

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ**  
**«БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»**  
**кафедра педіатрії та медичної генетики**

*на правах рукопису*

**Васкул Надія Ярославівна**

УДК 616.33/.34-002.44-018.74-008.6-071-092

**КЛІНІЧНО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ І ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ**  
**ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ВИРАЗКОВУ**  
**ХВОРОБУ**

14.01.10 – педіатрія  
науково-кваліфікаційна робота  
на здобуття освітньо-кваліфікаційного рівня  
«Магістр медицини»

Науковий керівник:  
доктор медичних наук, професор  
Сорокман Таміла Василівна

Чернівці  
2017

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	3
ВСТУП.....	4
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	9
1.1 Розповсюдженість, особливості етіопатогенезу та перебігу виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки в дітей.....	9
1.2 Місце ендотеліальної дисфункції у розвитку патології шлунково-кишкового тракту.....	15
1.3 Монооксид нітрогену та ендотелін – 1, їх роль в ульцерогенезі.....	17
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ.....	23
2.1 Методи дослідження.....	23
2.2 Методи статистичної обробки матеріалів дослідження.....	25
2.3 Клінічна характеристика обстежених дітей.....	26
РОЗДІЛ 3 КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ ШЛУНКА ТА ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ У ДІТЕЙ.....	31
3.1 Клінічна характеристика перебігу виразкової хвороби.....	31
3.2 Морфофункціональні особливості перебігу виразкової хвороби у дітей.....	35
РОЗДІЛ 4 МОНООКСИД НІТРОГЕНУ ТА ЕНДОТЕЛІН-1 У БІОЛОГІЧНИХ РІДИНАХ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ВИРАЗКОВУ ХВАРОБУ.....	44
4.1 Зміни рівня монооксиду та ендотеліну-1.....	44
4.2 Прогностичні критерії розвитку та перебігу виразкової хвороби в дітей.....	52
РОЗДІЛ 5 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ...55	55
ВИСНОВКИ.....	62
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	64
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	65

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

ВХ	- виразкова хвороба
ГДД	- гастродуоденальна ділянка
ДПК	- дванадцятипала кишка
СО	- слизова оболонка
ХГДП	- хронічна гастродуоденальна патологія
ШКТ	- шлунково-кишковий тракт
<i>H. pylori</i>	- <i>Helicobacter pylori</i>
NO	- монооксид нітрогену
NOS	- синтаза монооксиду нітрогену
iNOS	- індукова синтаза монооксиду нітрогену
eNOS	- ендотеліальна синтаза монооксиду нітрогену
nNOS	- нейрональна синтаза монооксиду нітрогену
Et-1	- ендотелін-1

## ВСТУП

### Актуальність теми

Останнім часом активно ведеться пошук патогенетичних факторів, які призводять до виникнення та рецидивуючого перебігу хронічної гастродуоденальної патології (ХГДП). Недостатня вивченість питань протирецедивного лікування дозволяє розглядати ХГДП як актуальну проблему сучасної гастроентерології та вимагає продовжувати пошук причин виникнення та вивчення особливостей її перебігу [7].

Вивчення виразкової хвороби (ВХ) шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК) має багатовікову історію, проте і в теперішній час продовжуються дискусії про причини, механізми виникнення та різні варіанти перебігу даного захворювання у дітей одного віку та статі. Разом із тим зазначено, що за наявності несприятливих стресових факторів ВХ розвивається, як правило, у дитячому віці і характеризується частими загостреннями та вираженим больовим синдромом [32].

Вченими зареєстровано, що причини високої поширеності ВХ вивчені недостатньо, а дані про роль ендотеліальної дисфункції у виникненні патології у дітей спірні та поодинокі. В останні роки уявлення про джерела монооксиду нітрогену (NO) та його метаболізм на молекулярному та клітинному рівні значно розширилися, з'явилися нові інформативні методи визначення, експериментальні моделі, синтезовані нові речовини – донатори та інгібітори NO, які дозволили по-новому оцінити роль NO при багатьох захворюваннях, в тому числі і шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [3].

