний період часу склав $42,5 \pm 8,3\%$ від всіх вимірів, що становило $3,4 \pm 0,7$ год.

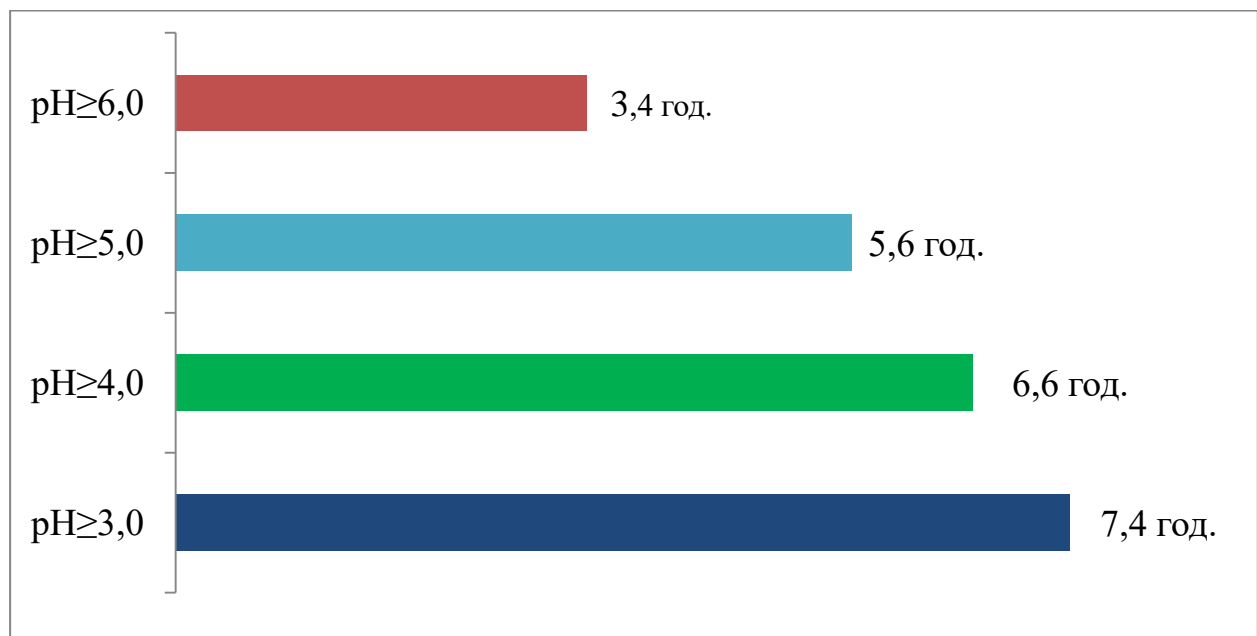


Рис. 4.2 Тривалість кислотоблокуючої дії ІПП за нічний період часу у відповідності до критеріїв ефективної ацидоінгібіції при лікуванні КЗГЕЗ на 5-7 добу прийому АГБТ у осіб з успішною ерадикацією Н.р.

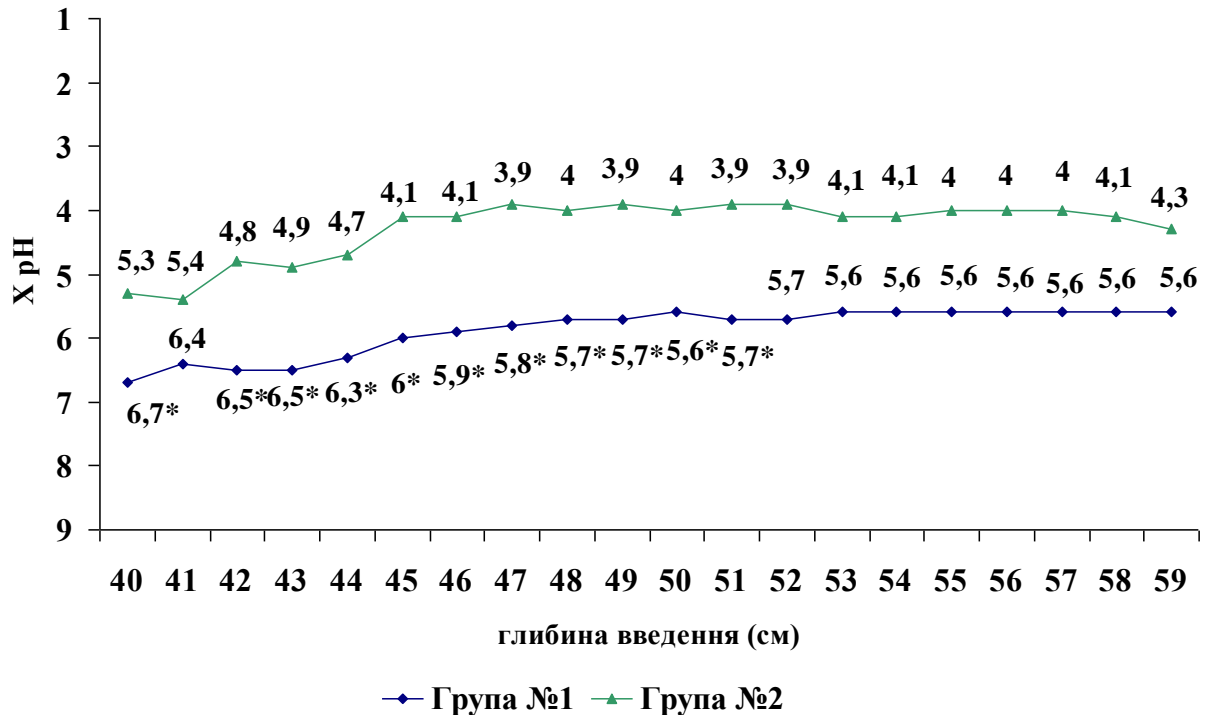
Таким чином, ІПП забезпечують достатній кислотоінгібуючий ефект як впродовж доби, так і під час нічного періоду часу. Такий рівень пригнічення кислоти є достатнім для забезпечення успішної ерадикації *H.p.* у хворих на КЗГЕЗ.

4.2. рН-метричні критерії ефективної ацидоінгібіції для проведення успішної ерадикації *H.p.*, отримані за результатами експрес гастро-рН-моніторингу на 5-7 добу лікування.

Для оцінки відмінностей в ефективності кислотоблокуючої дії ІПП у схемах ерадикації *H.p.*, нами проведено аналіз результатів експрес-гастро-рН-моніторингу на 5-7 добу прийому схеми АГБТ в залежності від результатів дихального тесту із ¹³C-міченою сечовиною. В дослідження ввійшли 39 хворих на КЗГЕЗ із успішною ерадикацією *H.p.* та 10 пацієнтів із КЗГЕЗ, в яких не було досягнуто ерадикації *H.p.*

Проводячи оцінку результатів експрес-гастро-рН-моніторингу на 5-7 добу прийому АГБТ у хворих на КЗГЕЗ із успішною та невдалою ерадикацією *H.p.* ми встановили певні відмінності у блокуванні секреції хлористоводневої кислоти.

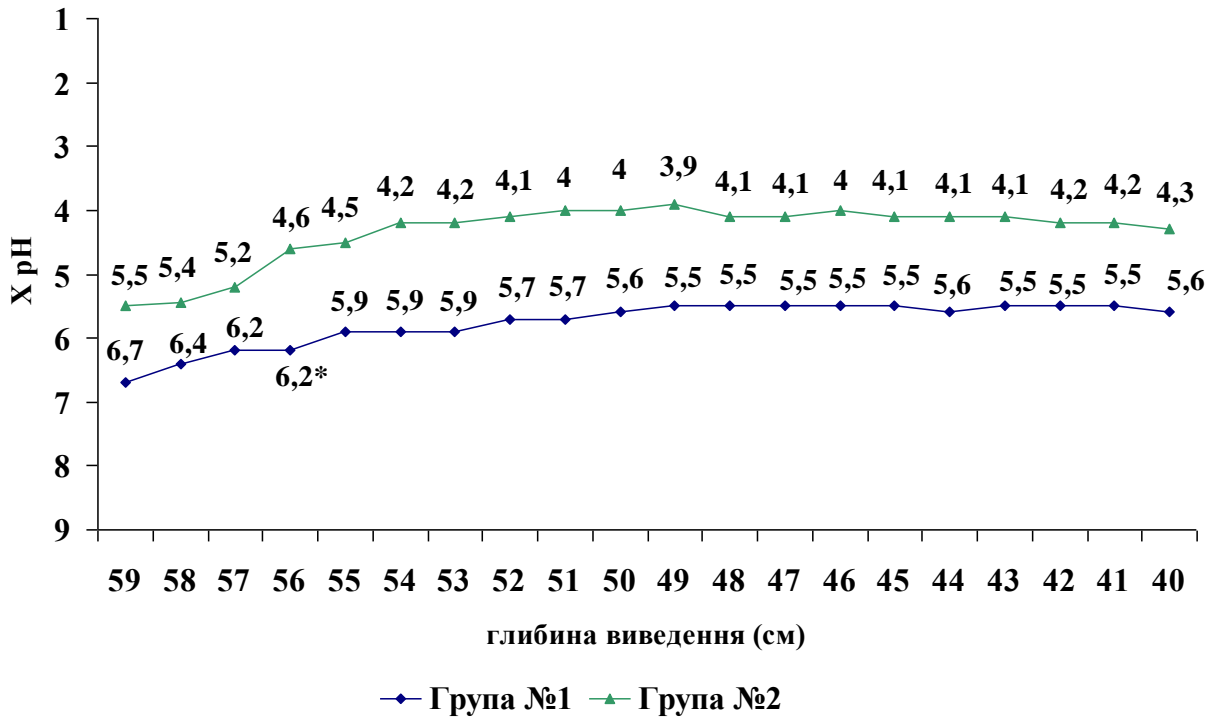
Зокрема, при введенні рН-мікрозонду у шлунок (згідно методики експрес-гастро-рН-моніторингу) нами встановлено, що у хворих із успішною ерадикацією *H.p.* порівняно із пацієнтами з невдалою ерадикацією *H.p.*, внутрішньошлунковий рН (рис. 4.3) був вірогідно більшим ($p < 0,01$) в кардіальному відділі та тілі шлунка на глибині вимірювання 40, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51 та 52 см ($6,7 \pm 0,12$; $6,5 \pm 0,22$; $6,3 \pm 0,24$; $6,1 \pm 0,25$; $5,9 \pm 0,27$; $5,8 \pm 0,29$; $5,7 \pm 0,29$; $5,7 \pm 0,29$; $5,6 \pm 0,19$; $5,7 \pm 0,2$; $5,7 \pm 0,21$; $5,7 \pm 0,29$ проти $5,3 \pm 0,58$; $4,8 \pm 0,59$; $4,9 \pm 0,57$; $4,7 \pm 0,6$; $4,1 \pm 0,73$; $4,1 \pm 0,73$; $3,9 \pm 0,73$; $4,0 \pm 0,72$; $3,9 \pm 0,42$; $4,0 \pm 0,57$; $3,9 \pm 0,37$; $3,9 \pm 0,32$). Отримані результати свідчили про те, що на 5-7 добу прийому АГБТ у групі хворих на КЗГЕЗ із успішною ерадикацією *H.p.* спостерігалось більш потужне блокували секреції хлористоводневої кислоти в паріетальних клітинах шлунка ніж у групі пацієнтів на КЗГЕЗ із невдалою ерадикацією *H.p.*



* - $p < 0,01$

Рис. 4.3 Рівень блокування секреції хлористоводневої кислоти в парієнтальних клітинах шлунка при введенні рН-мікрозонду в шлунок на 5-7 добу прийому АГБТ у хворих на КЗГЕЗ з успішною ерадикацією Н.р. (група №1) та невдалою ерадикацією Н.р. (група №2).

При проведенні аналізу замірів рН під час виведення рН-мікрозонду із шлунка на 5-7 добу прийому АГБТ (рис. 4.4) нами встановлено, що внутрішньошлунковий рН у хворих на КЗГЕЗ у успішною ерадикацією Н.р. хоча і був більшим порівняно із хворими на КЗГЕЗ із невдалою ерадикацією Н.р., однак, достовірні відмінності ($p < 0,05$) спостерігались тільки в антральному відділі на глибині вимірювання рН 57 см ($6,2 \pm 0,24$ проти $4,6 \pm 0,73$).



Примітка: * - $p < 0,05$

Рис. 4.4 Рівень блокування секреції хлористоводневої кислоти в парієнтальних клітинах шлунка при виведенні рН-мікросонду на 5-7 добу АГБТ у хворих на КЗГЕЗ з успішною ерадикацією Н.р. (група №1) та невдалою ерадикацією Н.р. (група №2).

В цілому, під час проведення експрес-гастро-рН-моніторингу на 5-7 добу прийому АГБТ, в групі хворих на КЗГЕЗ із невдалою ерадикацією Н.р. середні значення внутрішньошлункового рН $> 5,0$ од. спостерігались тільки у 5 (12,5%) точках вимірів (40, 41 см під час введення рН-мікросонду та 60, 59 і 58 см під час виведення рН-мікросонду), тоді як у пацієнтів з КЗГЕЗ із успішною ерадикацією Н.р. середні значення внутрішньошлункового рН $> 5,0$ спостерігались у всіх 40 (100%) точках вимірів як під час введення рН-мікросонду, так і під час його виведення із шлунка, що в свою чергу теж свідчить про більш ефективне блокування секреції хлористоводневої кислоти ППІ у групі хворих на КЗГЕЗ із успішною ерадикацією Н.р.

Порівняння комплексу показників експрес-гастро-рН-моніторингу на 5-7 добу прийому АГБТ у пацієнтів із успішною ерадикацією Н.р. та групи хворих на

КЗГЕЗ із невдалою ерадикацією Н.р. показало (табл. 4.1), що у хворих із невдалою ерадикацією Н.р. спостерігались вірогідно менші ($p < 0,05$) показники внутрішньошлункового рН порівняно із хворими на КЗГЕЗ з успішною ерадикацією Н.р. Зокрема, \min рН становив ($3,6 \pm 0,45$ проти $4,8 \pm 0,33$), \max рН ($5,6 \pm 0,56$ проти $6,8 \pm 0,16$), X рН ($4,2 \pm 0,61$ проти $5,6 \pm 0,28$), Mo рН ($3,9 \pm 0,76$ проти $5,7 \pm 0,3$) та Me рН ($4,0 \pm 0,55$ проти $5,5 \pm 0,3$).

Таблиця 4.1

Комплекс показників експрес-гастро-рН-моніторингу на 5-7 добу АГБТ у хворих на КЗГЕЗ з успішною та неуспішною ерадикацією Н.р.

Групи обстежених хворих	Показники експрес-гастро-рН-моніторингу				
	\min рН	\max рН	X рН	Mo рН	Me рН
З успішною ерадикацією Н.р. n=39	$4,8 \pm 0,33$	$6,8 \pm 0,16$	$5,6 \pm 0,28$	$5,7 \pm 0,3$	$5,5 \pm 0,3$
З невдалою ерадикацією Н.р. n=10	$3,6 \pm 0,45$	$5,6 \pm 0,56$	$4,2 \pm 0,61$	$3,9 \pm 0,76$	$4,0 \pm 0,55$
p	$<0,05$	$<0,05$	$<0,05$	$<0,05$	$<0,05$

За допомогою непараметричного методу Спірмена нами встановлений тісний кореляційний зв'язок між значеннями показників експрес-гастро-рН-моніторингу на 5-7 добу прийому АГБТ та успішністю ерадикації Н.р. (табл. 4.2). Зокрема, між успішною ерадикацією Н.р. і показником внутрішньошлункового \max рН під час проведення АГБТ було встановлено тісний ($\rho = 0,3$) кореляційний зв'язок ($p < 0,03$). Між успішною ерадикацією Н.р. та середнім показником внутрішньошлункового X рН кореляційний зв'язок також був тісним ($\rho = 0,27$) ($p < 0,05$). Додатково встановлено кореляційний зв'язок ($p < 0,03$) між успішною ерадикацією Н.р. та показником внутрішньошлункової Mo рН ($\rho = 0,3$).

Водночас, для показників \min рН та Me рН такого взаємозв'язку не встановлено. Так, для \min рН коефіцієнт рангів Спірмена дорівнював 0,2 ($p > 0,05$), для Me рН $\rho = 0,25$ ($p > 0,05$).

Таблиця 4.2

Взаємозв'язок показників внутрішньошлункового рН на 5-7 добу АГБТ та успішності ерадикації Н.р.

Показники рН	Коефіцієнт кореляції рангів Спірмена ρ n=49	p
\min рН	0,2	$>0,05$
\max рН	0,3	$<0,03$
X рН	0,27	$<0,05$
Mo рН	0,3	$<0,03$
Me рН	0,25	$>0,05$

З метою оцінки діагностичної здатності комплексу показників внутрішньошлункового рН (\min рН, \max рН, X рН, Mo рН та Me рН) експрес-гастро-рН-моніторингу для прогнозування успішної ерадикації Н.р., нами розрахована чутливість та специфічність для кожного показника на 5-7 добу прийому АГБТ, а також визначена якість моделі за допомогою ROC-аналізу.

Зокрема, згідно аналізу ROC-кривої для \min рН, найкраща точка відсічення $>2,3$: чутливість 76,9% (95% CI: 60,7 – 88,9), специфічність 60,0% (95% CI: 26,2 – 87,8). AUC $0,65 \pm 0,1$; $p > 0,05$. Відповідно до класифікації моделей ROC-кривої така модель має середню якість.

Для \max рН найкраща точка відсічення $>5,92$: чутливість 89,7 (95% CI: 75,8 – 97,1), специфічність 60,0 (95% CI: 26,2-87,8). AUC $0,72 \pm 0,1$; $p < 0,05$. Відповідно до класифікації моделей ROC-кривої дана модель має добру якість (рис. 4.5).

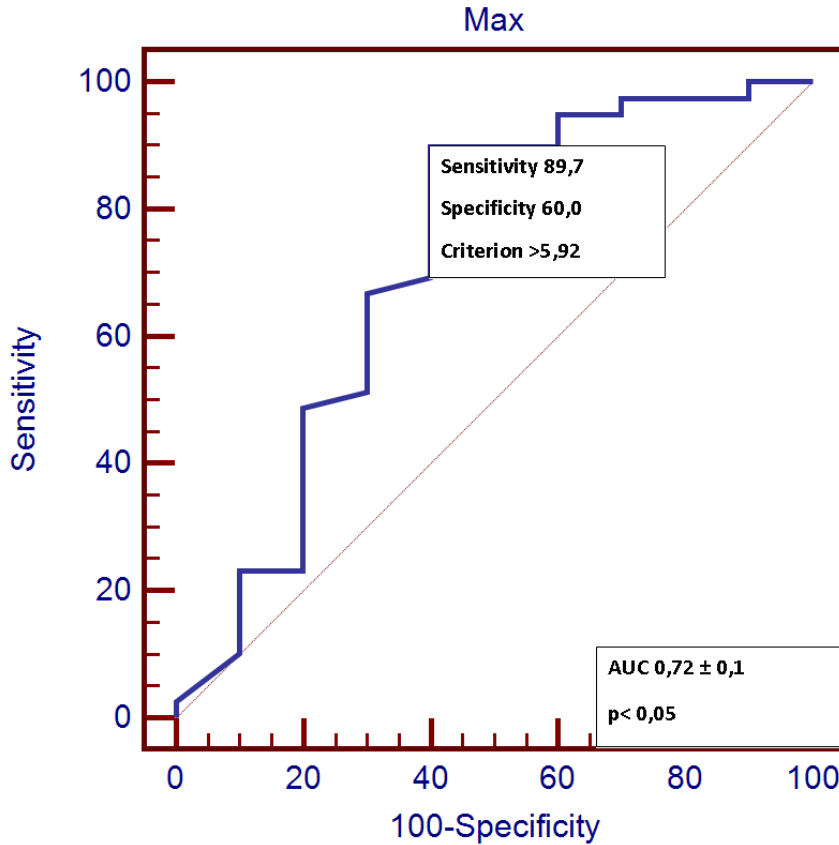


Рис. 4.5 ROC-крива оцінки показника Max рН експрес-гастро-рН-моніторингу на 5-7 добу АГБТ як прогностичного маркера ефективності кислотоблокуючої дії ІПП для успішної ерадикації *H.p.*

Для X рН найкраща точка відсічення >4,91 (рис. 4.6): чутливість 69,2 (95% СІ: 52,4 – 83), специфічність 70,0 (95% СІ: 34,8-93,3). AUC 0,72±0,1; p<0,04. Відповідно до класифікації моделей ROC-кривої дана модель має добру якість.