Серед фізіологічних функцій NO у травній системі найважливішими є регуляція судинного тонуусу, участь в передачі нервових імпульсів, а також забезпечення моторної функції ШКТ. Здатність NO контролювати мікроциркуляцію відносить його до числа чинників захисту слизової оболонки (СО) шлунка. Нестача погіршує кровопостачання органа, що побічно позначається на секреторній функції і здатності СО шлунка протистояти впливу

чинників агресії. Роль антагоніста NO за впливом на тонус стінки судин відіграє ендотелін-1 (Et-1), що являє собою сильний вазоконстрикторний пептид [82].

Участь NO та Et-1 у розвитку захворювань шлунка та ДПК підтверджується низкою експериментальних досліджень, проте результати є суперечливими, особливо в оцінці агресивного та протективного ефекту на органи травлення [48].

Це диктує необхідність активації наукових досліджень щодо визначення місця і ролі ендотеліальної дисфункції при виразковій хворобі шлунка і ДПК.

Одне з невирішених питань – неефективність тільки антихелікобактерної терапії, яка нерідко призводить до ускладнень, в тому числі і до розвитку важкого дисбактеріозу. Сьогодні більшість вчених схиляється до думки про вплив інших факторів на ульцерогенез, а отже, при виборі тактики лікування необхідно враховувати не тільки інфекційний компонент хвороби, а і значення ендотеліальної дисфункції [48].

Саме тому з метою удосконалення діагностики та прогнозування перебігу виразкової хвороби шлунка і ДПК у дітей, а також підвищення ефективності лікування, необхідне проведення дослідження ендотеліальної дисфункції та визначення її ролі в етіопатогенезі виразкоутворення.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Наукова робота виконана у відповідності з планом науково-дослідної роботи кафедри педіатрії та медичної генетики Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» і є фрагментом наукової теми: «Рання діагностика, лікування і профілактика поєднаної патології шлунково-кишкового тракту та щитоподібної залози у дітей» (номер державної реєстрації 0116U002937).

### **Мета дослідження**

Підвищити ефективність діагностики та прогнозування перебігу виразкової хвороби в дітей на основі вивчення ендотеліальної дисфункції та визначення її ролі в ульцерогенезі.

### **Завдання дослідження**

1. Провести клінічно-генеалогічне, ендоскопічне та бактеріологічне (визначення хелікобактерної інфекції) дослідження у дітей, хворих на виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки.
2. Дослідити рівень монооксиду нітрогену в крові дітей, що хворіють на виразкову хворобу, залежно від локалізації виразки, стадії та фази перебігу.
3. Оцінити гендерно-вікові особливості вмісту ендотеліну-1 у дітей, хворих на виразкову хворобу.
4. Розробити діагностично-прогностичні критерії виникнення та перебігу виразкової хвороби в дітей.

### **Об'єкт дослідження**

Виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки у дітей віком від 9 до 18 років.

### **Предмет дослідження**

Клінічні, генеалогічні, ендоскопічні, бактеріологічні показники, рівень монооксиду нітрогену та ендотеліну-1 в крові дітей, гендерно-вікові та прогностичні критерії розвитку виразкової хвороби.

### **Методи дослідження**

Клінічний (оцінка стану здоров'я), генеалогічний (побудова родоводу з наступним клініко-генеалогічним аналізом), ендоскопічний (верифікація виразки та ознак інфікування *Helicobacter pylori*), функціональний (рН-метрія), імуноферментний аналіз (визначення рівня ендотеліну-1 та антитіл до

*Helicobacter pylori*), біохімічний (визначення рівня монооксиду нітрогену), статистичний (обробка результатів дослідження загальноприйнятими методиками).

### **Наукова новизна одержаних результатів**

Вивчено роль монооксиду нітрогену та ендотеліну-1 в діагностиці та прогнозуванні перебігу виразкової хвороби у дітей. Визначено залежність рівня монооксиду нітрогену та ендотеліну-1 від гендерно-вікових особливостей, тривалості захворювання, розміру виразкового дефекту та наявності *Helicobacter pylori*, встановлено прогностичні та діагностичні критерії перебігу виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки у дітей.