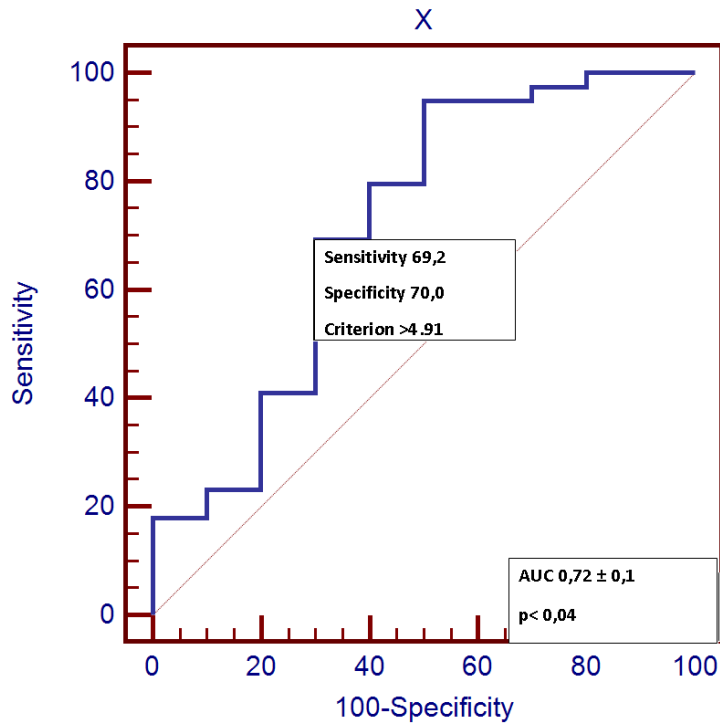


Рис. 4.6 ROC-крива оцінки показника X рН експрес-гастро-рН-моніторингу на 5-7 добу АГБТ, як прогностичного маркера ефективності кислотоблокуючої дії ІПП для успішної ерадикації Н.р.

Для Мо рН найкраща точка відсічення >3,68: чутливість 79,5 (95% СІ: 63,5 – 90,7), специфічність 60,0 (95% СІ: 26,2-87,8). AUC 0,72±0,1; p<0,04. Відповідно до класифікації моделей ROC-кривої модель для Мо рН має добру якість (рис. 4.7).

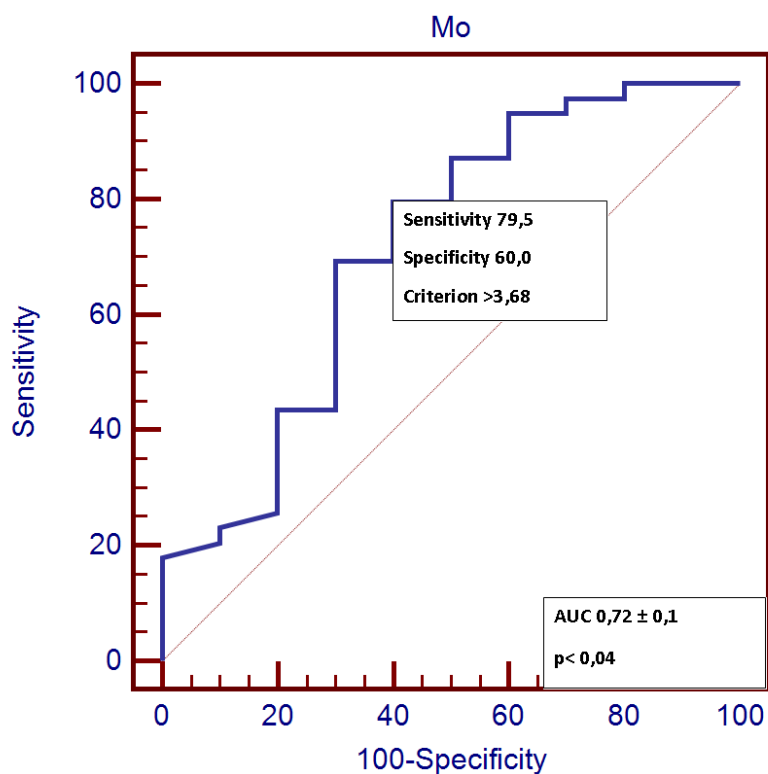


Рис. 4.7 ROC-крива оцінки показника Мо рН експрес-гастро-рН-моніторингу на 5-7 добу АГБТ як прогностичного маркера ефективності кислотоблокуючої дії ІПП для успішної ерадикації *H.p.*

Для Ме рН найкраща точка відсічення рН>4,4: чутливість 69,2 (95% СІ: 52,4 – 83,0), специфічність 70,0 (95% СІ: 34,8-93,3). AUC 0,71±0,1; p<0,04. Відповідно до класифікації моделей ROC-кривої модель для Ме рН як і модель для Мо рН має добру якість (рис. 4.8).

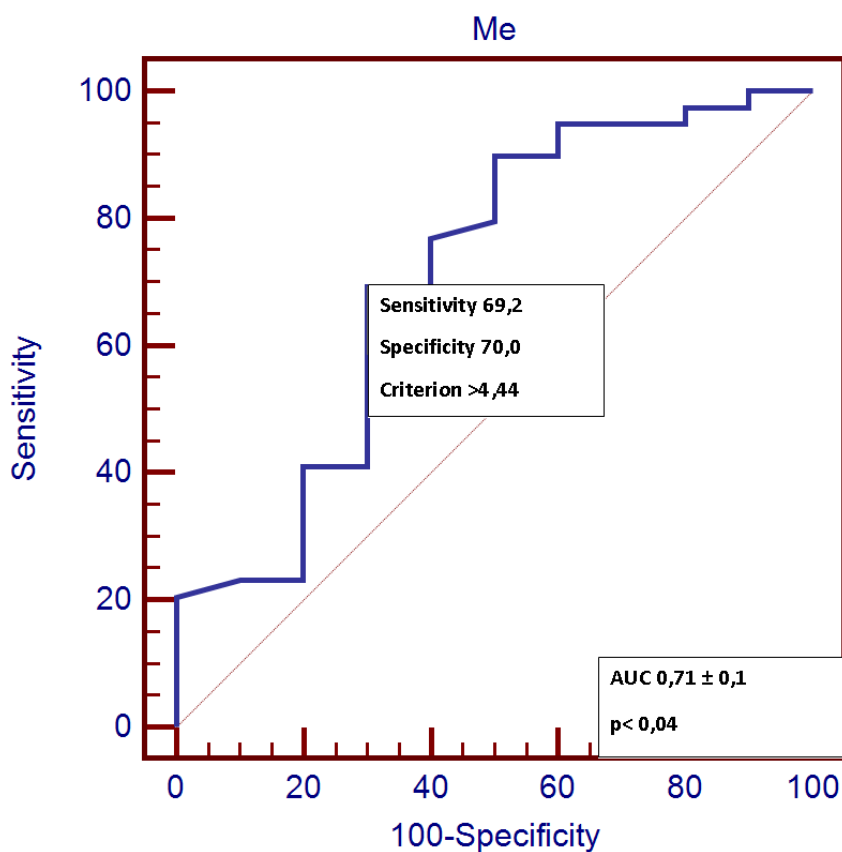


Рис. 4.8 ROC-крива оцінки показника Me рН експрес-гастро-рН-моніторингу на 5-7 добу АГБТ як прогностичного маркера ефективності кислотоблокуючої дії ІПП для успішної ерадикації Н.р.

Таким чином, за результатами виконаного аналізу експрес-гастро-рН-моніторингів на 5-7 добу проведення АГБТ, нами встановлені критерії прогнозування ефективності кислотоблокуючої дії ІПП необхідної для успішної ерадикації Н.р.

Входячи із отриманих результатів, можна зробити висновок про те, що експрес-гастро-рН-моніторинг на 5-7 добу прийому АГБТ може використовуватись не тільки для підтвердження кислотоблокуючої дії ІПП, а й для прогнозування успішності проведення ерадикації Н.р.

4.3. Вплив базальної кислотності шлункового соку на ефективність кислотоблокуючої дії інгібіторів протонової помпи у хворих на кислотозалежні захворювання стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки асоційованих із *Helicobacter pylori* за результатами експрес-гастро-рН-моніторингу.

В дослідження ввійшли результати парних експрес-гастро-рН-моніторинрів хворих на КЗГЕЗ інфікованих Н.р.: перше обстеження виконувалось перед призначенням АГБТ, а друге обстеження проводилось на 5-7 добу прийому АГБТ.

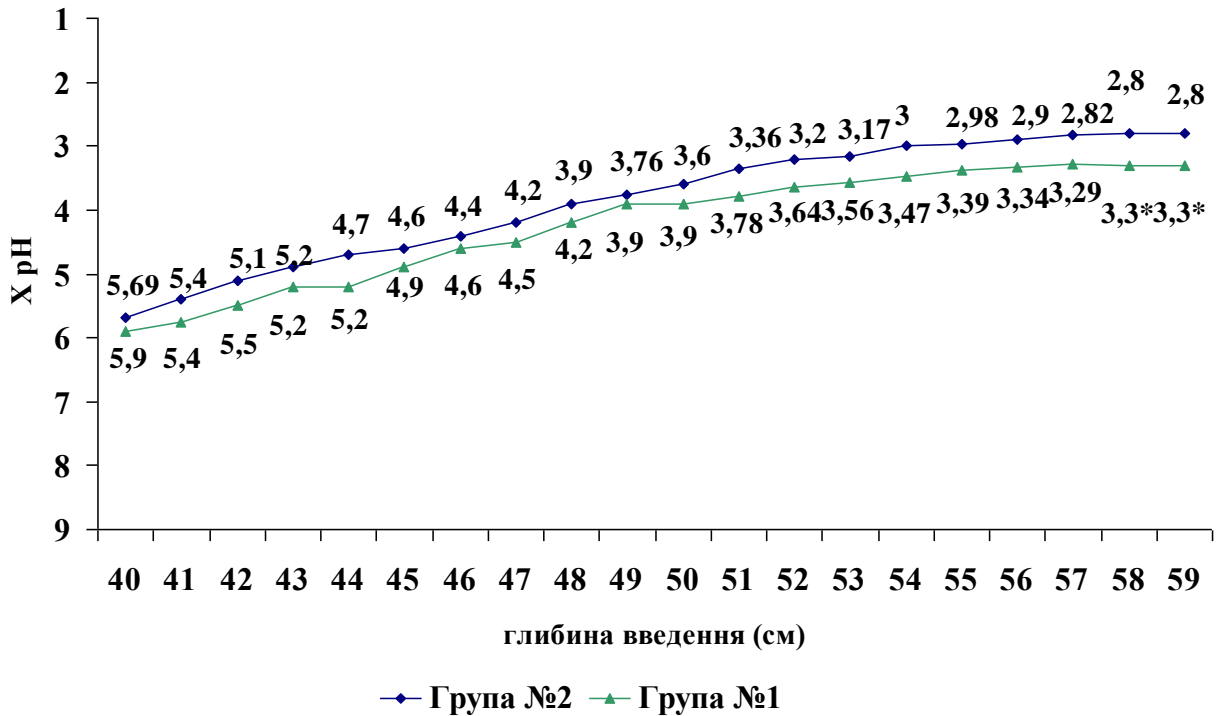
За результатами оцінки ефективності кислотоблокуючої дії ІПП на 5-7 добу прийому АГБТ, всі пацієнти були поділені на дві групи: група із достатнім блокуванням НСІ та група із недостатнім блокуванням НСІ. Критерієм розподілу пацієнтів із КЗГЕЗ на групи за ефективністю блокування НСІ були показники внутрішньошлункового рН.

Якщо на 5-7 добу прийому АГБТ показники внутрішньошлункового рН відповідали наступним критеріям: $\max \text{pH} > 5,92$ од., середній $X \text{pH} > 4,91$ од., $M_o \text{pH} > 3,68$ од. та $Me \text{pH} > 4,4$ од., то результати експрес-гастро-рН-моніторингу до призначення АГБТ аналізувались у групі із достатнім блокуванням НСІ. У випадках, коли на 5-7 добу прийому АГБТ показники внутрішньошлункового рН були: $\max \text{pH} < 5,92$ од., середній $X \text{pH} < 4,91$ од., $M_o \text{pH} < 3,68$ од. та $Me \text{pH} < 4,4$ од., то результати експрес-гастро-рН-моніторингу до призначення АГБТ аналізувались у групі із недостатнім блокуванням НСІ. Виходячи із вище зазначених критеріїв у групу із достатнім блокуванням НСІ ввійшло 77 (43 жінки та 34 чоловіка) хворих на КЗГЕЗ, а групу із недостатнім блокуванням НСІ склали 80 (38 жінок та 42 чоловіка) пацієнтів із КЗГЕЗ.

Під час аналізу результатів експрес-гастро-рН-моніторингу до початку прийому АГБТ у хворих на КЗГЕЗ інфікованих Н.р., нами встановлені певні закономірності в залежності від ефективності кислотоблокуючої дії ІПП.

Так, під час введення рН-мікросонду у шлунок (згідно методики експрес-гастро-рН-моніторингу) нами встановлено, що у хворих групи із недостатнім

блокуванням НСІ порівняно із пацієнтами групи з достатнім блокуванням НСІ, внутрішньошлунковий рН (рис. 4.9) був вірогідно меншим ($p < 0,01$) в антральному відділі шлунка на глибині вимірювання 58 та 59 см ($2,8 \pm 0,16$; $2,8 \pm 0,16$ проти $3,3 \pm 0,178$; $3,3 \pm 0,17$).

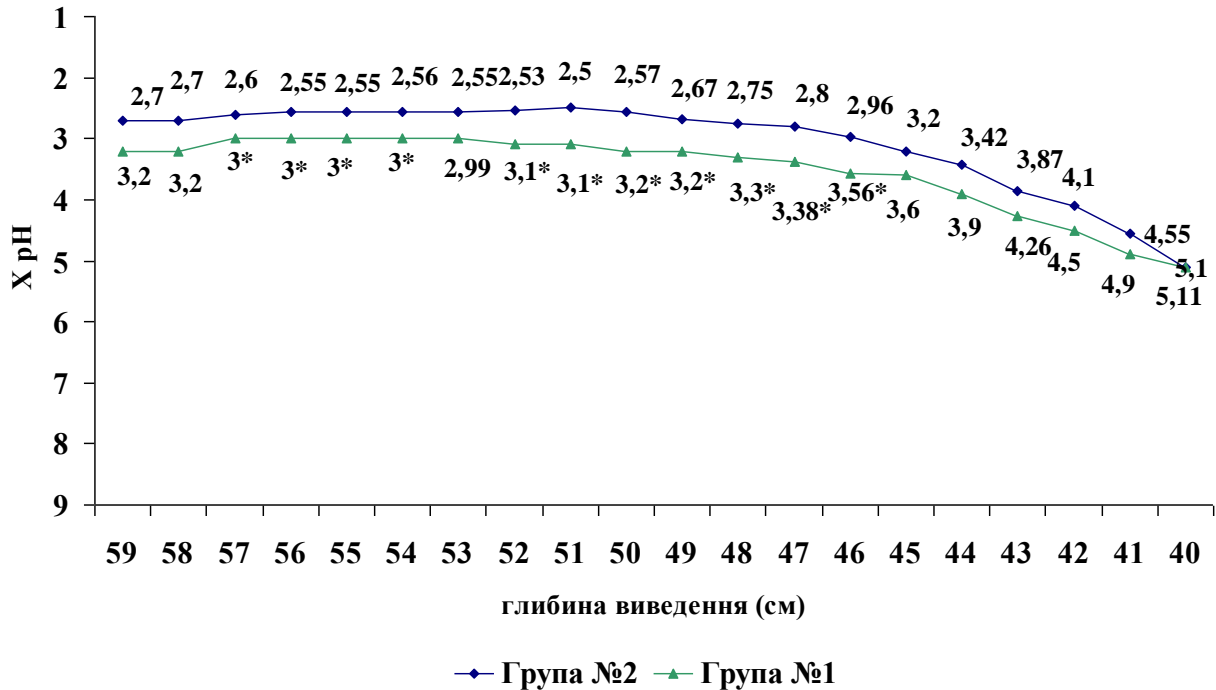


Примітка: * - $p < 0,05$

Рис. 4.9 Рівень секреції хлористоводневої кислоти в парієнтальних клітинах шлунка при введенні рН-мікрозонду в шлунок у хворих з достатнім блокуванням НСІ (група №1) та недостатнім блокуванням НСІ (група №2) для проведення ерадикації Н.р.

Більш значними були відмінності в результатах експрес-гастро-рН-моніторингу між групою з достатнім блокуванням НСІ та групою із недостатнім блокуванням НСІ (рис. 4.10), які встановлені нами під час виведення рН-мікрозонду (згідно методики експрес-гастро-рН-моніторингу). Зокрема, було встановлено, що у хворих із недостатнім блокуванням НСІ, внутрішньошлунковий рН в антральному відділі та тілі шлунка на глибині вимірювання 57, 56, 55, 54, 52, 51, 50, 49, 48, 47, 46 см був достовірно меншим ($p < 0,01$) порівняно із групою хворих з достатнім блокуванням НСІ для проведення успішної ерадикації Н.р. ($2,6 \pm 0,15$; $2,55 \pm 0,15$; $2,55 \pm 0,15$; $2,56 \pm 0,15$;

2,53±0,15; 2,5±0,15; 2,57±0,15; 2,67±0,15; 2,75±0,16; 2,8±0,16; 2,96±0,17 проти 3,0±0,17; 3,0±0,17; 3,0±0,17; 3,0±0,17; 3,1±0,17; 3,1±0,17; 3,2±0,18; 3,2±0,18; 3,3±0,18; 3,38±0,19; 3,36±0,19).



Примітка: * - $p < 0,05$

Рис. 4.10 Рівень секреції хлористоводневої кислоти в парієтальних клітинах шлунка при виведенні рН-мікрозонду із шлунка у хворих з достатнім блокуванням НСІ (група №1) та із недостатнім блокуванням НСІ (група №2) для проведення ерадикації Н.р.

Отримані результати аналізу замірів внутрішньошлункового рН під час введення та виведення рН-мікрозонду згідно методики експрес-гастро-рН-моніторингу свідчили про те, що в групі із недостатнім блокуванням НСІ порівняно із пацієнтами групи з достатнім блокуванням НСІ парієтальні клітини шлунка більш потужно утворювали хлористоводневу кислоту до початку АГБТ.

Порівняння комплексу показників експрес-гастро-рН-моніторингу у пацієнтів групи із достатнім блокуванням НСІ та групи із недостатнім блокуванням НСІ показало (табл. 4.3), що у хворих із недостатнім блокуванням НСІ до проведення успішної ерадикації Н.р. спостерігались вірогідно менші ($p < 0,05$; $p < 0,01$) показники внутрішньошлункового рН (min рН, X рН, Мо рН та

Me рН) порівняно із пацієнтами з достатнім блокуванням НСІ. Зокрема, min рН становив $2,1 \pm 0,12$ проти $2,6 \pm 0,16$; X рН – $3,0 \pm 0,14$ проти $3,5 \pm 0,16$; Мо рН – $2,2 \pm 0,15$ проти $3,1 \pm 0,17$ та Me рН – $2,2 \pm 0,16$ проти $3,2 \pm 0,16$. В той же час нами не було встановлено відмінностей ($p > 0,05$) між групами за max рН: $5,2 \pm 0,18$ проти $5,4 \pm 0,19$.