### **Практичне значення одержаних результатів**

Проведені дослідження показали, що для підвищення якості діагностики виразкової хвороби, поряд із традиційними лабораторно-інструментальними методами обстеження доцільно визначати рівень монооксиду нітрогену та ендотеліну-1 як діагностично-прогностичний критерій виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки у дітей.

### **Результати дослідження, форми впровадження**

Рекомендації щодо застосування запропонованих методів дослідження з метою покращення діагностики та прогнозування перебігу виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки в дітей впроваджені в гастроентерологічному відділенні обласної дитячої клінічної лікарні м.Чернівці.

### **Особистий внесок здобувача**

Автором самостійно проведений інформаційно-патентний пошук та визначено актуальність роботи. Спільно з науковим керівником обрано мету та завдання дослідження. Самостійно проведено анкетування та клінічне

обстеження дітей, підготовку лабораторного матеріалу та проаналізовано результати досліджень з використанням статистичних методів обробки даних. Сумісно з науковим керівником сформульовано висновки та практичні рекомендації.

### **Апробація результатів дослідження**

Матеріали роботи доповідались на:

- V міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів та молодих учених «Інновації та перспективи сучасної медицини» (Чернівці, 2016);
- 97-й підсумковій науковій конференції професорсько-викладацького персоналу вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний едичний університет» (Чернівці, 2016);
- 98-й підсумковій науковій конференції професорсько-викладацького персоналу вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний едичний університет» (Чернівці, 2017);
- VI міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів та молодих учених «Інновації та перспективи сучасної медицини» (Чернівці, 2017);
- Щорічній підсумковій науково-практичній конференції лікарів-інтернів зі спеціальностей «Педіатрія» вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (Чернівці, 2017).

### **Публікації**

За результатами роботи опубліковано 10 наукових праць у фахових українських та іноземних виданнях, з них 3 статті та 7 тез конференцій.



## РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

### **1.1 Розповсюдженість, особливості етіопатогенезу та перебігу виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки в дітей**

В останні роки відмічається ріст хронічних хвороб серед дитячого населення [39]. Ураження органів травлення займають провідне місце у структурі хронічної дитячої соматичної захворюваності в усьому світі, у тому числі й у високорозвинених країнах [12, 52], мають велике соціальне значення та представляють вагомую проблему сучасної педіатрії [47]. Серед захворювань органів травлення у дітей 70 – 75 % припадає на патологію шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК). Хронічні захворювання гастродуоденальної ділянки (ГДД) виявляються у 100 – 150 на 1000 дитячого населення [24]. Водночас справжні показники поширення захворювань органів травлення серед дітей залишаються невідомими [7].

Основною нозологічною формою сучасної гастроентерології і найбільш серйозною патологією ГДД залишається виразкова хвороба шлунка та ДПК (ВХ), яка являє собою найвищий прояв хронічного запального процесу та є кінцевим процесом деструкції слизової оболонки (СО) [46, 77].

З морфологічної точки зору виразка є глибоким дефектом СО з обов'язковим руйнуванням власної м'язової пластинки (що відрізняє її від ерозії), загоєння якого відбувається з утворенням сполучнотканинного рубця [32, 54, 88].

Частота ВХ як в Україні, так і у всьому світі, яка до 2010 року продовжувала наростати, має тенденцію до зменшення: так у 2010 році показник поширеності становив 1,05‰, в 2012 році – 0,88‰, а станом на 2016 рік – 0,66‰. Чернівецька область входить до числа областей із найменшою поширеністю ВХ шлунка та ДПК, де середній показник складає – 0,4 ‰ [44]. Це може свідчити як про вплив своєчасної еридикаційної антихелікобактерної терапії, так і про недостатню діагностику даної патології [6, 89].

Виразкова хвороба набуває нового значення у педіатричній практиці, оскільки дана патологія значно «помолодшала», пік захворюваності припадає на 9 – 11 років [10]. Вивчення основних епідеміологічних характеристик ВХ у дітей свідчить про те, що вона в 7 разів частіше зустрічається в шкільному віці, в 2 рази частіше у великих містах, причому частота ВХ у міських школярів за останні 10 років зростає у 3 рази [9, 18]. У більшості хворих переважає дуоденальна локалізація дефекту – 81 – 87 % випадків (постбульбарна – 2,4 – 4,8 %). ВХ шлунка становить 11 – 13 %, подвійна локалізація трапляється у 4 – 6 % хворих. До періоду статевого дозрівання з однаковою частотою зустрічається у дітей обох статей, в подальшому ВХ частіше відмічається у хлопців [6, 31].