Таблиця 4.3

Комплекс показників експрес-гастро-рН-моніторингу у хворих на КЗГЕЗ до призначення АГБТ в залежності від ефективності блокування НСІ для успішної ерадикації Н.р.

Групи обстежених хворих	Показники експрес-гастро-рН-моніторингу				
	min рН	max рН	X рН	Мо рН	Me рН
Із достатнім блокуванням НСІ n=77	$2,6 \pm 0,16$	$5,4 \pm 0,19$	$3,5 \pm 0,16$	$3,1 \pm 0,17$	$3,2 \pm 0,16$
Із недостатнім блокуванням НСІ n=80	$2,1 \pm 0,12$	$5,2 \pm 0,18$	$3,0 \pm 0,14$	$2,2 \pm 0,15$	$2,2 \pm 0,16$
p	<0,05	>0,05	<0,05	<0,01	<0,01

Нами встановлено кореляційний зв'язок між рівнем базальної секреції НСІ у хворих на КЗГЕЗ до початку лікування та ефективністю кислотоблокуючої дії ІІІ в схемах АГБТ для проведення успішної ерадикації Н.р. за наступними показниками експрес-гастро-рН-моніторингу: min рН – 0,21, X рН – 0,22, Мо рН – 0,35 та Me рН – 0,37. Водночас за max рН такий зв'язок був відсутнім ($p > 0,05$) і коефіцієнт рангів Спірмена становив 0,05 (табл. 4.4).

Взаємозв'язок показників базального експрес-гастро-рН-моніторингу та достатності блокування секреції хлористоводневої кислоти ІІІ для проведення успішної ерадикації *H.p.* у хворих на КЗГЕЗ.

Показники рН	Коефіцієнт кореляції рангів Спірмена ρ n=157	p
min рН	0,21	<0,05
max рН	0,05	>0,05
X рН	0,22	<0,05
Mo рН	0,35	<0,01
Me рН	0,37	<0,01

З метою оцінки діагностичної здатності комплексу показників внутрішньошлункового рН (min рН, max рН, X рН, Mo рН та Me рН) експрес-гастро-рН-моніторингу нами розрахована чутливість та специфічність для кожного показника, а також визначена якість моделі за допомогою ROC-аналізу. Зокрема, згідно аналізу ROC-кривої для min рН, найкраща точка відсічення >2,2: чутливість 49,4% (95% CI: 37,8 – 61,0), специфічність 76,8% (95% CI: 66,2 – 85,4). AUC 0,62±0,05; p<0,009. Відповідно до класифікації моделей ROC-кривої дана модель має середню якість.

Для max рН найкраща точка відсічення >5,88: чутливість 46,1 (95% CI: 36,5 – 59,7), специфічність 65,9 (95% CI: 50,8-72,7). AUC 0,53±0,05; p>0,05. Відповідно до класифікації моделей ROC-кривої дана модель має незадовільну якість.

Для X рН найкраща точка відсічення >2,48: чутливість 77,9 (95% CI: 72,9 – 90,7), специфічність 42,7 (95% CI: 28,4-50,4). AUC 0,63±0,04; p<0,004. Відповідно до класифікації моделей ROC-кривої дана модель має середню якість.

Для Мо рН найкраща точка відсічення $>2,35$: чутливість 61,0 (95% СІ: 49,2 – 72,0), специфічність 62,2 (95% СІ: 49,6-71,6). AUC $0,72\pm 0,04$; $p<0,0001$. Відповідно до класифікації моделей ROC-кривої модель для Мо рН має добру якість (рис. 4.11).

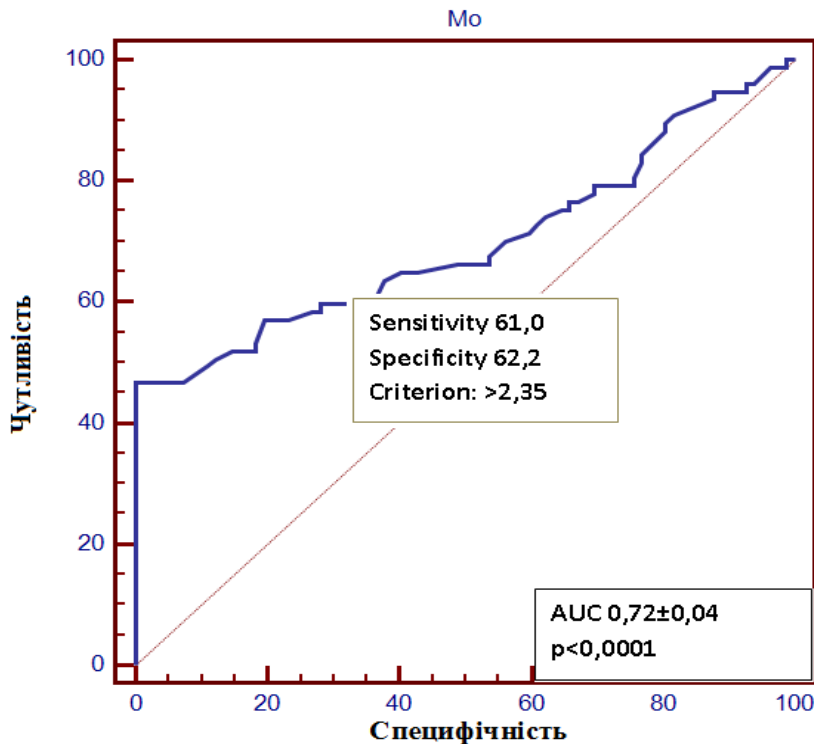


Рис. 4.11 ROC-крива оцінки показника Мо рН експрес-гастро-рН-моніторингу як прогностичного маркера ефективності кислотоблокуючої дії ІПП з метою успішної ерадикації Н.р.

Для Ме рН найкраща точка відсічення $>2,3$: чутливість 61,0 (95% СІ: 49,2 – 72,0), специфічність 67,1 (95% СІ: 55,8-77,1). AUC $0,71\pm 0,04$; $p<0,0001$. Відповідно до класифікації моделей ROC-кривої модель для Ме рН як і модель для Мо рН має добру якість (рис. 4.12).

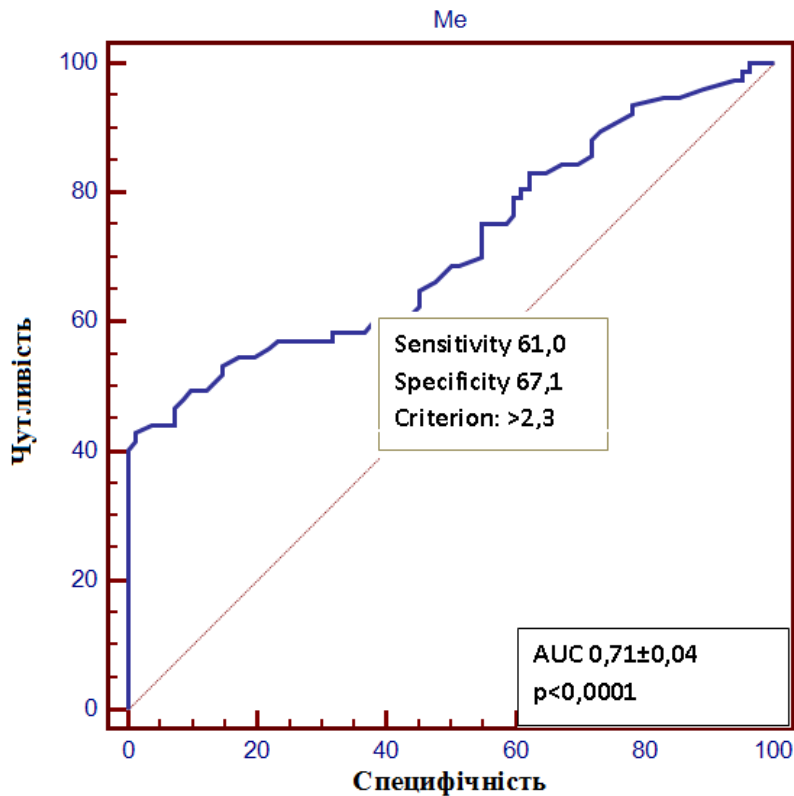


Рис. 4.12 ROC-крива оцінки показника Me рН експрес-гастро-рН-моніторингу як прогностичного маркера ефективності кислотоблокуючої дії ІПП з метою успішної ерадикації Н.р.

Виходячи із отриманих результатів, можемо відзначити, що у хворих на КЗГЕЗ, яким необхідно проводити АГБТ, для прогнозування успішності ерадикації Н.р. важливо визначити показники внутрішньошлункового рН до початку прийому АГБТ, оскільки від рівню базальної секреції НСІ буде залежати ефективність кислотоінгібіції ІПП в схемах АГБТ і, відповідно, успішність ерадикації Н.р.

Висновок до розділу 4. За результатами аналізу добових гастро-рН-моніторингів, виконаних на 5-7 добу прийому АГБТ встановлено, що для проведення успішної ерадикації Н.р. у хворих на КЗГЕЗ тривалість часу із внутрішньошлунковим $\text{pH} \geq 5,0$ од. має становити $14,9 \pm 1,9$ год., а тривалість часу із внутрішньошлунковим $\text{pH} \geq 6,0$ од. $10,8 \pm 1,7$ год.

Аналізуючи результати експрес-гастро-рН-моніторингу на 5-7 добу прийому АГБТ із успішною та неуспішною ерадикацією Н.р. нами встановлені

критерії ацидоінгібіції для успішного проведення АГБТ. Зокрема, на 5-7 добу прийому АГБТ, у хворих на КЗГЕЗ інфікованих Н.р. при досягненні показників внутрішньошлункового max рН $>5,92$ (AUC $0,72\pm 0,1$; $p<0,05$), середній X рН $>4,91$ (AUC $0,72\pm 0,1$; $p<0,04$), Мо рН $>3,68$ (AUC $0,72\pm 0,1$; $p<0,04$) та Ме рН $>4,4$ (AUC $0,71\pm 0,1$; $p<0,04$), спостерігається успішна ерадикації Н.р.

За результатами проведеного аналізу експрес-гастро-рН-моніторингу до початку прийому АГБТ, нами встановлені критерії прогнозування ефективності кислотоблокуючої дії ІПП, необхідні для успішної ерадикації Н.р. Входячи із отриманих результатів, можна зробити висновок про те, що експрес-гастро-рН-моніторинг до початку прийому ІПП може використовуватись для прогнозування ефективності кислотоблокуючої дії ІПП для забезпечення успішності ерадикації Н.р. Якщо комплекс показників внутрішньошлункового рН буде становити для min рН $\leq 2,48$ од., X рН $\leq 2,48$ од., Мо рН $\leq 2,35$ од. та Ме рН $\leq 2,3$ од., то призначення ІПП в стандартній дозі двічі на добу в схемі АГБТ буде недостатнім для отримання кислотоблокуючого ефекту ІПП, необхідного для забезпечення успішної ерадикації Н.р.

Основні положення даного розділу відображені у публікаціях: 16, 21, 25, 27, 152 та вповаджені у практичну роботу лікувально-профілактичних закладів МОЗ України (додатки Б2, Б4, Б5) та освітній процес медичних ЗВО України (додатки Б8, Б10).

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Лікування КЗГЕЗ асоційованих з Н.р. є актуальною проблемою для світової гастроентерологічної спільноти [124].

Багато в чому це обумовлене значною поширеністю цієї інфекції, особливо в популяціях країн, що розвиваються, а також субоптимальною ефективністю класичних схем ерадикаційної терапії [44, 53, 83, 120, 150].

Для досліджень поширеності Н.р. міжнародною спільнотою рекомендовані неінвазивні тести. Серологічний тест (антитіла до Н.р. класу IgG) і 13С-уреазний дихальний тест застосовуються найчастіше, визначення антигену Н.р. в калі – значно рідше. Згідно Маастрихтського консенсусу найбільш дослідженим та рекомендованим неінвазивним методом діагностики в рамках стратегії «Test and Treat» («тестуй та лікуй») є 13С-уреазний дихальний тест [49, 121, 124]. Він набув широкого поширення завдяки високій чутливості (96%) і специфічності (93%) [43, 81]. В нашому дослідженні ми аналізували результати саме цього тесту.

Так, при аналізі результатів 1189 дихальних тестів (644 жінок та 545 чоловіків) із 13С-міченою сечовиною, виконаних протягом 2006-2019 років в клініко-діагностичній гастроентерологічній лабораторії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова на інфрачервоному аналізаторі (IRIS, Wagner, Німеччина), які проводились для первинної діагностики інфікованості Н.р. у хворим із КЗГЕЗ верхніх відділів ШКТ, нами встановлено, що у 2006, 2007 та 2008 роках рівень інфікованості Н.р. не відрізнявся між собою ($p > 0,05$) та склав відповідно 68,1%, 63,3% та 64,8%.

З 2009 до 2018 року у хворих із КЗГЕЗ верхніх відділів ШКТ, які не отримували попередньо антигелікобактерної фармакотерапії, рівень інфікування Н.р. достовірно зменшився ($p < 0,05$) і становив 53,1%, 44,4%, 47,6%, 42,4%, 40,7%, 50%, 53,1%, 44,8%, 42,7%.

Ще більш суттєві відмінності ($p < 0,01$) щодо зменшення інфікованості Н.р. були встановлені під час аналізу результатів дихальних тестів із 13С-міченою

сечовиною в 2014 та 2019 роках у порівнянні із результатами дихальних тестів 2006, 2007 та 2008 років (34,8% та 33,3% проти 68,1%, 63,3% і 64,8% відповідно).

Такі дані про поширеність інфікованості Н.р. відповідають загальносвітовій тенденції. Зокрема, в опублікованих мета-аналізах встановлено, що у 2017 і 2018 рр. глобальна поширеність інфекції Н.р. була 44,3-45,4% [97, 156, 195]. В одній із найостанніших (2023) публікацій із даної тематики Li Y., Choi H. та співавтори констатували, що глобальна поширеність інфекції Н.р. знизилася з 58,2% (95% ДІ 50,7–65,8) у період 1980–1990 років до 43,1% (40,3–45,9) у 2011–22 період. Автори відзначають переломним моментом із зменшення інфікованості Н.р. 2011 рік., тоді як у нашому дослідженні достовірне зменшення інфікованості Н.р. у хворих на КЗГЕЗ почало спостерігатись із 2009 року [115].

При більш детальному аналізі нами було встановлено, що найменша інфікованість Н.р. спостерігалась у віковій групі до 20 років – 39,6%, а максимальна інфікованість Н.р. діагностована у віковій групі 71 і старше – 66,7%. Слід зазначити, що отримані нами дані щодо поширеності Н.р. серед різних вікових груп пацієнтів, співпали із результатами мета-аналізу, виконаного на підставі аналізу статей, присвячених тематиці поширеності Н.р., із баз PubMed, Embase, MEDLINE, Scopus, and Web of Science. В публікації відзначалась нижча поширеність інфекції Н.р. серед молодих людей, у країнах із високим рівнем доходу чи країнах із високим рівнем загального охоплення медичними послугами [115].

Така ж тенденція щодо інфікування Н.р. в залежності від віку спостерігається і серед жителів Аляски, зокрема в дослідженнях Мієрнук К. М. та співавторів відзначено, що інфікованість Н.р. суттєво збільшується серед населення Аляски (США) після 20 річного віку [139].

Важливо, що в нашому дослідженні не встановлено гендерних відмінностей відносно інфікування Н.р. хворих на КЗГЕЗ ($p > 0,05$). Серед жінок із КЗГЕЗ відсоток Н.р. негативних у 2006 році становив 34,6%; 2007 – 35,5%; 2008 – 37,3%; 2009 – 50%; 2010 – 45,8%; 2011 – 54%; 2012 – 52,3%; 2013 – 57,1%; 2014 – 66,7%; 2015 – 51,4%; 2016 – 44%; 2017 – 51,4%; 2018 – 50,8%; 2019 – 72,7%, а

серед чоловіків із КЗГЕЗ відсоток Н.р. негативних у 2006 році становив 28,6%; 2007 – 38%; 2008 – 32,7%; 2009 – 43,2%; 2010 – 66,7%; 2011 – 50%; 2012 – 63,4%; 2013 – 61,9%; 2014 – 62,9%; 2015 – 48,4%; 2016 – 50%; 2017 – 60,9%; 2018 – 67,9%; 2019 – 60%. Однак, у літературі зустрічаються дані щодо переважання інфікування Н.р. серед чоловіків [63].

При аналізі отриманих даних, привертає увагу той факт, що за період спостереження лікарями центральних областей України широко застосовувались схеми антигелікобактерної фармакотерапії, які не відповідали критеріям міжнародних консенсусів. Серед усіх проаналізованих нами 13С-уреазних дихальних тестів, проведених для контролю успішності лікування Н.р., такі схеми склали 32,1%.

Ці факти підтверджують результати попередніх досліджень, проведених науковцями ВНМУ ім. М.І. Пирогова, які свідчать про наявність труднощів із правильністю вибору методів діагностики, тривалості антигелікобактерної фармакотерапії, схем ерадикації Н.р. та методів контролю успішності проведеного лікування у лікарів центральних областей України [51].

Слід зазначити, що для сучасної практичної медицини призначення некоректних схем та допущення помилок при лікуванні Н.р. інфекції є загальною проблемою. Зокрема, у дослідженні O. Nyssen et al. було встановлено, що причиною неуспішної ерадикації Н.р. в європейських країнах є помилки, подібні до тих, яких припускаються українські лікарі [147].

Водночас, потрібно відмітити, що питома вага некоректних схем серед тих, що використовувались лікарями центральних областей України при проведенні антигелікобактерної фармакотерапії, з 2016 року достовірно зменшувалась. Найменша їх кількість спостерігалась у 2019 році – 8,2%. Таку позитивну тенденцію можливо пояснити роз'яснювальною роботою серед лікарів, яку проводять на своїх засіданнях ГО «Асоціація лікарів загальної практики – сімейної медицини Вінницької області» та Вінницького осередку УГА. Під час таких заходів регулярно обговорюються сучасні підходи до призначення ерадикації Н.р. згідно останніх міжнародних рекомендацій, на прикладах розборів

клінічних випадків аналізуються помилки і невдалі призначення схем ерадикації Н.р.

При аналізі результатів дихальних тестів із ^{13}C -міченою сечовиною, що використовувались для контролю успішності ерадикації Н.р. за 2006-2019 роки, встановлено, що середній відсоток успішної ерадикації Н.р. за весь період спостереження незалежно від використаних схем становив 76,4%.

У хворих, яким призначались коректні схеми антигелікобактерної фармакотерапії (згідно Маастрихтських домовленостей), успішна ерадикації Н.р. досягалась в 81,3%, тоді як при призначенні некоректних схем лікування Н.р. успіх досягався лише у 65,6% випадків ($p < 0,01$).

Такий важливий фактор, як некоректний вибір ерадикаційних схем, що, безумовно, впливає на ефективність лікування, слід обов'язково брати до уваги [44, 147].

Згідно нашого дослідження, серед схем, призначених згідно Маастрихтських рекомендацій, найбільш ефективними були: ІПП+Кл+Ам – 81,6%, ІПП+Кл+Ам+В – 87% та ІПП+Т+М+В – 83,9%. Найменшу ефективність мала схема ІПП+Кл+М – 68,1%. Різниця між групою ІПП+Кл+М та групами ІПП+Кл+Ам, ІПП+Кл+Ам+В та ІПП+Т+М+В була достовірною ($p < 0,01$).