Значна поширеність ВХ у дітей, особливості клінічних проявів хвороби, високий ризик ранньої маніфестації та інвалідизації на даний час становлять серйозну медико-соціальну проблему [76].

В сучасних умовах спостерігається зміна морфогенезу та характеру перебігу ВХ. Типові для ВХ больовий, диспепсичний та синдром неспецифічної інтоксикації не завжди маніфестують, нерідкісні атипові форми захворювання [11, 74]. На даний час збільшилася частка «німих» виразок, коли захворювання діагностується на висоті ускладнень, зокрема шлунково-кишкової кровотечі (ШКК), яка посідає перше місце серед ускладнень ВХ та за останні роки збільшилась майже в двічі [10, 67, 68].

Упродовж багатьох років постійно змінюються уявлення щодо етіології та патогенезу ВХ. У її формуванні та хронізації процесу в дитячому віці беруть участь нервово-психічні, ендокринні, спадково-конституційні фактори, мікроорганізми, токсичні та медикаментозні впливи, порушення режиму харчування, харчова алергія та ін. [5, 57, 121].

На сьогоднішній день виділяють так звану «систему ризику», яка включає в себе модифікаційні (на які можна впливати) та немодифікаційні (на які вплинути неможливо) чинники. До немодифікаційних належать: стать, вік, обтяжена спадковість за ВХ, генотипи СС ІЛ-1 $\beta$  (-511С/Т), АТ ІЛ-8 (-251А/Т),

P4/P4 ІЛ-1Ра, а до модифікаційних – порушення режиму харчування, стрес та наявність *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Ризик розвитку ВХ у дітей значно зростає при комбінованому впливі обох чинників [1, 62].

Доведено, що ВХ шлунка та ДПК є генетично зумовленим захворюванням мультифакторної природи [66]. Є дані, які свідчать, що обтяжена спадковість за ВХ більш виражена при ВХ ДПК та виникає в більш ранньому віці, ніж у дітей із необтяженою спадковістю за цим захворюванням [10]. При чому вірогідність розвитку зростає, якщо ВХ страждають двоє батьків [73].

При ВХ психосоціальні та психоемоційні фактори відіграють суттєву роль, попри це, психічні детермінанти є лише кофакторами, що мають причинне значення при їх сполученні з генетичними, конституційними, імунними, інфекційними, місцевими та факторами зовнішнього середовища, які реалізують розвиток хвороби [77, 128].

Вирішальну роль в етіопатогенезі ВХ відіграє порушення рівноваги між факторами кислотно-пептичної агресії шлункового вмісту і факторами захисту СО шлунку та ДПК [59]. До основних факторів агресії відносять: підвищення секреції соляної кислоти, що зумовлено гіпертрофією залоз та гіперплазією парієтальних клітин, пепсиногену і пепсину, жовчних кислот, панкреатичних ферментів, ізолейцинів та порушення моторно-евакуаційної функції шлунку та ДПК. А до факторів захисту: слиноутворення, лужну секрецію, регенерацію епітелію, повноцінність мікроциркуляції, антиоксидантний та імунний гомеостаз організму та ін. [92].

Упродовж останніх років важливим агресивним фактором, що призводить до розвитку запальних та деструктивних процесів у СО шлунка та ДПК, вважають *H. pylori* – спіралевидну грамнегативну бактерію, яка здатна заселяти СО шлунку та ДПК [18, 19, 34, 91, 119, 129, 132]. Вважають, що саме *H. pylori* впливає на частоту рецидивів та ускладнень ВХ шлунка та ДПК, зокрема виразкових кровотеч, прояви хронічного гастриту та гастродуоденіту, є признаною причиною раку шлунка [30, 101, 114]. Існують також дані про те,

що ерадикація цього мікроорганізму регресує чи зупиняє розвиток атрофії та кишкової метаплазії СО [37].