Схожі результати успішності ерадикації Н.р. були отримані під час аналізу інформації про пацієнтів з України, результати лікування яких зареєстровані у базі Міжнародного багатоцентрового проспективного неінтервенційного реєстру Нр-EuReg до лютого 2022 р. [44], що свідчить про приблизно однакову чутливість Н.р. до антибактеріальних препаратів основних схем АГБТ у різних регіонах України.

Ефективність схеми антигелікобактерної терапії ІПП+Кл+М за різні роки спостереження становила: у 2006 – 63,7%, 2007 – 75%, 2008 – 62,5%, 2010 – 80%, 2011 – 77,8%, 2012 – 66,7%, 2013 – 33,3%, 2014 – 33,3%, 2019 – 50% випадків. Низька ефективність такої схеми ймовірно обумовлена високою резистентністю Н.р. до похідних метронідазолу в Україні [4, 5, 7, 34].

Великий відсоток неуспішної ерадикації *H.p.* при застосуванні схеми на основі ППП+Кл+М, ймовірно, спонукав лікарів центральних областей України до зменшення ($p < 0,05$) кількості призначень цієї схеми у 2012, 2013, 2014 та 2019 роках (7,9%, 3,7%, 1,4% та 4,2% відповідно), а в 2015, 2016, 2017 та 2018, вірогідно, така схема не призначалась взагалі, оскільки не було проведено жодного контролю ерадикації після використання такої схеми.

Варто зазначити, що потрійна терапія з кларитроміцином залишається найбільш затребуваною схемою ерадикаційної терапії в більшості регіонах світу. У той же час за останні роки ефективність вищевказаної схеми істотно знизилась [120]. Ефективність потрійної схеми антигелікобактерної фармакотерапії згідно з останніми мета-аналізами знаходиться приблизно на рівні 69-77% [80, 158, 189], що нижчим за отриманий нами результат.

P. Malfertheiner зазначає, що додавання вісмуту до препаратів потрійної схеми дозволяє зберегти високі показники ефективності антигелікобактерної терапії першої лінії, подолати резистентність *H.p.* до кларитроміцину у конкретного пацієнта, знизити поширеність в популяції нечутливих до кларитроміцину штамів *H.p.*, а також компенсувати відсутність нових антибактеріальних препаратів з вираженою активністю відносно *H.p.* [124].

З урахуванням викладеного вище, вивчаються клінічні переваги додавання вісмуту трикалію дицитрату до препаратів потрійної терапії [45, 60, 128].

Проведене в Китаї дослідження продемонструвало високу ефективність 14-денної потрійної терапії із застосуванням препарату вісмуту (ІТТ 93,7%, РР 97,4%) [180]. Це дослідження підтвердило можливість подолання резистентності до макролідів при додаванні в схеми ерадикації вісмуту трикалію дицитрату.

В ряді досліджень було показано, що десятиденна потрійна терапія забезпечувала ерадикацію лише в 73,3% випадків, в той час як додавання до неї вісмуту трикалію дицитрату підвищувало ефективність лікування до 93,3% [112].

Ефективність вісмут-вмісних схем антигелікобактерної терапії в Україні вивчалася рядом вчених. Так, за даними Ю.М. Степанова та співавт. (2016), при використанні аналогічної 10-денної чотириконтентної схеми (вісмуту

субцитрат, амоксицилін, кларитроміцин, ІПП) для терапії першої лінії ерадикація була досягнута в 94,3% випадків [38].

За повідомленням Дорофєєва А.Е. і співавт. (2016) використання 4-компонентної терапії першої лінії, що містить колоїдний субцитрат вісмуту, дозволило після 10 днів лікування домогтися ерадикації майже у 93% хворих, причому навіть у пацієнтів з попереднім застосуванням макролідів [10].

Такі ж оптимістичні дані щодо використання колоїдного вісмуту субцитрату в схемах ерадикації Н.р. у хворих на хронічний гастрит продемонстровано у дослідженні Осьодло Г.В. та співавторів (2021) в якому вивчалось фармакоекономічне обґрунтування призначення схем АГБТ із додаванням колоїдного вісмуту субцитрату. Доцільність використання таких схем ерадикації Н.р. обґрунтована вищою в 1,2 раза (на 20 %) антигелікобактерною активністю, кращою в 1,6 раза (на 60 %) витратною ефективністю та вищою в 1,4 раза (на 40 %) корисністю витрат [23].

Слід зазначити, що навіть при попередньому невдалому використанні інших схем, до складу яких входив кларитроміцин, схема ерадикації Н.р. на основі ІПП+Кл+Ам+В виявилась ефективною [29].

В нашому дослідженні було встановлено високу ефективність схеми ерадикації Н.р. на основі ІПП+Кл+Ам+В з 2006 по 2019 роки: у 2006 – 100%, 2007 – 100%, 2008 – 100%, 2010 – 100%, 2011 – 91,7%, 2013 – 88,9%, 2014 – 83,3%, 2017 – 100%, 2018 – 90%, 2019 – 85,7%.

Виключенням були 2009, 2012, 2015 та 2016 роки, коли ефективність схеми ерадикації Н.р. на основі ІПП+Кл+Ам+В становила 66,9%, 50%, 33,3% та 60% відповідно. Після проведення додаткового аналізу причин неефективності такої схеми саме в 2009, 2012, 2015 та 2016 роках нами встановлено, що всі хворі, яким виконувався контроль успішності лікування, в якості ІПП отримували омепразол. Саме це могло призвести до зниження ефективності ерадикації.

При порівнянні ефективності різних генерацій ІПП в схемі ерадикації на основі ІПП+Кл+Ам+В, було встановлено, що омепразол був достовірно ($p < 0,01$) менш ефективним порівняно із використанням пантопрозолу, лансопрозолу,

рабепразолу та езомепразолу (68% проти 87,1%, 100%, 100% та 88,9% відповідно).

Водночас, в інших схемах ерадикації Н.р. відмінностей в ефективності ерадикації в залежності від застосування ІПП різних генерацій встановлено не було.

Важливо відзначити, що, з урахуванням зростання антибіотикорезистентності Н.р., в даний час відзначається тенденція до зниження ефективності класичних схем лікування, що застосовуються в якості терапії першої лінії [167]. Якщо, згідно з останніми мета-аналізами, ефективність потрійної схеми ерадикаційної терапії знаходиться на рівні близько 69-77%, то класична квадротерапія з препаратами вісмуту – на рівні 77,6-78,3% [80, 117, 158, 189].

Згідно нашого дослідження, ефективність класичної квадротерапії, що містить ІПП+Т+М+В, склала 83,9%. Аналізуючи ефективність такої схеми в залежності від використаного ІПП, нами встановлено певні відмінності. Зокрема, відсоток успішної ерадикації Н.р. при використанні в цій схемі пантопразолу становив 88,2%, лансопразолу – 100%, рабепразолу – 100%, езомепразолу – 80%. Однак, при використанні омепразолу в схемі ерадикації Н.р. на основі ІПП+Т+М+В її ефективність становила 66,7%. Хоча і не було встановлено достовірної ($p > 0,05$) різниці в ефективності між омепразолом та пантопразолом, лансопразолом, рабепразолом і езомепразолом, що, можливо, можна бути пояснене недостатньою кількістю спостережень, однак, дана тенденція подібна із використанням омепразолу в схемі ерадикації ІПП+Кл+Ам+В.

Також, потрібно звернути увагу і на той факт, що застосування класичної квадротерапії обмежене різким зниженням комплаєнтності хворих. А зниження комплаєнса могло мати негативний вплив на рівень ерадикації.

Так, S.S. Као та співавт. [105] провели багатofакторний аналіз, який встановив, що прихильність до терапії є єдиним незалежним клінічним фактором, що впливає на ефективність ерадикації Н.р.

Можливо саме цим чинником можна пояснити той факт, що ерадикаційна схема, що містить ІПП, тетрациклін, метронідазол та вісмуту трикалію дицитрат, була застосована лише в 31 випадку за весь період нашого дослідження.

Останні огляди рекомендують індивідуальний вибір схеми лікування з урахуванням профілю антибактеріальної резистентності у конкретній місцевості [124], але оскільки це неможливо при призначенні емпіричного лікування, варто зазначити, що найбільш часто використовувана у центральних областях України потрійна ерадикаційна схема не призводить до досягнення рекомендованого рівня ефективності не менше 90%, а застосування класичної квадротерапії обмежене різким зниженням комплаєнтності хворих.

Отримані нами дані демонструють, що додавання вісмуту трикалію дицитрату до препаратів стандартної потрійної терапії дозволяє підвищити рівень ерадикації, який, тим не менше, залишається недостатнім.

На думку N. Talley et al., в клінічній практиці терапевтичні невдачі пов'язані і з соціально-економічними факторами [184]. Так, в дослідженні A. Arrondo Velasco був продемонстрований прямий взаємозв'язок між низькою прихильністю до лікування і недостатньою увагою з боку сім'ї і соціального оточення [54]. Крім цього, важливими соціально-економічними факторами є матеріальні проблеми і умови проживання [30].

Серед причин недостатньої успішності ерадикації Н.р. роглядається низька доза ІПП в схемах АГБТ.

Зокрема, в роботі Г.Д. Фадєєнко та співавторів було проведено аналіз діагностики, лікування та контролю ерадикації Н.р. в Україні у хворих на КЗГЕЗ на підставі аналізу бази «Європейського реєстру лікування *Helicobacter pylori*». Автори встановили, що серед 841 пролікованих пацієнтів із КЗГЕЗ, в схемах АГБТ 91,6% отримували низьку дозу ІПП, 7,2% приймали стандартні дози ІПП і 1,2% – високі. Аналізуючи контроль АГБТ було встановлено, що невдала ерадикація Н.р. спостерігалась у 20% пацієнтів, які отримували низькі дози ІПП не залежно від використаних антибактеріальних препаратів у схемах АГБТ, тоді

як при використанні стандартних і високих доз ІПП при проведенні АГБТ успішна ерадикація Н.р. була досягнута у 100% пацієнтів [44].

Таким чином, необхідність вивчення критеріїв кислотоблокування, при яких буде досягнута успішна ерадикація Н.р., та розробки прогностичних критеріїв для визначення оптимальної дози ІПП з метою проведення успішної АГБТ є безумовною [104].

Враховуючи велику кількість факторів, які впливають на ефективність АГБТ, зокрема, такі як чутливість до антибіотиків, недостатнє пригнічення секреції НСІ, доза та кратність призначених ІПП, генотипи Н.р. та комплаєнс пацієнтів [178], ми провели вивчення критеріїв ефективності блокування секреції НСІ в парієтальних клітинах шлунка при успішній ерадикації Н.р.

Слід зазначити, що існують декілька критеріїв оцінки кислотоінгібіції для проведення успішної ерадикації Н.р., що пов'язані із фізіологічними властивостями Н.р. Вважається, що Н.р. здатний існувати в межах внутрішньошлункового рН 4,0-8,0, однак, активний ріст спостерігається при внутрішньошлунковому рН 6,0-8,0. Водночас, при внутрішньошлунковому рН від 4,0 до 6,0 її життєдіяльність зберігається, а розмноження припиняється, що робить Н.р. менш чутливим до АГБТ, зокрема до амоксициліну [169].

Крім того, підвищення рН від 3,5 до 5,5 збільшує ефективність амоксициліну *in vitro* більш ніж у 10 разів. Амоксицилін стає бактерицидним при рН 4,5-7,4, але не при рН 3,0, оскільки при такому рН пригнічується експресія генів, які кодують компоненти клітинної оболонки та білки, необхідні для поділу клітин [126]. Активність кларитроміцину найвища при рН 7,4, тоді як при рН 5,0 – мінімальна, а активність при рН 6,8 є проміжною [178].

Виходячи із вищезазначених результатів, оптимальний внутрішньошлунковий рН для успішної ерадикації Н.р. має становити від рН > 4,0 Од.

З метою оцінки ступеню ефективності кислотоінгібіції для успішної АГБТ, нами був проведений аналіз результатів добових гастро-рН-моніторингів на 5-7 добу прийому ерадикаційної терапії у хворих із успішною елімінацією Н.р.

Встановлено, що за добу для успішної ерадикації *H.p.*, відсоток із внутрішньошлунковим $\text{pH} \geq 4,0$ од. від всіх вимірів внутрішньошлункового pH складав $76,0 \pm 6,59\%$, що становило $18,4 \pm 1,6$ год. Для критерію внутрішньошлункового $\text{pH} \geq 5,0$ од. відсоток від всіх вимірів внутрішньошлункового pH був $62,4 \pm 7,91\%$ від всіх вимірів внутрішньошлункового pH , що становило $14,9 \pm 1,9$ год. Крім того, аналіз результатів добового гастро- pH -моніторингу показав, що кількість вимірів внутрішлункового $\text{pH} \geq 6,0$ од. складала $45,2 \pm 7,25\%$ від всіх вимірів за добу, що становило $10,8 \pm 1,7$ год.

Схожі результати отримали Yang JC та Wang HL із співавторами. Вони констатували, що для проведення успішної ерадикації *H.p.*, необхідно що б внутрішньошлунковий $\text{pH} \geq 4,0$ од. був більше 75% часу від усього дослідження, а внутрішньошлунковий $\text{pH} \geq 5,5$ од. має становити не менше ніж 4 год. за добу [192].

Більш жорсткі вимоги до блокування секреції HCl для проведення успішного АГБТ висувають Sugimoto M, та Furuta T. із співавторами. Зокрема, вони констатують, що для успішної АГБТ медіана 24-годинного внутрішньошлункового pH має становити 6,4 (діапазон 5,0-7,6), а ступінь і тривалість блокування HCl на рівні внутрішньошлункового $\text{pH} > 4$ слід підтримувати протягом 24 годин [178]. Такої ж думки дотримуються ряд інших дослідників, які вивчають проблеми подолання резистентності *H.p.* до АГБТ шляхом посилення блокування секреції HCl за рахунок прийому ІПП [104, 124, 145].

Окрема увага дослідниками кислотоблокуючої дії ІПП при проведенні АГБТ звертається на ефективність блокування секреції HCl у нічний період часу [124].

В нашому дослідженні за результатами добового гастро- pH -моніторингу у групі хворих на КЗГЕЗ із успішною ерадикацією *H.p.* було встановлено, що на 5-7 добу прийому АГБТ внутрішньошлунковий $\text{pH} \geq 4,0$ од. у нічний період часу (з 22:00 до 07:00) складав $72,9 \pm 7,79\%$ від всіх вимірів внутрішньошлункового pH

даного періоду, що становило $6,6 \pm 0,7$ год. Для внутрішньошлункового $\text{pH} \geq 5,0$ од. – $62,5 \pm 8,79\%$ від всіх вимірів внутрішньошлункового pH даного періоду часу, що становило $5,6 \pm 0,8$ год., а внутрішньошлунковий $\text{pH} \geq 6,0$ од. за нічний період часу складав $42,5 \pm 8,3\%$ від всіх вимірів, що становило $3,4 \pm 0,7$ год. відповідно.

В той же час варто зазначити, що добовий гастро- pH -моніторинг є довготривалим дослідженням, що зменшує прихильність пацієнтів до такого обстеження та обумовлює проведення меншої кількості обстежень. Однак, методика експрес-гастро- pH -моніторингу передбачає менше часу на проведення дослідження, а його результати співставні із добовим гастро- pH -моніторингом [46].

Нами проведено аналіз результатів експрес гастро- pH -моніторингу на 5-7 добу прийому АГБТ, виконаних у хворих із успішною та невдалою ерадикацією Н.р. За допомогою непараметричного методу Спірмена нами встановлений тісний кореляційний зв'язок між значеннями показників експрес-гастро- pH -моніторингу на 5-7 добу прийому АГБТ та успішністю ерадикації Н.р. Зокрема, було встановлено тісний кореляційний зв'язок ($p < 0,03$) між успішною ерадикацією Н.р. і показником внутрішньошлункового max pH ($\rho = 0,3$) під час проведення АГБТ та тісний кореляційний зв'язок ($p < 0,05$) між успішною ерадикацією Н.р. та середнім показником внутрішньошлункового $\bar{X} \text{ pH}$ ($\rho = 0,27$). Додатково встановлено кореляційний зв'язок ($p < 0,03$) між успішною ерадикацією Н.р. та показником внутрішньошлункової Mo pH ($\rho = 0,3$).

Крім того, з метою оцінки діагностичної здатності комплексу показників внутрішньошлункового pH (max pH , $\bar{X} \text{ pH}$, Mo pH та Me pH) експрес-гастро- pH -моніторингу для прогнозування успішної ерадикації Н.р., нами розрахована чутливість та специфічність для кожного показника на 5-7 добу прийому АГБТ, а також визначена якість моделі за допомогою ROC-аналізу. Для max pH найкраща точка відсічення $> 5,92$: чутливість $89,7$ (95% CI: $75,8 - 97,1$), специфічність $60,0$ (95% CI: $26,2 - 87,8$). AUC $0,72 \pm 0,1$; $p < 0,05$. Відповідно до класифікації моделей ROC-кривої дана модель має добру якість. Для $\bar{X} \text{ pH}$ найкраща точка відсічення

>4,91: чутливість 69,2 (95% CI: 52,4 – 83), специфічність 70,0 (95% CI: 34,8-93,3). AUC $0,72 \pm 0,1$; $p < 0,04$. Відповідно до класифікації моделей ROC-кривої дана модель має добру якість. Для Me рН найкраща точка відсічення $pH > 4,4$: чутливість 69,2 (95% CI: 52,4 – 83,0), специфічність 70,0 (95% CI: 34,8-93,3). AUC $0,71 \pm 0,1$; $p < 0,04$. Відповідно до класифікації моделей ROC-кривої модель для Me рН як і модель для Мо рН має добру якість.

Таким чином, методику експрес гастро-рН-моніторингу може бути використана при оцінці достатності кислотоблокуючої дії ІПП для успішної ерадикації Н.р.

Відомо, що ефективність кислотоблокуючої дії ІПП залежить від активності ізоензиму CYP2C19 у обстежених пацієнтів [178]. Вважається, що, що 2/3 європеїдної популяції відносяться до швидких метаболізаторів і саме тому у таких пацієнтів ефективність ерадикації Н.р. може значно знижуватись [188].

Виходячи із зазначеного вище, доцільним було б проводити встановлення активності цитохрому Р-450 (CYP2C19 генотипу) для вибору оптимальної дози ІПП [99, 176].

Однак, проведення таких обстежень суттєво сповільнять призначення антигелікобактерного лікування та призведуть до його здорожчання, а в умовах країн із обмеженим фінансуванням галузі охорони здоров'я до яких відноситься і Україна, визначення активності цитохрому Р-450 будуть мало доступними для широкого кола пацієнтів [121, 124].

Базуючись на дослідженнях С.Г. Мелащенко та В.В. Чернобрового, які вивчали секреторну функцію шлунка при КЗГЕЗ органів травлення в залежності від загострення чи ремісії захворювання, а також від наявності чи відсутності Н.р. Авторами відзначено, що на рівень секреції HCl в парієтальних клітинах шлунка не впливають стать, вік хворих, фаза і тривалість захворювання та тютюнопаління [19, 20]. А також встановлено, що при всіх різновидах КЗГЕЗ середні величини показників експрес-гастро-рН-моніторингу достовірно не відрізняються ($p > 0,05$), що, у порівнянні з контрольними групами (практично здорові, атрофічний гастрит

тіла шлунка), характеризує посилену секрецію хлористоводневої кислоти (відмінності достовірні) [47].

Базуючись на даних літератури, ми хотіли провести порівняльний аналіз базальної секреції шлунка у хворих на КЗГЕЗ в залежності від відповіді пацієнтів із КЗГЕЗ на прийом ІПП і розглянути показники експрес-гастро-рН-моніторингу, як маркери прогнозування ефективності стандартної дози ІПП при проведення АГБТ. Підставою до розподілу пацієнтів на групи стали результати контрольного експрес-гастро-рН-моніторингу, виконані на 5-7 добу прийому АГБТ [27].

Нами встановлено кореляційний зв'язок між рівнем базальної секреції НСІ у хворих на КЗГЕЗ до початку лікування та ефективністю кислотоблокуючої дії ІПП в схемах АГБТ для проведення успішної ерадикації Н.р. за наступними показниками експрес-гастро-рН-моніторингу: \min рН – 0,21 ($p < 0,05$), X рН – 0,22 ($p < 0,05$), Mo рН – 0,35 ($p < 0,01$) та Me рН – 0,37 ($p < 0,01$).

Водночас за \max рН такий зв'язок був відсутнім ($p > 0,05$) і коефіцієнт рангів Спірмена становив 0,05.

З метою оцінки діагностичної здатності комплексу показників внутрішньошлункового рН (\min рН, \max рН, X рН, Mo рН та Me рН) експрес-гастро-рН-моніторингу нами розрахована чутливість та специфічність для кожного показника, а також визначена якість моделі за допомогою ROC-аналізу. Зокрема, згідно аналізу ROC-кривої для \min рН, найкраща точка відсічення $> 2,2$: чутливість 49,4% (95% СІ: 37,8 – 61,0), специфічність 76,8% (95% СІ: 66,2 – 85,4). AUC 0,62 \pm 0,05; $p < 0,009$. Відповідно до класифікації моделей ROC-кривої дана модель мала середню якість.

Для \max рН найкраща точка відсічення $> 5,88$: чутливість 46,1 (95% СІ: 36,5 – 59,7), специфічність 65,9 (95% СІ: 50,8-72,7). AUC 0,53 \pm 0,05; $p > 0,05$. Відповідно до класифікації моделей ROC-кривої дана модель мала незадовільну якість.

Для X рН найкраща точка відсічення $> 2,48$: чутливість 77,9 (95% СІ: 72,9 – 90,7), специфічність 42,7 (95% СІ: 28,4-50,4). AUC 0,63 \pm 0,04; $p < 0,004$. Відповідно до класифікації моделей ROC-кривої дана модель мала середню якість.

Для Мо рН найкраща точка відсічення $>2,35$: чутливість 61,0 (95% СІ: 49,2 – 72,0), специфічність 62,2 (95% СІ: 49,6-71,6). AUC $0,72\pm 0,04$; $p<0,0001$. Відповідно до класифікації моделей ROC-кривої модель для Мо рН має добру якість.

Для Ме рН найкраща точка відсічення $>2,3$: чутливість 61,0 (95% СІ: 49,2 – 72,0), специфічність 67,1 (95% СІ: 55,8-77,1). AUC $0,71\pm 0,04$; $p<0,0001$. Відповідно до класифікації моделей ROC-кривої модель для Ме рН як і модель для Мо рН має добру якість.

Таким чином, провівши аналіз результатів базальної секреції НСІ нами встановлено, що у пацієнтів із низькою чутливістю до ІПП показники внутрішньошлункового рН будуть більш низькими. Отримані нами дані допоможуть практичному лікарю правильно оцінити секреторну функцію шлунка до початку ерадикації Н.р. та індивідуально призначити стандартну або подвійну дозу ІПП в схемах АГБТ, що призведе до збільшення ефективності ерадикаційної терапії.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено вирішення актуального завдання підвищення ефективності антигелікобактерної фармакотерапії при лікуванні КЗГЕЗ на підставі вивчення результатів дихальних тестів із ^{13}C -міченою сечовиною та аналізу показників експрес-гастро-рН-моніторингу і добового гастро-рН-моніторингу до початку лікування та на 5-7 добу прийому АГБТ.

1. За результатами аналізу дихальних тестів із ^{13}C -міченою сечовиною, виконаних для первинної діагностики Н.р. встановлено, що у хворих на КЗГЕЗ з 2009 року достовірно зменшується ($p < 0,05$ та $< 0,01$) первинна інфікованість Н.р. Найменший відсоток інфікованих Н.р. у хворих із КЗГЕЗ спостерігається у віковій групі до 20 років (39,6%), а максимальна інфікованість Н.р. діагностована у віковій групі 71 і старше – 66,7%.

2. У 81,3% хворих, яким призначались коректні схеми АГБТ (згідно Маастрихтських домовленостей), досягалась успішна ерадикації Н.р., тоді як при призначенні некоректних схем лікування Н.р. успіх досягався лише у 65,6% випадків ($p < 0,01$).

3. Вибір омепразолу в схемі ерадикації Н.р. на основі ІПП+Кл+Ам+В призводить до достовірно ($p < 0,01$) гірших результатів ерадикації порівняно із використанням пантопразолу, лансопразолу, рабепразолу та езомепразолу: 68% проти 87,1%, 100%, 100% та 88,9% відповідно.

4. Підтримка рівня внутрішньошлункового $\text{pH} \geq 5,0$ впродовж $14,9 \pm 1,9$ год. та рівня внутрішньошлункового $\text{pH} \geq 6,0$ впродовж $10,8 \pm 1,7$ год. на добу є достатньою для успішної ерадикації Н.р. у хворих із КЗГЕЗ.

5. За результатами експрес-гастро-рН-моніторингу встановлено, що для проведення успішної АГБТ необхідно щоб показники внутрішньошлункового рН на 5-7 добу лікування становили: $\text{max pH} > 5,92$ (AUC $0,72 \pm 0,1$; $p < 0,05$), середній $\text{X pH} > 4,91$ (AUC $0,72 \pm 0,1$; $p < 0,04$), $\text{Mo pH} > 3,68$ (AUC $0,72 \pm 0,1$; $p < 0,04$) та $\text{Me pH} > 4,4$ (AUC $0,71 \pm 0,1$; $p < 0,04$).

6. За результатами експрес-гастро-рН-моніторингу до початку лікування встановлено, що для достатньої кислотоблокуючої дії ІПП у стандартній дозі 2

рази на добу та успішного проведення АГБТ необхідно щоб показники внутрішньошлункового рН становили: для \min рН $>2,2$ (AUC $0,62\pm 0,05$; $p<0,009$), для X рН $>2,48$ (AUC $0,63\pm 0,04$; $p<0,004$), для Mo рН $>2,35$ (AUC $0,72\pm 0,04$; $p<0,0001$) та для Me рН $>2,3$ (AUC $0,71\pm 0,04$; $p<0,0001$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Під час проведення АГБТ необхідно дотримуватись призначень схем, рекомендованих Маастрихтськими домовленостями, що дозволяє досягнути ерадикації Н.р. у 81,3% хворих, тоді як при призначенні некоректних схем лікування Н.р. успіх досягався лише у 65,6% випадків ($p<0,01$).

2. Використання експрес-гастро-рН-моніторингу до початку лікування та на 5-7 добу прийому АГБТ є методикою, яка дозволяє прогнозувати успішність ерадикації Н.р. та передбачити індивідуальний підбір дози ІПП для проведення вдалої АГБТ.

3. На 5-7 добу прийому АГБТ у хворих на КЗГЕЗ, при показниках внутрішньошлункового рН \max рН $\geq 5,92$ од., для X рН $\geq 4,91$ од., для Mo рН $\geq 3,68$ од. та Me рН $>4,4$ од. прогнозується успішна ерадикація Н.р.

4. Наявність у хворих на КЗГЕЗ до початку прийому АГБТ показників внутрішньошлункового рН \min рН $\leq 2,2$ од., X рН $\leq 2,48$ од., Mo рН $\leq 2,35$ од. та Me рН $\leq 2,3$ од., є підставою для збільшення стандартної дози ІПП в схемі АГБТ з метою досягнення критеріїв успішної ерадикації Н.р.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. А.с. 1388800 СССР. МКИ 3 G01 N33/48. Способ определения обострения язвенной болезни. Чернобровый В. Н. (СССР). N 3829442/28-14; Заявлено 24.12.84; Опубл. 16.04.88. Бюл. N 14. 3 с
2. А.с. 1399677 СССР. МКИ 3 G01 N33/48. Способ определения кислотообразующей функции желудка. Чернобровый В.Н. (СССР). N 3804526/28-14; Заявлено 24.10.84; Опубл. 30.05.88. Бюл. N20. 4 с.
3. Бабак М. О., Фадєєнко Г. Д. Порівняльна ефективність потрійних схем антихелікобактеріальної терапії у хворих з виразкою дванадцятипалої кишки, асоційованою з резистентними штамми *Helicobacter pylori*. *Сучасна гастроентерологія*. 2002. № 1 (7). С. 39-41.
4. Бабак О. Я. Частота рецидивов дуоденальних язв, асоційованих с резистентними штамми *H. pylori* после ерадикационной терапії // *Врачебный практикум*. 2002. № 3. С. 7-10.
5. Бабак О. Я. Эффективность и безопасность препарата “Орнистат” в лечении пептических язв желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H. Pylori*. *Сучасна гастроентерологія*. 2005. № 2 (22). С. 82-87.
6. Боброва В. І., П'янкoва О. В., Надьлчій Н. І. Епідеміологічні аспекти перебігу хронічної гастродуоденальної патології у дітей. *Сучасна гастроентерологія*. 2010. № 2 (52). С. 33-36.
7. Бодревич Б. Б. Про резистентність до антибіотиків штамів *Helicobacter pylori* в Україні. *Гастроентерологія*. 2001. № 32. С. 284-290.
8. Будзак І. Я., Гриценко В. І., Гриценко І. І. Внутрішньопорожнинна рН-метрія шлунково-кишкового тракту: Практичне керівництво. / Під ред. В. М. Чернобрового. Вінниця: «Логос», 1999. 80 с.
9. Вдовиченко В. І., Демидова А. Л. Динаміка резистентності штамів *Helicobacter pylori* до антибіотиків та ефективність лікування виразкової

- хвороби дванадцятипалої кишки. *Сучасна гастроентерологія*. 2006. №4(30). С. 55-59.
- 10.Дорофеев А. Э., Руденко Н. Н., Сибилев А. В. Коллоидный субцитрат висмута в лечении хеликобактерной инфекции. *Гастроэнтерология*. 2016. № 1 (59). С. 25-29.
- 11.Заїка С. В. Особливості диференційованого застосування та порівняльна ефективність блокаторів Н⁺-К⁺-АТФ-ази в амбулаторному лікуванні пептичної виразки дванадцятипалої кишки (за даними комп'ютерної внутрішньошлункової рН-метрії) : автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.02. Івано-Франківська державна медична академія. Івано-Франківськ, 2001. 20 с.
- 12.Зак М. Ю. Динаміка серологічних та морфологічних показників атрофічного гастриту в результаті ерадикації *Helicobacter pylori*. *Сучасна гастроентерологія*. 2013. № 3 (71). С. 53-57.
- 13.Інформація та документація. Бібліографічне посилання. Загальні положення та правила складання. (ДСТУ 8302: 2015). (2016). ДП «УкрНДНЦ»; Про затвердження Вимог до оформлення дисертації, наказ Міністерства освіти і науки України № 40 (2017) <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0155-17#Text>.
- 14.Колде Я. К. Практикум по теории вероятностей и математической статистике. М.: «Медицина», 1991. 157 с.
- 15.Колесник П. О. Дослідження інфікованості *Helicobacter pylori* пацієнтів різних вікових груп у Закарпатській області. *Сімейна медицина*. 2008. No 3. С. 108–110.
- 16.Кондратюк Н. М. Визначення базальної секреції хлористоводневої кислоти як прогностичного маркеру ефективності інгібіторів протонної помпи при проведенні ерадикації *Helicobacter pylori* у хворих на кислотозалежні гастроезофагеальні захворювання. *XX Наукова конференція студентів та*

молодих вчених з міжнародною участю «перший крок в науку – 2023»: тези доповідей, м. Вінниця, 21-22 квітня 2023 р. С. 605-606.

17. Кучерявий Ю. А. Как повысить эффективность лечения язвенной болезни. *Consilium Medicum Ukraina*. 2011. № 12. С. 36-42.
18. Мелашенко С. Г. Добовий моніторинг інтрагастрального рН як метод контролю ефективності лікування виразкової хвороби дванадцятипалої кишки антагоністами H₂-рецепторів. *Практична медицина*. 1997. №.5-6. С.40 – 44.
19. Мелашенко С. Г. Показники та циркадний ритм добової внутрішньошлункової кислотності у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки та практично здорових осіб. *Вісник Вінницького державного медичного університету*. 1997. № .2. С.62-63.
20. Мелашенко С. Г. Комп'ютерна добова внутрішньошлункова рН-метрія при виразковій хворобі дванадцятипалої кишки як метод оптимізації діагностики та антисекреторної фармакотерапії: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.02. Національний медичний ун-т ім. О.О.Богомольця. К., 1998. 18 с.
21. Науковий твір «Критерії ефективного ацидоінгібування при проведенні антигелікобактерної фармакотерапії (за результатами експрес-гастро-рН-моніторингу)» Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №112870 Україна Палій І. Г., Чернобровий В. М., Заїка С. В., Чернова І. В., Кондратюк Н. М.
22. Новицький А. О. Оптимізація мікробіологічного виявлення *Helicobacter pylori* : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : [спец.] 03.00.07 “Мікробіологія”; Вінниц. НМУ. Вінниця, 2015. 16 с.
23. Осьодло Г. В., Котик Ю. Я., Калашніков М. А., Осьодло В. В. Поширеність, клінічний перебіг та лікування хронічного гастриту на сучасному етапі *Gastroenterologia*. 2021;55(2):74-80. doi: 10.22141/2308-2097.55.2.2021.233627.

- 24.Палій І. Г., Заїка С. В., Кондратюк Н. М. Ерадикація *Helicobacter pylori*: від чого залежить ефективність антигелікобактерної фармакотерапії (за результатами аналізу дихальних уреазних тестів, виконаних у 2006-2019 роках у Вінницькій області). *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2022. № 26(2). С. 191-201. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(2)-04.
- 25.Палій І. Г., Заїка С. В., Кондратюк Н. М. Роль інгібіторів протонної помпи в успішній ерадикації *Helicobacter pylori*: місце пантопрозолу. *Сучасна гастроентерологія*. 2017. № 4(96). С. 81-89.
- 26.Палій І. Г., Кондратюк Н. М., Заїка С. В. Поширеність *Helicobacter pylori* у Вінницькій області та ефективність схем ерадикації за даними ¹³C-уреазних дихальних тестів (2006-2019). *Сучасна гастроентерологія*. 2020. № 6(116). С. 23-33. <http://doi.org/10.30978/MG-2020-6-23>.
- 27.Палій І. Г., Чернобровий В. М., Заїка С. В., Чернова І. В., Кондратюк Н. М. Критерії ефективного ацидоінгібування при проведенні антигелікобактерної фармакотерапії (за результатами експрес-гастро-рН-моніторингу). *Сучасна гастроентерологія*. 2019. №3 (107). С. 33-40.
- 28.Палій І. Г., Вавринчук В. В., Салабай І. О., Заїка С. В. Сучасні вимоги до проведення ерадикації *Helicobacter pylori* у хворих з ерозивно-виразковими пошкодженнями шлунка та дванадцятипалої кишки. *Сучасна гастроентерологія*. 2010. № 4 (54). С. 111-119.
- 29.Палій І. Г., Заїка С. В. Деякі аспекти лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. *Український терапевтичний журнал*. 2005. № 4. С. 71-75.
- 30.Палій І. Г., Заїка С. В., Чернова І. В. Порівняння впливу S-ізомеру пантопрозолу («Ультера»), омепразолу та лансопрозолу за результатами добового гастро-рН-моніторингу пацієнтів з пептичними ерозивно-виразковими захворюваннями шлунка та дванадцятипалої кишки. *Сучасна гастроентерологія*. 2010. № 5 (55). С. 90-97.

- 31.Палій І. Г. , Заїка С. В. , Колісник С. П. , Вавринчук В. В. , Салабай І. О. Роль інноваційної форми пантопразолу в лікуванні хворих на НПЗП-гастропатію. *Сучасна гастроентерологія*. 2012. № 1 (63). С. 88-93.
- 32.Передерий В. Г., Ткач С. М., Скопченко С. В. Язвенная болезнь. Прошлое, настоящее, будущее. К., 2002. 256 с.
- 33.Передерий В. Г. , Ткач С. М. , Кузенко Ю. Г. , Скопиченко С. В. Кислотозависимые заболевания. Современные подходы к диагностике, лечению и ведению больных с ГЭРБ, пептическими язвами, НПВП-гастропатиями, функциональной диспепсией и другими гиперсекреторными заболеваниями. К.: ООО «Тиса ЛТД», 2008. 425 с.
- 34.Передерий В. Г., Володичева Ю. О., Кузенко Ю. Г. Бактеріологічний метод визначення чутливості *H. Pylori* до антибактеріальних препаратів. *Сучасна гастроентерологія*. 2011. № 3(59). С. 7-10.
- 35.Про затвердження Вимог до оформлення дисертації, наказ Міністерства освіти і науки України № 40 (2017).<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0155-17#Text>.
- 36.Рум'янцев Ю. В., Осьодло Г. В., Калашніков М. А. Кислотозалежні захворювання у військовослужбовців: Частота, структура та особливості поєднаної патології. *Сучасна гастроентерологія*. 2010. №5 (55). С. 65 – 68.
- 37.Скрипник І. М., Вахненко А. В. Порівняльний аналіз ефективності і безпечності режимів першої лінії антигелікобактеріальної терапії у хворих на виразкову хворобу, асоційовану з *Helicobacter pylori*, із супутнім цукровим діабетом. *Сучасна гастроентерологія*. 2010. №3 (55). С. 77-86.
- 38.Степанов Ю. М., Мосійчук Л. М. Роль вісмуту в лікуванні гастродуоденальної патології (огляд літератури та власні дослідження). *Гастроэнтерология*. 2016. № 3 (61). С. 9-16.
- 39.Степанов Ю. М., Власова А. Н. Современные возможности оптимизации антихеликобактерной терапии. *Внутренняя медицина*. 2009. № 4. С. 52-56.

- 40.Ткач С. М. Порівняльна ефективність сучасних методів амбулаторного лікування виразкової хвороби: автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.01.02. Національний медичний ун-т ім. О.О.Богомольця. К., 2000. 37 с.
- 41.Ткач С. М. Сходство и различия ингибиторов протонной помпы: какой препарат считать оптимальным. *Сучасна гастроентерологія*. 2003. №2 (12). С. 89-92.
- 42.Фадєєнко Г. Д. Ингибиторы протонной помпы: критерии выбора *Сучасна гастроентерологія*. 2003. № 4 (14). С. 74-76.
- 43.Фадєєнко Г. Д., Нікіфорова Я. В. Методи діагностики інфекції *Helicobacter pylori* на сучасному етапі: переваги та недоліки для застосування на практиці. *Сучасна гастроентерологія*. 2022. №3-4 (125-126). С. 14-22. doi.org/10.30978/MG-2022-3-14.
- 44.Фадєєнко Г. Д., Швець О. В., Морейра Л. та ін.. Сучасний стан лікування інфекції *H. pylori* в Україні: результати Європейського реєстру лікування *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg). *Сучасна гастроентерологія*. 2022. № 3-4 (125-126). С. 5-13. DOI <http://doi.org/10.30978/MG-2022-3-5>.
- 45.Фадєєнко Г. Д. Де-нол переборює резистентність *Helicobacter pylori* до антибактеріальних препаратів. *Сучасна гастроентерологія*. 2000. № 1. С. 31-33.
- 46.Чернобровий В. В. Вивчення експрес-гастро-рН-моніторингу як засобу діагностики та контролю ефективності кислотоінгібуючої фармакотерапії пептичних Н.р.-асоційованих гастродуоденальних захворювань. Сучасна фармакотерапія із застосуванням інгібіторів Н⁺, К⁺, АТ-ази, їх суть : автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.36. Національний медичний ун-т ім. О.О.Богомольця. К., 2008. 20 с.
- 47.Чернобровий В. В. Експрес-гастро-рН-моніторинг – метод дослідження кислотоутворюючої функції шлунка. *Світ медицини та біології*. 2007. №3. С. 85-90.

48. Чернова І. В. Вивчення індивідуального кислотоінгібуючого впливу блокаторів H^+ , K^+ , АТФ-ази при пептичних пілородуоденальних захворюваннях за даними гастро-рН-моніторингу: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.36. Національний медичний ун-т ім. О. О. Богомольця. К., 2007. 20 с.
49. Чернявський В. В. Науково-практичне обґрунтування неінвазивних діагностично-лікувальних підходів при захворюваннях езофагогастродуоденальної зони, печінки, підшлункової залози: автореф. дис... д-ра. мед. наук: 14.01.36. Національний медичний ун-т ім. О. О. Богомольця. К., 2018. 33 с.
50. Чернявський В. В. Сучасні аспекти та "підводні камені" лікування *Helicobacter pylori* асоційованих захворювань. *Сучасна гастроентерологія*. 2017. № 4 (96). С. 56-60.
51. Яцюк С. О., Палій І. Г., Ткачук І. В. Проблемні питання діагностики, лікування, та контролю ерадикації інфекції *Helicobacter pylori* на етапі надання первинної медико-санітарної допомоги (за результатами опитування лікарів первинної ланки). *Сучасна гастроентерологія*. 2019. № 1(105). С. 7-17.
52. Agudo S., Perez-Perez G., Alarcon T. High prevalence of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* strains and risk factors associated with resistance in Madrid, Spain. *J. Clin. Microbiol.* 2010. Vol. 48. № 10. P. 3703–3707.
53. Andreev D. *Helicobacter pylori* Eradication Therapy: Current Regimens. *Adv Res Gastroenterol Hepatol.* 2017. № 7(2):555710. doi: 10.19080/ARGH.2017.07.555710.
54. Arrondo Velasco A., Sainz Suberviola M. L., Andrés Esteban E.M. et al. Factors associated with adherence in HIV patients. *Farm Hosp.* 2009. Vol. 33 (1). P. 4–11.
55. Auesomwang C., Maneerattanaporn M., Chey W. D., Kiratisin P. Ten-day high-dose proton pump inhibitor triple therapy versus sequential therapy for

- Helicobacter pylori eradication. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33: 1822-1828 [PMID: 29804294 DOI: 10.1111/jgh.14292].
56. Baingana R. K., Kiboko Enyaru J., Davidsson L. Helicobacter pylori infection in pregnant women in four districts of Uganda: role of geographic location, education and water sources. *BMC Public Health*. 2014. Vol. 14. P. 915.
57. Bardou M., Martin J. Pantoprazole: from drug metabolism to clinical relevance. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008. № 4. P. 471-483.
58. Bardhan K., Bayerdorffer E., Veldhuyzen van Zanten S.J. et al. The HOMER Study: the effect of increasing the dose of metronidazole when given with omeprazole and amoxicillin to cure Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*. 2000. Vol. 5. № 4. P. 196–201.
59. Best L. M., Takwoingi Y., Siddique S. Non-invasive diagnostic tests for Helicobacter pylori infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018. № 15;3(3):CD012080. doi: 10.1002/14651858.CD012080.pub2. PMID: 29543326; PMCID: PMC6513531.
60. Bland M. V., Ismail S., Heinemann J.A.. The action of bismuth against Helicobacter pylori mimics but is not caused by intracellular iron deprivation. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2004. Vol. 48. № 6. P. 1983–1988.
61. Bonsor, D. A.; Sundberg, E. J. Roles of adhesion to epithelial cells in gastric colonization by Helicobacter pylori. *Helicobacter pylori in Human Diseases*. 2019: P. 57-75.
62. Bordin D.S., Plavnik R.G., Nevmerzhitkiy V.I. et al. Prevalence of H. pylori among medical employees in Russia/ *Helicobacter*. 2017. Vol. 22. Suppl. 1. P. 97.
63. Bordin D., Morozov S., Plavnik R., Bakulina Natalia et al. Helicobacter pylori infection prevalence in ambulatory settings in 2017-2019 in RUSSIA: The data of real-world national multicenter trial. *Helicobacter*. 2022 №27(5). e12924. doi: 10.1111/hel.12924.
64. Bujanda L., Nyssen O. P., Vaira, D. Antibiotic Resistance Prevalence and Trends in Patients Infected with Helicobacter pylori in the Period 2013-2020: Results of

- the European Registry on H. pylori Management (Hp-EuReg). *Antibiotics (Basel)*, 2021. № 10(9). P 1058. doi: 10.3390/antibiotics10091058
65. Burget D.W., Chiverton S.G., Hunt R.H. Is there an optimal degree of acid suppression for healing of duodenal ulcers? A model of the relationship between ulcer healing and acid suppression. *Gastroenterology*. 1990. V.99. P. 345-351.
66. Calafatti A. S, Santos A., Da Silva C. M. F. Transfer of metronidazole to gastric juice: impact of Helicobacter pylori infection and omeprazole. *Scand J Gastroenterol*. 2000. V. 35. P. 699-704.
67. Celle G., Savarino V., Mela G.S. Patologia acida-correlata e pH-metria gastrica continua prolungata. Piliivi fisiopatologici e implicazioni the rapeuche *Recenti-Prog.Med*.1989. V.80, N 9. P. 485 - 492.
68. Chan F. K., Sung J. J., Chung S. C. Randomised trial of eradication of Helicobacter pylori before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet*. 1997. V. 350. P. 975-979.
69. Chey W. D., Leontiadis G. I., Howden C. W. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection. *Am J Gastroenterol*. 2017. № 112(2). P. 212–239.
70. Chiba T., Malfertheiner P., Satoh H. Proton Pump Inhibitors: A Balanced View. *Front Gastrointest Res. Basel, Karger*. 2013. № 32. P. 1–17.
71. Corthésy B. Role of secretory immunoglobulin A and secretory component in the protection of mucosal surfaces. *Future Microbiol*. 2010. № 5. P. 817–829.
72. De Francesco V., Zullo A., Perna F. Helicobacter pylori antibiotic resistance and [13C]urea breath test values. *J Med Microbiol*. 2010. № 59. P. 588-591 [PMID: 20093375 DOI: 10.1099/jmm.0.018077-0];
73. De Francesco V., Ridola L., Hassan C., Bellesia A. Two-week Triple Therapy with either Standard or High-dose Esomeprazole for First-line H. pylori Eradication. *J Gastrointest LiverDis*. 2016. № 25. P. 147-150 [PMID: 27308644 DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.252.2w3].
74. Debets-Ossenkopp Y. J., Herscheid A. J., Pot R. Vanderbroucke-Grauls CM. Prevalence of Helicobacter pylori resistance to metronidazole, clarithromycin,

- amoxicillin, tetracycline and trovafloxacin in The Netherlands. *J Antimicrob Chemother.* 1999. V. 43. P.415-511.
- 75.Doorackers E et al. Helicobacter pylori eradication treatment and the risk of gastric adenocarcinoma in a Western population. 2018 Vol. 30; doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315363.
- 76.Erah P. O., Goddard A. F., Barrett D. A. The stability of amoxycillin, clarithromycin and metronidazole in gastric juice: relevance to the treatment of Helicobacter pylori infection. *J Antimicrob Chemother.* 1997. № 39(1). P. 5–12.
- 77.Eusebi L. H., Zagari R. M., Bazzoli F. Epidemiology of Helicobacter pylori Infection. *Helicobacter.* 2014. Vol. 9. P. 1–5.
- 78.Fagoonee S., Pellicano R. Helicobacter pylori: molecular basis for colonization and survival in gastric environment and resistance to antibiotics. A short review. *Infectious Diseases.* 2019. № 51(6). P. 399-408.
- 79.Fallone C. A., Chiba N., van Zanten S. V. The Toronto Consensus for the Treatment of Helicobacter pylori Infection in Adults. *Gastroenterology.* 2016. № 151(1). P. 51–69.
- 80.Feng L., Wen M. Y., Zhu Y. J. Sequential Therapy or Standard Triple Therapy for Helicobacter pylori Infection: An Updated Systematic Review. *Am J Ther.* 2016. № 23(3). P. 880-93. doi: 10.1097/MJT.000000000000191.,
- 81.Ferwana M., Abdulmajeed I., Alhajiahmed A. et al. Accuracy of urea breath test in Helicobacter pylori infection: meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 2015. Vol. 21. № 4. P. 1305–1314.
- 82.Figura N., Crabtree J. E., Dattilo M. In-vitro activity of lansoprazole against Helicobacter pylori. *JAntimicrob Chemother.* 1997. № 39. P. 585-590. [PMID: 9184356 DOI: 10.1093/jac/39.5.585]
- 83.Flores-Treviño S., Mendoza-Olazarán S., Bocanegra-Ibarias P. Helicobacter pylori drug resistance: therapy changes and challenges. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018 № 12(8). P. 819-27. doi: 10.1080/17474124.2018.1496017.
- 84.Forrest J. A., Finlayson N. D., Shearman D. J. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet.* 1974. № 17;2(7877). P. 394-7.

85. Fujiki S., Iwao Y., Kobayashi M. Stabilization mechanism of clarithromycin tablets under gastric pH conditions. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2011. № 59(5). P. 553-8.
86. Gao C. P., Zhou Z., Wang J. Z., Han S. X. Efficacy and safety of high-dose dual therapy for *Helicobacter pylori* rescue therapy: A systematic review and meta-analysis. *J Dig Dis*. 2016. № 17(12). P. 811-819. doi: 10.1111/1751-2980.12432.
87. Gatta L., Vakil N., Ricci C. Effect of proton pump inhibitors and antacid therapy on ¹³C urea breath tests and stool test for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 2004. № 99. P. 823–9.
88. Gisbert J. P., Alcedo J., Amador J. Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection treatment. *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas*. 2021. № 113(10). doi: 10.17235/reed.2021.8358/2021
89. Gisbert J. P., McNicholl A. G. Optimization strategies aimed to increase the efficacy of *H. pylori* eradication therapies. *Helicobacter*. 2017. № 22 [PMID: 28464347 DOI: 10.1111/hel.12392].
90. Graham D. Y., Shiotani A. New concepts of resistance in the treatment of *Helicobacter pylori* infections. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*. 2008. № 5. P. 321-331. doi: 10.1038/ncpgasthep1138.
91. Graham D. Y. Efficient identification and evaluation of effective *Helicobacter pylori* therapies. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2009. № 7. P. 145-148. doi.org/10.1016/j.cgh.2008.10.024.
92. Graham D. Y., Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut*. 2010. № 59. P. 1143-1153 [PMID: 20525969 DOI: 10.1136/gut.2009.192757].
93. Graham D. Y., Lee Y. C., Wu M. S. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2014. Vol. 12. P. 177-186.
94. Graham D. Y., Lu H., Shiotani A. Vonoprazan-containing *Helicobacter pylori* triple therapies contribution to global antimicrobial resistance. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021. № 36(5). P. 1159-1163. doi: 10.1111/jgh.15252.

95. Graham D.Y. Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: implications for therapy. *Gastroenterol.* 1998. Vol. 115. № 5. P. 1272–1277.
96. Gustarson L. E., Kaiser J. F., Edmonds A. L. Effect of omeprazole on concentrations of clarithromycin in plasma and gastric tissue at steady state. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995. V. 39. P. 2078-2083.
97. Hooi J. K. Y., Lai W. Y., Ng W. K. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology.* 2017. № 153(2). P. 420-9. doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.022.
98. Howden C. W., Spechler S. J., Vaezi M. F. Study of acid-related disorders: real-world physician and patient perspectives on burden of *Helicobacter pylori* infection. *Gastro Hep Advances.* 2021. № 1(2). P. 231-240. doi.org/10.1016/j.gastha.2021.12.005.
99. Howden C. W., Sheldon K. L., Almenoff J. S. Pitfalls of Physician-Directed Treatment of *Helicobacter pylori*: Results from Two Phase 3 Clinical Trials and Real-World Prescribing Data. *Dig Dis Sci.* 2022. № 67(9):4382-4386. doi: 10.1007/s10620-021-07323-5.
100. Hu J. L., Yang J., Zhou Y. B. Optimized high-dose amoxicillin-proton-pump inhibitor dual therapies fail to achieve high cure rates in China. *Saudi Journal of Gastroenterology.* 2017. № 23(5). P. 275-280.
101. Hu Y., Zhu Y., Lu N. H. Primary Antibiotic Resistance of *Helicobacter pylori* in China. *Digestive Diseases and Sciences.* 2017. № 62(5). P. 1146-1154. doi: 10.1007/s10620-017-4536-8.
102. Huang X., Qu X., Yan W. Iron deficiency anaemia can be improved after eradication of *Helicobacter pylori*. *Postgrad Med J.* 2010. V.86. P.272-278.
103. Ierardi E., Goni E., Losurdo G. *Helicobacter pylori* and nonmalignant diseases. *Helicobacter.* 2014. № 19(1). P. 27-31.
104. Ierardi E., Losurdo G., Federica La Fortezza R. Optimizing proton pump inhibitors in *Helicobacter pylori* treatment: Old and new tricks to improve effectiveness. *World J Gastroenterol.* 2019. № 14; 25(34). P. 5097-5104. DOI: 10.3748/wjg.v25.i34.5097.

105. Kao S. S., Chen W. C., Hsu P. I. 7-Day Nonbismuth-Containing Concomitant Therapy Achieves a High Eradication Rate for *Helicobacter pylori* in Taiwan. *Gastroenterol Res Pract.* 2012. № 2012:463985.
106. Keren I., Kaldalu N., Spoering A. Persister cells and tolerance to antimicrobials. *FEMSMicrobiol Lett.* 2004. № 230. P. 13-18. [PMID: 14734160 DOI: 10.1016/S0378-1097(03)00856-5].
107. Kirchheiner J., Glatt S., Fuhr U. та ін. Relativepotency of proton-pump inhibitors –comparison of effects on intragastric pH. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009. № 65. P. 19-31.
108. Kondratiuk N., Paliy I., Zaika S. Analysis of the prevalence of *Helicobacter pylori* infection and the effectiveness of eradication schemes in patients with the upper gastrointestinal tract disorders (according to the results of ¹³C-urea breath tests for 2006-2019). *Przegląd Gastroenterologiczny*, 2021. № 16(3). P. 229–234. doi: 10.5114/pg.2021.108976. Epub 2021 Sep 17.
109. Kositchaiwat C., Ovartlarnporn B., Kachintorn U. Low and high doses of rabeprazole vs. omeprazole for cure of *Helicobacter pylori* infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2003. № 12(18). P. 1019-1021.
110. Kusters J. G., Gerrits M. M., Van Strijp J. A. Vandenbroucke-Grauls CM. Coccoid forms of *Helicobacter pylori* are the morphologic manifestation of cell death. *Infect Immun.* 1997. № 65. P. 3672–3679.
111. Labenz J., Beker J. A., Dekker C. P. Doubling the omeprazole dose (40 mg b.d. vs. 20 mg b.d.) in dual therapy with amoxicillin increases the cure rate of *Helicobacter pylori* infection in duodenal ulcer patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 1997. V. 11(3). P. 515-522.
112. Lazebnyk L. B., Masharova A. A., Bordin D. S., Khomeriki S.G. Influence of bismuth on gastritis healing and effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter.* 2010. Vol. 15. P. 343.

113. Leclercq R., Courvalin P. Resistance to macrolides and related antibiotics in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002. Vol. 46. № 9. P. 2727–2734.
114. Lee M. A randomized controlled trial of an enhanced patient compliance program for *Helicobacter pylori* therapy. *Archives of Internal Medicine.* 1999. Vol. 159, iss. 19. P. 2312–2316.
115. Li Y., Choi H., Leung K., Jiang F. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection between 1980 and 2022: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet.* 2023. № 19. DOI:[https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(23\)00070-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(23)00070-5).
116. Liou J. M., Malfertheiner P., Lee Y. C. Asian Pacific Alliance on Helicobacter and Microbiota (APAHAM). Screening and eradication of *Helicobacter pylori* for gastric cancer prevention: *the Taipei global consensus*. 2020. № 69(12). P. 2093-2112. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322368.
117. Luther J., Higgins P. D., Schoenfeld P. S. Empiric quadruple vs. triple therapy for primary treatment of *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. *Am J Gastroenterol.* 2010. № 105(1). P. 65-73. doi: 10.1038/ajg.2009.508.
118. Maconi G., Parente F., Russo A. Do some patients with *Helicobacter pylori* infection benefit from an extension to 2 weeks of a proton pump inhibitor-based triple eradication therapy? *Am J Gastroenterol.* 2001. № 96. P. 359-366 [PMID: 11232676 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03519.x]
119. Malfertheiner P. Diagnostic methods for *H. pylori* infection: choices, opportunities and pitfalls. *United European Gastroenterol J.* 2015. № 3. P. 429–31.
120. Malfertheiner P., Link A., Selgrad M. *Helicobacter pylori*: perspectives and time trends. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014. № 11(10). P. 628-38. doi: 10.1038/nrgastro.2014.99.,
121. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. A. European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V. Florence Consensus Report. *Gut*, 2017. 66(1). P. 6-30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288.

122. Malfertheiner P., Megraud F. A., O'Morain C. Management of *Helicobacter pylori* infection: *the Maastricht IV. Florence Consensus Report. Gut*, 61, 2012. P. 646-664. doi:10.1136/gutjnl-2012-302084;
123. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the *Maastricht III Consensus Report. Gut*. 2007. № 56. P. 772-781. doi: 10.1136/gut.2006.101634.
124. Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T. Management of *Helicobacter pylori* infection: *the Maastricht VI. Florence consensus report. Gut* . 2022 Aug 8;gutjnl-2022-327745. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327745.
125. Manojlovic N, Babic D, Filipovic-Ljeshovic I. Anti *Helicobacter pylori* IgG and IgA response in patients with gastric cancer and chronic gastritis. *Hepatogastroenterology*. 2008. № 55(82-83). P. 807-13.
126. Marcus E. A, Inatomi N., Nagami G. T. The effects of varying acidity on *Helicobacter pylori* growth and the bactericidal efficacy of ampicillin. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012. № 36(10). P. 972–9.
127. Marcus E. A., Moshfegh A. P., Sachs G. The periplasmic alpha-carbonic anhydrase activity of *Helicobacter pylori* is essential for acid acclimation. *J Bacteriol*. 2005. № 187(2). P. 729–38.
128. Marko D., Calvet X., Ducons J. Comparison of two management strategies for *Helicobacter pylori* treatment: Clinical study and costeffectiveness analysis. *Helicobacter*. 2005. Vol. 10. № 1. P. 22–32.
129. Marshall B., Warren, J. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *The Lancet*. 1984. № 1, P. 1311-1315.
130. Marshall, B. J. Virulence and pathogenicity of *Helicobacter pylori*. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 1991. № 6. P. 121-124. doi: 10.1111/j.1440-1746.1991.tb01450.x.
131. Martínek J., Lukáš M. Esomeprazole – the first proton-pump inhibitors of the «second» generation. *Gastroent Hepatol*. 2012. № 66(2). P. 149.

132. McNicholl A. G, Linares P. M., Nyssen O. P. et al. In vitro activities of rabeprazole, a novel proton pump inhibitor, and its thioether derivative alone and in combination with other antimicrobials against recent clinical isolates of *Helicobacter pylori*. *MedScape*. 2012. Vol. 86(7). P. 245-253.
133. McNicholl A. G., Linares, P. M., Nyssen, O. P., Calvet, X. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2012. № 36(5). P. 414-25. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05211.x.
134. Mearin F., Ponce J. Potent acid inhibition: summary of the evidence and clinical application. *Drugs*. 2005. V.65 (1). P. 113-126.
135. Megraud F., Lehours P. *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clin. Microbiol. Rev.* 2007. Vol. 20. № 2. P. 280–322.
136. Mentis A., Lehours P., Mégraud F.. Epidemiology and Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2015. Vol. 20 (1). P. 1–7.
137. Meyer-Rosberg K., Scott D. R., Rex D. The effect of environmental pH on the proton motive force of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 1996. №111(4). P. 886–900.
138. Meyer U. A., Zanger U. M. Molecular mechanisms of genetic polymorphism of drug metabolism. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1997. V. 37. P. 269- 296.
139. Miernyk K. M., Bulkow L. R, Gold B. D. Prevalence of *Helicobacter pylori* among Alaskans: Factors associated with infection and comparison of urea breath test and anti-*Helicobacter pylori* IgG antibodies. *Helicobacter*. 2018. № 23(3):e12482. doi: 10.1111/hel.12482.
140. Miner P. Jr., Katz, Sostek M. Reanalysis of intragastric pH результатів засновані на updated correction factors для Slimline and Zinetics 24 single-use pH catheters. *Am J Gastroenterol*. 2006. № 101(2). P. 404-5.
141. Miura M. Enantioselective Disposition of Lansoprazole and Rabeprazole in Human Plasma. *Yakugaku Zasshi*. 2006. V. 126. P. 395-402.

142. Mizoguchi H., Fujioka T., Nasu M. Evidence for viability of coccoid forms of *Helicobacter pylori*. *JGastroenterol*. 1999. № 34 Suppl 11. P. 32-36 [PMID: 10616763 DOI: 10.1097/00004836-199912000-00014]
143. Modlin I. M., Sachs G. Acid related diseases : biology and treatment – 2nd ed. – Philadelphia and others. Lippincott Williams & Wilkins, 2004. 522p.
144. Molina-Infante J., Lucendo A. J., Angueira T. et al. European Registry on *H. pylori* management (HpEuReg). Optimised empiric triple and concomitant therapy for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice: The OPTRICON study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015. № 41. P. 581-589 [PMID: 25776067 DOI: 10.1111/apt.13069].
145. Muñoz J. M., Regino W.O., Zuleta M.G. How can *Helicobacter pylori* eradication therapies be improved. *Rev Col Gastroenterol*. 2018. Vol.33 № 4 Bogotá Oct./Dec. 2018 <https://doi.org/10.22516/25007440.314>.
146. Nagy P., Johansson S., Molloy-Bland M. Systematic review of time trends in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in China and the USA. *Gut Pathog*. 2016. Vol. 8. ID 8.
147. Nyssen O. P., Vaira D., Tepes B., Kupcinskas L., Bordin D. Room for Improvement in the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection Lessons from the European Registry on *H. pylori* Management (Hp-EuReg). *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2022. № 56(2). P. 98-108. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001482
148. O'Connor J. P. Improving compliance with *Helicobacter pylori* eradication therapy: when and how? *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2009. Vol. 2, iss. 5. P. 273–279.
149. Ormeci A., Emrence Z., Baran B., Soyer O. M. Can *Helicobacter pylori* be eradicated with high-dose proton pump inhibitor in extensive metabolizers with the CYP2C19 genotypic polymorphism? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016. № 20. P. 1795-1797 [PMID: 27212172].

150. O'Morain N. R., Dore M. P., O'Connor A. J. P. Treatment of *Helicobacter pylori* infection in 2018. *Helicobacter*. 2018. Suppl 1:e12519. doi: 10.1111/hel.12519.
151. Paliy I., Chernobrovyi V., Zaika S., Kondratiuk N. Results of the analysis of *Helicobacter pylori* eradication efficiency in the Vinnytsia region (Ukraine). *Helicobacter*. 2019. Vol. 24, S. 1. P 1.45.
152. Paliy I., Chernobrovyi V., Zaika S.V., Chernova I.V., Kondratiuk N. Prognostic perspectives of hydrochloric acid acidoinhibition effectiveness express diagnostics in stomach during *Helicobacter pylori* eradication. *Acta Gastroenterologica Belgica*. 2019. Vol. 82.#1. B21. https://www.bwge.be/wp-content/themes/Evento/pdf/Acta_Abstracts2019.pdf
153. Pantoflickova D., Dorta G., Ravic M. et al. Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003. № 17 (12). P. 1507-14.
154. Pedrazzoli J. Jr., Calafatti S. A., Ortiz R. A. Transfer of clarithromycin to gastric juice is enhanced by omeprazole in *Helicobacter pylori*-infected individuals. *Scand J Gastroenterol*. 2001. V. 36. P. 1248-1253.
155. Peleteiro B., Bastos A., Ferro A. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection worldwide: a systematic review of studies with national coverage. *Dig Dis Sci*. 2014. Vol. 59 (8). P. 1698–1709.
156. Plavnik R., Nevmerzhitkiy V., Embutniex Yu. The prevalence of *Helicobacter pylori* in Russia. *Helicobacter*. 2018. Vol. 23. Suppl. 1. P. 26.
157. Poveda G. F., Carrillo K. S., Monje M. E. *Helicobacter pylori* infection and gastrointestinal symptoms on Chilean pregnant women. *Rev Assoc Med Bras*. 2014. Vol. 60. P. 306–310.
158. Puig I., Baylina M., Sánchez-Delgado J. Systematic review and meta-analysis: triple therapy combining a proton-pump inhibitor, amoxicillin and metronidazole for *Helicobacter pylori* first-line treatment. *J Antimicrob Chemother*. 2016. № 71(10). P. 2740-53. doi: 10.1093/jac/dkw220.

159. Reshetnyak V. I., Reshetnyak T. M. Significance of dormant forms of *Helicobacter pylori* in ulcerogenesis. *World J Gastroenterol*. 2017. № 23. P. 4867-4878 [PMID: 28785141 DOI: 10.3748/wjg.v23.i27.4867]
160. Ricci V., Romano M., Boquet P. Molecular cross-talk between *Helicobacter pylori* and human gastric mucosa. *World J Gastroenterol*. 2011. № 17 (11). P. 1383-99. doi: 10.3748/wjg.v17.i11.1383.
161. Risinger C., Dahl M. L. et al. Common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2006. № 79 (1). P. 103–113.
162. Rokkas T., Gisbert J. P., Malfertheiner P. et al. Comparative Effectiveness of Multiple Different First-Line Treatment Regimens for *Helicobacter pylori* Infection: A Network Meta-analysis. *Clinical Alimentary Tract*. 2021. Vol. 161(2). P. 495-507. DOI:<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.04.012>.
163. Sachs G., Scott D. R., Wen Yi. Gastric Infection by *Helicobacter pylori*. // *Curr Gastroenterol Rep*. 2011. V.13(6). P. 540-546.
164. Sahara S., Sugimoto M., Uotani T. Twice-daily dosing of esomeprazole effectively inhibits acid secretion in CYP2C19 rapid metabolisers compared with twice-daily omeprazole, rabeprazole or lansoprazole. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013. № 38. P. 1129-37.
165. Sharara A.I. Rabeprazole: the role of proton pump inhibitors in *Helicobacter pylori* eradication. *Gastroenterology*. 2005. Vol. 21(3). P. 863-870.
166. Savarino V. The ¹³C urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Gut*. 1999. Vol. 45(Suppl 1). P. I18-22.
167. Savoldi A., Carrara E., Graham D. Y. Prevalence of Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori*: A Systematic Review and Meta-analysis in World Health Organization Regions. *Gastroenterology*. 2018. Vol. 155(5). P. 1372-82.e17. doi: 10.1053/j.gastro.2018.07.007

168. Scott D. R., Marcus E. A., Wen Y. Gene expression in vivo shows that *Helicobacter pylori* colonizes an acidic niche on the gastric surface. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007. № 104(17). P. 7235–40.
169. Scott D., Weeks D., Melchers K. The life and death of *Helicobacter pylori*. *Gut*, 1998. № 43(1). P. 56-60. doi: 10.1136/gut.43.2008.S56
170. Selgrad M., Bornschein J., Rokkas T. *Helicobacter pylori*: Gastric Cancer and Extragastric Intestinal Malignancies. *Helicobacter*. 2012. Vol. 17. P. 30–35.
171. Selgrad M., Meissle J., Bornschein J. Antibiotic susceptibility of *Helicobacter pylori* in central Germany and its relationship with the number of eradication therapies. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2013. № 25(11). P. 1257-60. doi:10.1097/MEG.0b013e3283643491
172. Shah S. C., Halvorson A. E., Lee D. *Helicobacter pylori* Burden in the United States According to Individual Demographics and Geography: A Nationwide Analysis of the Veterans Healthcare System. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023. № 26. S1542-3565(23)00388-9. doi: 10.1016/j.cgh.2023.05.016. Epub ahead of print. PMID: 37245717.
173. Shi S., Klotz U. Proton pump inhibitors: an update of their clinical use and pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008. № 64. P. 935–951.
174. Shin J. M., Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep*. 2008. № 10. P. 528–534.
175. Stasi R., Sarpatwari A., Segal J. B. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood*. 2009. V. 113. P.1231-1240.
176. Sugimoto M., Furuta T., Shirai N. Evidence that the degree and duration of acid suppression are related to *Helicobacter pylori* eradication by triple therapy. *Helicobacter*. 2007. V.12(4). P 3. 17-23.
177. Sugimoto M., Yamaoka Y. Role of Vonoprazan in *Helicobacter pylori* Eradication Therapy in Japan. *Frontiers in Pharmacology*. 2019. № 15(9). P. 1560.

178. Sugimoto M., Furuta T. Efficacy of tailored *Helicobacter pylori* eradication therapy based on antibiotic susceptibility and CYP2C19 genotype. *World J Gastroenterol.* 2014. № 7;20(21). P. 6400-11. doi: 10.3748/wjg.v20.i21.6400.
179. Sugimoto M., Shirai N., Nishino M. et al. Rabeprazole 10 mg q.d.s. decreases 24-h intragastric acidity significantly more than rabeprazole 20 mg b.d. or 40 mg o.m., overcoming CYP2C19 genotype. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012. № 36. P. 627-34.
180. Sun Q., Liang X., Zheng Q. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter.* 2010. Vol. 15. № 3. P. 233–238.
181. Sutton P., Doidge C. *Helicobacter pylori* vaccines spiral into the new millennium. *Dig Liver Dis.* 2003. V. 35. P. 675-687.
182. Suzuki S., Gotoda T., Kusano C., Ikehara H., et al Seven-day vonoprazan and low-dose amoxicillin dual therapy as first-line *Helicobacter pylori* treatment: a multicentre randomised trial in Japan. *Gut* 2020. № 0. P. 1–8. doi:10.1136/gutjnl-2019-319954.
183. Swen J. J., Nijenhuis M., de Boer A. et al. Pharmacogenetics: from bench to byte — an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther.* 2011. № 89(5). P. 662–73.
184. Talley N. J. *Helicobacter pylori* management: how to improve the therapeutic confusion in practice. *Can J Gastroenterol.* 2003. Suppl B. P. 21–24.
185. Tai W. C., Liang C. M., Kuo C. M., Huang P. Y., et al. A 14 day esomeprazole- and amoxicillin-containing high-dose dual therapy regimen achieves a high eradication rate as first-line anti-*Helicobacter pylori* treatment in Taiwan: A prospective randomized trial. *J Antimicrob Chemother.* 2019. № 74. P. 1718-1724 [PMID: 30768161 DOI:10.1093/jac/dkz046].
186. Thirumurthi S.I. Graham D.Y. *Helicobacter pylori* infection in India from a western perspective. *Indian J Med Res.* 2012. № 136(4). P. 549–562.

187. Thung I., Aramin H., Vavinskaya V. Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016. № 43(4). P. 514–533. doi: 10.1111/apt.13497
188. Treiber G., Schwab M., Klotz U. CYP2C19 polymorphism and proton pump inhibitors (ppi) in *Helicobacter pylori* eradication therapy - a metaanalysis. *Helicobacter.* 2004. V. 9. P.571.
189. Venerito M., Krieger T., Ecker T. Meta-analysis of bismuth quadruple therapy versus clarithromycin triple therapy for empiric primary treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Digestion.* 2013. № 88(1). P. 33-45. doi: 10.1159/000350719.
190. Willoria A, Garcia P, Calvet X, et al. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008. V. 28. P. 868-877.
191. Wolfe M. M., Welage L. S., Sachs G. Proton pump inhibitors and gastric acid secretion. *Am J Gastroenterol.* 2001. Vol. 96(12). P. 3467-3468.
192. Yang J. C., Wang H. L., Chern H. D. Role of omeprazole dosage and cytochrome P450 2C19 genotype in patients receiving omeprazole-amoxicillin dual therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Pharmacotherapy.* 2011. № 31. P. 227–238.
193. Yu L., Luo L., Long X., Liang X. High-dose PPI-amoxicillin dual therapy with or without bismuth for first-line *Helicobacter pylori* therapy: A randomized trial. *Helicobacter.* 2019. № 24. P. 12596 [PMID: 31111580 DOI: 10.1111/hel.12596].
194. Zagari R. M., Romano M., Ojetti V., Stockbrugger R. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Italy: The III Working Group Consensus Report 2015. *Dig Liver Dis.* 2015. № 47. P. 903-912 [PMID: 26253555 DOI: 10.1016/j.dld.2015.06.010].
195. Zamani M., Ebrahimitabar F., Zamani V. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment*

Pharmacol Ther. 2018. № 47(7). P. 868-76. doi: 10.1111/apt.14561. Epub 2018 Feb 12.

196. Zhao, F., Wang, J., Yang, Y., Wang, X., Shi, R., Xu, Z., Huang, Z., & Zhang, G. Effect of CYP2C19 genetic polymorphisms on the efficacy of proton pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Helicobacter.* 2008. № 13(6). P. 532-41. doi: 10.1111/j.1523-5378.2008.00643.x.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А

НАУКОВІ ПРАЦІ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ
РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ

7. Палій І. Г., **Кондратюк Н. М.**, Заїка С. В. Поширеність *Helicobacter pylori* у Вінницькій області та ефективність схем ерадикації за даними 13С-уреазних дихальних тестів (2006-2019). *Сучасна гастроентерологія*. 2020. № 6(116). С. 23-33. <http://doi.org/10.30978/MG-2020-6-23>. (Особистий внесок здобувача: визначення мети дослідження, підбір тематичних пацієнтів за період 2017-2019 років, аналіз та інтерпретація даних, підготовка статті до друку).

8. Палій І. Г., Заїка С. В., **Кондратюк Н. М.** Ерадикація *Helicobacter pylori*: від чого залежить ефективність антигелікобактерної фармакотерапії (за результатами аналізу дихальних уреазних тестів, виконаних у 2006-2019 роках у Вінницькій області). *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2022. № 26(2). С. 191-201. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(2)-04. (Особистий внесок здобувача: участь у визначенні мети та дизайну дослідження, підбір тематичних пацієнтів за період 2017-2019 років, аналіз та інтерпретація даних, підготовка статті до друку).

9. **Kondratiuk N.**, Paliy I., Zaika S. Analysis of the prevalence of *Helicobacter pylori* infection and the effectiveness of eradication schemes in patients with the upper gastrointestinal tract disorders (according to the results of 13C-urea breath tests for 2006-2019). *Przegląd Gastroenterologiczny*, 2021. № 16(3). P. 229–234. doi: 10.5114/pg.2021.108976. Epub 2021 Sep 17. (Особистий внесок здобувача: участь у визначенні мети та дизайну дослідження, підбір тематичних пацієнтів за період 2017-2019 років, аналіз та інтерпретація даних, підготовка статті до друку).

10. Палій І. Г., Заїка С. В., **Кондратюк Н. М.** Роль інгібіторів протонної помпи в успішній ерадикації *Helicobacter pylori*: місце пантопрозолу. *Сучасна гастроентерологія*. 2017. № 4(96). С. 81-89. (Особистий внесок здобувача: аналіз та інтерпретація даних, підготовка статті до друку).

11. Палій І. Г., Чернобровий В. М., Заїка С. В., Чернова І. В., **Кондратюк Н. М.** Критерії ефективного ацидоінгібування при проведенні антигелікобактерної фармакотерапії (за результатами експрес-гастро-рН-моніторингу). *Сучасна гастроентерологія*. 2019. №3 (107). С. 33-40. (Особистий внесок здобувача: участь у визначенні мети та дизайну дослідження, аналіз та інтерпретація даних, підготовка статті до друку).

12. Науковий твір «Критерії ефективного ацидоінгібування при проведенні антигелікобактерної фармакотерапії (за результатами експрес-гастро-рН-моніторингу)» Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №112870 Україна Палій І. Г., Чернобровий В. М., Заїка С. В., Чернова І. В., **Кондратюк Н. М.** (Особистий внесок здобувача: підготовка до друку).

НАУКОВІ ПРАЦІ, ЯКІ ДОДАТКОВО ВІДОБРАЖАЮТЬ НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ

4. Paliy I., Chernobrovyi V., Zaika S., **Kondratiuk N.** Results of the analysis of *Helicobacter pylori* eradication efficiency in the Vinnytsia region (Ukraine). *Helicobacter*. 2019. Vol. 24, S. 1. P 1.45. (Особистий внесок здобувача: участь у визначенні мети та дизайну дослідження, підбір тематичних пацієнтів за період 2017-2019 років, аналіз та інтерпретація даних, підготовка до друку).

5. Paliy I., Chernobrovyi V., Zaika S.V., Chernova I.V., **Kondratiuk N.** Prognostic perspectives of hydrochloric acid acidoinhibition effectiveness express diagnostics in stomach during *Helicobacter pylori* eradication. *Acta Gastroenterologica Belgica*. 2019. Vol. 82.#1. B21. https://www.bwge.be/wp-content/themes/Evento/pdf/Acta_Abstracts2019.pdf. (Особистий внесок здобувача:

участь у визначенні мети та дизайну дослідження, аналіз та інтерпретація даних, підготовка до друку).

6. **Кондратюк Н. М.** Визначення базальної секреції хлористоводневої кислоти як прогностичного маркеру ефективності інгібіторів протонної помпи при проведенні ерадикації *Helicobacter pylori* у хворих на кислотозалежні гастроезофагеальні захворювання. *XX Наукова конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «перший крок в науку – 2023»*: тези доповідей, м. Вінниця, 21-22 квітня 2023 р. С. 605-606.

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

8. проф. Палій І.Г., **Кондратюк Н.М.** Раціональна фармакотерапія захворювань шлунково-кишкового тракту в умовах коморбідної патології «*XIII Міжрегіональна науково-практична конференція “Загальна практика – сімейна медицина: сучасні стандарти діагностики, лікування та профілактики”*» Вінниця. 17 жовтня 2018 року.

9. проф. Чернобровий В.М., проф. Палій І.Г., д.мед.н. Вернигородський С.В., д.мед.н. Заїка С.В., **Кондратюк Н.М.** Інформаційне повідомлення про XXVI Європейський об'єднаний гастротиждень (Відень, 20 – 24 жовтня 2018 р.) «*Об'єднане засідання Вінницького клубу гастроентерологів (регіонального підрозділу УГА)*» Вінниця. 31 жовтня 2018.

10. Paliy I., Chernobrovyi V., Zaika S., **Kondratiuk N.** Results of the analysis of *Helicobacter pylori* eradication efficiency in the Vinnytsia region (Ukraine). «*XXXII International Workshop on Helicobacter & Microbiota in Inflammation & Cancer*» Innsbruck, Austria. 5-7 September. 2019.

11. Paliy I., Chernobrovyi V., Zaika S.V., Chernova I.V., **Kondratiuk N.** Prognostic perspectives of hydrochloric acid acidoinhibition effectiveness express diagnostics in stomach during *Helicobacter pylori* eradication. «*XXXIst Belgian week of gastroenterology*», Antwerpen, Belgium. 20-22. February. 2019.

12. Палій І.Г., **Кондратюк Н.М.** «Використання езофаго-гастро-імпеданс-рН-моніторингу у діагностиці та лікуванні кислотозалежних захворювань органів травлення». *Одноденний майстер-клас м.Вінниця. 14 вересня 2020.*

13. Палій І.Г., Заїка С.В., **Кондратюк Н.М.** Ерадикація *Helicobacter pylori*: від чого залежить ефективність антигелікобактерної терапії (за результатами аналізу дихальних уреазних тестів, виконаних у 2006-2019 роках у Вінницькій області). «*XIV Український гастроентерологічний тиждень*», м. Дніпро. 29-30 вересня 2022.

14. **Кондратюк Н.М.** Визначення базальної секреції хлористоводневої кислоти як прогностичного маркера ефективності інгібіторів протонної помпи при проведенні ерадикації *Helicobacter pylori* у хворих на кислотозалежні гастроєзофагеальні захворювання. «*XX Наукова конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок у науку – 2023»*», м. Вінниця. 22-23 квітня 2023.

ДОДАТОК Б

Акти впровадженнь

Додаток Б1

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Директор
КНП «ЦПМД Хмельницького району»
Кошуба Л.Г.

“01” 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Залежність ефективності схеми ерадикації *H.pylori* ІПП+Кл+Ам+В від використаного інгібітора протонної помпи».
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Кафедра внутрішньої та сімейної медицини Вінницького національного медичного університету ім.М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова 56,
3. **Автори:** Палій І.Г., Заїка С.В., Кондратюк Н.М.
4. **Джерело інформації:**
 1. Палій І.Г., Заїка С.В., Кондратюк Н.М. Ерадикація *Helicobacter pylori*: від чого залежить ефективність антигелікобактерної фармакотерапії (за результатами аналізу дихальних уреазних тестів, виконаних у 2006-2019 роках у Вінницькій області). Вісник Вінницького національного медичного університету. 26(2). 2022. с.191-201. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(2)-04.
5. **Де впроваджено:** КНП «ЦПМД Хмельницького району», Хмельницька АЗПСМ.
6. **Терміни впровадження:** 03.01.2022-01.09.2022.
7. **Форма впровадження:** За результатами контролю ерадикації встановлена ефективність ерадикації *H.pylori* схеми ІПП+Кл+Ам+В залежності від призначеного ІПП.
8. **Загальна кількість спостережень:** 21 хворих в схемі ерадикації *H.pylori* ІПП+Кл+Ам+В приймали Пантопризол, 25 – Рабепризол.
9. **Ефективність впровадження:** Призначення ІПП різних генерацій в схемі ерадикації *H.pylori* ІПП+Кл+Ам+В.

ІПП	За даними дослідників	Власні результати
Омепризол	68%	-----
Пантопризол	87,1%	85,7%
Рабепризол	100%	92%
Езомепризол	88,9%	-----

10. **Зауваження, пропозиції:** відсутні

Відповідальний за впровадження: завідувач ХАЗПСМ Низенко Ю.В.

Додаток Б2

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Т.В.О. Головного лікаря
 КНП «Хмельницька ЦРЛ»
 Хмельницького району
 Польовий О.А.
 02 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Спосіб корекції дози інгібіторів протонної помпи на підставі критеріїв ефективного ацидоінгібування при проведенні антигелікобактерної фармакотерапії (за результатами експрес-гастро-рН-моніторингу)».
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Кафедра внутрішньої та сімейної медицини Вінницького національного медичного університету ім.М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова 56,
3. **Автори:** Палій І.Г., Чернобровий В.М., Заїка С.В., Чернова І.В., Кондратюк Н.М.
4. **Джерело інформації:**
 1. Палій І.Г., Чернобровий В.М., Заїка С.В., Чернова І.В., Кондратюк Н.М. Критерії ефективного ацидоінгібування при проведенні антигелікобактерної фармакотерапії (за результатами експрес-гастро-рН-моніторингу). Сучасна гастроентерологія. 3(107). 2019. с.33-40.
 2. Науковий твір «Критерії ефективного ацидоінгібування при проведенні антигелікобактерної фармакотерапії (за результатами експрес-гастро-рН-моніторингу)» Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №112870 Україна Палій І.Г., Чернобровий В.М., Заїка С.В., Чернова І.В., Кондратюк Н.М.
5. **Де впроваджено:** КНП «Хмельницька ЦРЛ» Хмельницького району, поліклінічне відділення ЦРЛ, кабінет ФГДС №24 .
6. **Терміни впровадження:** 01.09.2021-01.02.2022.
7. **Форма впровадження:** За результатами експрес-гастро-рН-моніторингу проводили корекцію дози ІПП у хворих на кислотозалежні захворювання, яким необхідно було призначити ерадикацію *H.pylori*.
8. **Загальна кількість спостережень:** 23 хворих
9. **Ефективність впровадження:** підвищення дози ІПП потребували 13,1% обстежених хворих на КЗЗ.
10. **Зауваження, пропозиції:** відсутні

Відповідальний за впровадження:

завід. консультативно-діагностичним центром ХЦРЛ Яніцька О.В.

Додаток Б3

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Директор ТОВ «Гастроцентр»
Цикаленко І.М.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Залежність ефективності схеми ерадикації *H.pylori* ІПП+Кл+Ам+В від використаного інгібітора протонної помпи».

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Кафедра внутрішньої та сімейної медицини Вінницького національного медичного університету ім.М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова 56,

3. Автори: Палій І.Г., Заїка С.В., Кондратюк Н.М.

4. Джерело інформації:

1. Палій І.Г., Заїка С.В., Кондратюк Н.М. Ерадикація *Helicobacter pylori*: від чого залежить ефективність антигелікобактерної фармакотерапії (за результатами аналізу дихальних уреазних тестів, виконаних у 2006-2019 роках у Вінницькій області). Вісник Вінницького національного медичного університету. 26(2). 2022. с.191-201. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(2)-04.

5. Де впроваджено: гастроентерологічне відділення ТОВ «Гастроцентр»

6. Терміни впровадження: 01.09.2022 -01.02.2023р.

7. Форма впровадження: За результатами контролю ерадикації встановлена ефективність ерадикації *H.pylori* схеми ІПП+Кл+Ам+В залежності від призначеного ІПП.

8. Загальна кількість спостережень: 21 хворих в схемі ерадикації *H.pylori* ІПП+Кл+Ам+В приймали Омепразол, 26 – Пантопразол, 25 – Рабепразол, 28 – Езомепразол.

9. Ефективність впровадження: Призначення ІПП різних генерацій в схемі ерадикації *H.pylori* ІПП+Кл+Ам+В.

ІПП	За даними дослідників	Власні результати
Омепразол	68%	71,4%
Пантопразол	87,1%	84,6%
Рабепразол	100%	96%
Езомепразол	88,9%	85,7%

10. Зауваження, пропозиції: відсутні

Відповідальний за впровадження: зав. гастроентерологічним відділенням Вітковська Б.М.

Додаток Б4

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Директор ТОВ «Гастроцентр»
Цикаленко І.М.

“ 08 “ лютого 2023 рр



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Спосіб корекції дози інгібіторів протонної помпи на підставі критеріїв ефективного ацидоінгібування при проведенні антигелікобактерної фармакотерапії (за результатами експрес-гастро-рН-моніторингу)».

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Кафедра внутрішньої та сімейної медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова 56,

3. Автори: Палій І.Г., Чернобровий В.М., Заїка С.В., Чернова І.В., Кондратюк Н.М.

4. Джерело інформації:

1. Палій І.Г., Чернобровий В.М., Заїка С.В., Чернова І.В., Кондратюк Н.М. Критерії ефективного ацидоінгібування при проведенні антигелікобактерної фармакотерапії (за результатами експрес-гастро-рН-моніторингу). Сучасна гастроентерологія. 3(107). 2019. с.33-40.

2. Науковий твір «Критерії ефективного ацидоінгібування при проведенні антигелікобактерної фармакотерапії (за результатами експрес-гастро-рН-моніторингу)» Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №112870 Україна Палій І.Г., Чернобровий В.М., Заїка С.В., Чернова І.В., Кондратюк Н.М.

5. Де впроваджено: гастроентерологічне відділення ТОВ «Гастроцентр»

6. Терміни впровадження: 01.09.2022-01.02.2023р.

7. Форма впровадження: За результатами експрес-гастро-рН-моніторингу проводили корекцію дози ІПП у хворих на кислотозалежні захворювання, яким необхідно було призначити ерадикацію *H. pylori*.

8. Загальна кількість спостережень: 17 хворих

9. Ефективність впровадження: підвищення дози ІПП потребували 11,8% обстежених хворих на КЗЗ.

10. Зауваження, пропозиції: відсутні

Відповідальний за впровадження:
зав. г/с відділенням Вітковська Б.М.

Додаток Б5

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 директор КНП «ЦПМСД №2»
 Вінниця
 Кривов Т.М.

“ 19 ” _____ 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Спосіб корекції дози інгібіторів протонної помпи на підставі критеріїв ефективного ацидоінгібування при проведенні антигелікобактерної фармакотерапії (за результатами експрес-гастро-рН-моніторингу)».
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Кафедра внутрішньої та сімейної медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова 56,
3. **Автори:** Палій І.Г., Чернобровий В.М., Заїка С.В., Чернова І.В., Кондратюк Н.М.
4. **Джерело інформації:**
 1. Палій І.Г., Чернобровий В.М., Заїка С.В., Чернова І.В., Кондратюк Н.М. Критерії ефективного ацидоінгібування при проведенні антигелікобактерної фармакотерапії (за результатами експрес-гастро-рН-моніторингу). Сучасна гастроентерологія. 3(107). 2019. с.33-40.
 2. Науковий твір «Критерії ефективного ацидоінгібування при проведенні антигелікобактерної фармакотерапії (за результатами експрес-гастро-рН-моніторингу)» Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №112870 Україна Палій І.Г., Чернобровий В.М., Заїка С.В., Чернова І.В., Кондратюк Н.М.
5. **Де впроваджено:** Денний стаціонар КНП «ЦПМСД №2» м. Вінниця
6. **Терміни впровадження:** травень 2021- грудень 2022 рр.
7. **Форма впровадження:** За результатами експрес-гастро-рН-моніторингу проводили корекцію дози ІПП у хворих на кислотозалежні захворювання, яким необхідно було призначити ерадикацію *H. pylori*.
8. **Загальна кількість спостережень:** 20 хворих
9. **Ефективність впровадження:** підвищення дози ІПП потребували 20% обстежених хворих на КЗЗ.
10. **Зауваження, пропозиції:** відсутні

Відповідальний за впровадження: _____

Скічко І.С.



Додаток Б6

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 директор КНП «ЦПМСД №2» м. Вінниця
 «Центр першої медичної допомоги №2 м. Вінниця» Т.М.
 “ 19 ” 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** «Залежність ефективності схеми ерадикації *H.pylori* ІПП+Кл+Ам+В від використаного інгібітора протонної помпи».
- 2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Кафедра внутрішньої та сімейної медицини Вінницького національного медичного університету ім.М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова 56,
- 3. Автори:** Палій І.Г., Заїка С.В., Кондратюк Н.М.
- 4. Джерело інформації:**
 1. Палій І. Г., Заїка С. В., Кондратюк Н. М. Ерадикація *Helicobacter pylori*: від чого залежить ефективність антигелікобактерної фармакотерапії (за результатами аналізу дихальних уреазних тестів, виконаних у 2006-2019 роках у Вінницькій області). Вісник Вінницького національного медичного університету. 26(2). 2022. с.191-201. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(2)-04.
- 5. Де впроваджено:** Денний стаціонар КНП «ЦПМСД №2» м. Вінниця
- 6. Терміни впровадження:** травень 2022- грудень 2022 рр.
- 7. Форма впровадження:** За результатами контролю ерадикації встановлена ефективність ерадикації *H.pylori* схеми ІПП+Кл+Ам+В залежності від призначеного ІПП.
- 8. Загальна кількість спостережень:** 15 хворих в схемі ерадикації *H.pylori* ІПП+Кл+Ам+В приймали Омепразол, 20 – Пантопразол.
- 9. Ефективність впровадження:** Призначення ІПП різних генерацій в схемі ерадикації *H.pylori* ІПП+Кл+Ам+В.

ІПП	За даними дослідників	Власні результати
Омепразол	68%	66,7%
Пантопразол	87,1%	85%
Рабепразол	100%	-----
Езомепразол	88,9%	-----

- 10. Зауваження, пропозиції:** відсутні
 Відповідальний за впровадження: _____

Скічко Н.С.
 Скічко Н.С.

Додаток Б7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти

з наукової роботи

ВНМУ ім. М.І. Пирогова

Олег ВЛАСЕНКО



« 26 » лютого 20 23 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Залежність ефективності схеми ерадикації *H. pylori* ІПП+Кл+Ам+В від використаного інгібітора протонної помпи».
2. **Ким запропоновано:** Кафедра внутрішньої та сімейної медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова 56.
3. **Автори:** Палій І.Г., Заїка С.В., Кондратюк Н.М.
4. **Джерело інформації:** Палій І.Г., Заїка С.В., Кондратюк Н.М. Ерадикація *Helicobacter pylori*: від чого залежить ефективність антигелікобактерної фармакотерапії (за результатами аналізу дихальних уреазних тестів, виконаних у 2006-2019 роках у Вінницькій області). Вісник Вінницького національного медичного університету, 26(2), 2022, с.191-201. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(2)-04.
5. **Де впроваджено:** У навчальний процес кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
- 6.
7. **Термін впровадження** з вересня 2022 р.
8. Впровадження в навчальний процес результатів досліджень авторів Палій І.Г., Заїки С.В., Кондратюк Н.М. допомагає підвищити рівень теоретичних знань студентів IV – VI курсів при виборі інгібіторів протонної помпи для схеми ерадикації *H. pylori* на основі ІПП+Кл+Ам+В.
9. **Зауваження, пропозиції:** відсутні.

Голова _____

Члени комісії _____

Зав. кафедри внутрішньої медицини
медичного факультету №2

Вадим ЖЕБЕЛЬ

« _____ » _____ 202__ р.

Додаток Б8

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти

з наукової роботи

ВНМУ ім. М.І. Пирогова

Олег ВЛАСЕНКО



« 16 » лютого 20 23 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Спосіб корекції дози інгібіторів протонної помпи на підставі критеріїв ефективного ацидоінгібування при проведенні антигелікобактерної фармакотерапії (за результатами експрес-гастро-рН-моніторингу)».
2. **Ким запропоновано:** Кафедра внутрішньої та сімейної медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова 56.
3. **Автори:** Палій І.Г., Чернобровий В.М., Заїка С.В., Чернова І.В., Кондратюк Н.М.
4. **Джерело інформації:** 1. Палій І.Г., Чернобровий В.М., Заїка С.В., Чернова І.В., Кондратюк Н.М. (2019) Критерії ефективного ацидоінгібування при проведенні антигелікобактерної фармакотерапії (за результатами експрес-гастро-рН-моніторингу). Сучасна гастроентерологія. 3(107). 2019. с.33-40.
2. Науковий твір «Критерії ефективного ацидоінгібування при проведенні антигелікобактерної фармакотерапії (за результатами експрес-гастро-рН-моніторингу)» Свідectvo про реєстрацію авторського права на твір №112870 Україна Палій І.Г., Чернобровий В.М., Заїка С.В., Чернова І.В., Кондратюк Н.М.
5. **Де впроваджено:** У навчальний процес кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
6. **Термін впровадження** з вересня 2021 р.
7. **Впровадження** в навчальний процес результатів досліджень авторів Палій І.Г., Чернобрового В.М., Заїки С.В., Чернової І.В., Кондратюк Н.М. допомагає підвищити рівень теоретичних знань у студентів IV – VI курсів та розширює діапазон терапевтичних підходів до лікування Н. pylori.
8. **Зауваження, пропозиції:** відсутні.

Голова _____

Члени комісії _____

Зав. кафедри внутрішньої медицини
медичного факультету №2

Вадим ЖЕБЕЛЬ

« _____ » _____ 202__ р.

Додаток Б9

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор з наукової роботи та інновацій
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця,
д.мед.н., проф. Земсков С.В.

« 15 »

2023 року

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Залежність ефективності схеми ерадикації *H.pylori* ПП+Кл+Ам+В від використаного інгібітора протонної помпи».
2. **Ким запропоновано:** Кафедра внутрішньої та сімейної медицини Вінницького національного медичного університету ім.М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова 56.
3. **Автори:** Палій І.Г., Заїка С.В., Кондратюк Н.М.
4. **Джерело інформації:** Палій І.Г., Заїка С.В., Кондратюк Н.М. Ерадикація *Helicobacter pylori*: від чого залежить ефективність антигелікобактерної фармакотерапії (за результатами аналізу дихальних уреазних тестів, виконаних у 2006-2019 роках у Вінницькій області). Вісник Вінницького національного медичного університету. 26(2). 2022. с.191-201. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(2)-04.
5. **Де впроваджено: у навчальний процес кафедри внутрішньої медицини № 1 для студентів 6 курсу, модуль №4 «Сучасна практика внутрішньої медицини», теми №16 «Ведення хворого з диспепсією», №17 «Ведення хворого з болем в животі».**
6. **Термін впровадження** з 1 вересня 2022 р.
7. Впровадження в навчальний процес результатів досліджень авторів Палій І.Г., Заїки С.В., Кондратюк Н.М. допомагає підвищити рівень теоретичних знань і практичного рівня студентів VI курсу при виборі інгібіторів протонної помпи для схеми ерадикації *H.pylori* на основі ПП+Кл+Ам+В.
8. **Зауваження, пропозиції:** відсутні.
9. **Затверджено на засіданні кафедри 23.01.2023р, протокол № 11**

Відповідальна за навчально-методичну роботу
 кафедри внутрішньої медицини №1

_____ доц. Гвоздецька Л.С.

Завідувач кафедри
 внутрішньої медицини № 1

_____ проф. Шипулін В.П.

Додаток Б10

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор з наукової роботи та інновацій
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця,
д.мед.н., проф. Земсков С.В.

« 15 / 11 / 2023 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Спосіб корекції дози інгібіторів протонної помпи на підставі критеріїв ефективного ацидоінгібування при проведенні антигелікобактерної фармакотерапії (за результатами експрес-гастро-рН-моніторингу)».
2. **Ким запропоновано:** Кафедра внутрішньої та сімейної медицини Вінницького національного медичного університету ім.М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова 56.
3. **Автори:** Палій І.Г., Чернобровий В.М., Заїка С.В., Чернова І.В., Кондратюк Н.М.
4. **Джерело інформації:** 1. Палій І.Г., Чернобровий В.М., Заїка С.В., Чернова І.В., Кондратюк Н.М. Критерії ефективного ацидоінгібування при проведенні антигелікобактерної фармакотерапії (за результатами експрес-гастро-рН-моніторингу). Сучасна гастроентерологія. 3(107). 2019. с.33-40.
2. Науковий твір «Критерії ефективного ацидоінгібування при проведенні антигелікобактерної фармакотерапії (за результатами експрес-гастро-рН-моніторингу)» Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №112870 Україна Палій І.Г., Чернобровий В.М., Заїка С.В., Чернова І.В., Кондратюк Н.М.
5. **Де впроваджено:** У навчальний процес кафедри внутрішньої медицини №1 для студентів 6 курсу, модуль №4 «Сучасна практика внутрішньої медицини», теми: №16 «Ведення хворого з диспепсією», №17 «Ведення хворого з болем в животі».
6. **Термін впровадження** з 1 вересня 2022 р.
7. Впровадження в навчальний процес результатів досліджень авторів Палій І.Г., Чернобрового В.М., Заїки С.В., Чернової І.В., Кондратюк Н.М. підвищує знання у студентів VI курсу щодо сучасних методів та шляхів успішного проведення ерадикації Н.руlogi.
8. **Зауваження, пропозиції:** відсутні.
9. **Затверджено на засіданні кафедри 23.01.2023р, протокол № 11**

Відповідальна за навчально-методичну роботу
 к.мед.н., доц. Гвоздецька Л.С.

Зав.кафедри внутрішньої медицини №1,
 д.мед.н., проф. Шипулін В.П.