Численні епідеміологічні дослідження виявили велике її поширення. Близько 60 % населення планети схильне до *H. pylori-інфекції* [57]. А у дітей вона зустрічається у 40 – 56 % [24].

*H. pylori-інфекція* має персистуючий перебіг. Доведено, що розвиток *H. pylori*-залежного запального процесу можливий лише за певних умов: високої вірулентності бактерії з одного боку, та зниження захисних сил організму носія, з іншого. *H. pylori* містить в собі численні високої вірулентності білки (CagA, VacA та IceA) і ферменти (уреаза, каталаза, ліпаза, фосфоліпаза і протеаза) з істотною генотиповою різноманітністю, що можуть викликати різні патологічні стани [131, 81]. Є дані, що наявність вакуолізуючого токсину VacA та цитотоксин-асоційованого протеїну CagA, а саме серотипів *H. pylori* I (CagA+VacA+) та Ia (CagA+VacA–), в дітей може слугувати фактором розвитку ВХ шлунка та ДПК та несприятливою прогностичною ознакою щодо ефективності ерадикації *H. pylori* [64, 105].

Останнім часом розглядається концепція імуноульцерогенезу, згідно з якою патологічна дія *H. pylori* на СО шлунка та ДПК можлива лише у тих дітей, у яких сформувалася недостатність захисних, у першу чергу імунних механізмів, і лише комбінований вплив провідних чинників та імунологічних порушень можуть викликати розвиток захворювання і визначити характер перебігу [63, 75, 102, 118, 131]. Після адгезії на шлунковий епітелій *H. pylori* викликає інфільтрацію власної СО нейтрофільними лейкоцитами, лімфоцитами, макрофагами, плазматичними клітинами та утворення лімфоїдних фолікулів [33]. Таким чином виникає локальна специфічна Т- і В-клітинна відповідь на системну імунну реакцію, *H. pylori* індукує прозапальну реакцію цитокінів [24, 61]. Встановлено, що цитокіни є початковою ланкою активації імунної відповіді, визначають ефективність та тип імунного реагування на інфекційні агенти, беруть безпосередню участь у регуляції імунної відповіді. Основним різновидом цитокінів є інтерлейкіни (ІЛ), що відповідають за міжклітинні

комунікації. У результаті своєї дії інтерлейкіни формують імунну відповідь на патогенний агент. Стало відомо, що при ВХ збільшується продукція прозапальних (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-8) та протизапальних (рецепторний антагоніст ІЛ-1 (ІЛ-1Ра), ІЛ-4) ІЛ лімфоцитами периферичної крові, рівень яких відображає динаміку патологічного процесу [60]. Доведено, що індукує синтез прозапальних цитокінів цитотоксичний білок CagA, який виробляється *H. pylori*, він викликає найбільш виражене збільшення секреції ІЛ-8 [65, 123].

З визначенням ролі *H. pylori*-інфекції в патогенезі ВХ шлунка та ДПК були розроблені стандарти діагностики та лікування ряду захворювань, асоційованих з *H. pylori* [28, 43, 78, 100, 113]. Еридикація *H. pylori* у пацієнтів із ВХ шлунка та ДПК зменшує проліферацію епітеліоцитів СО і, в більшою мірою, - їх апоптозну активність, що сприяє заживленню виразкового дефекту [20, 21, 26, 116]. Проте значні успіхи у лікуванні ВХ супроводжуються появою резистентності до антимікробних препаратів та трансформацією клінічної картини перебігу виразкового процесу [107, 127]. На сьогоднішній день збільшилася частота безсимптомних і атипичних форм, зберігаються випадки рецидивуючого перебігу захворювання та розвитку ускладнень, зокрема значного зниження ШКК не відзначалося [14, 69, 87, 93, 115]. Також є дані, що навіть успішна ерадикація *H. pylori* не завжди призводить до стійкої ремісії ВХ шлунка та ДПК, що, в свою чергу, ще раз показує необхідність пошуку нових факторів у етіопатогенезі даного захворювання [53].

Хоча *H. pylori*-інфекція залишається однією з основних причин ВХ шлунка та ДПК, зберігає свій вплив на розвиток захворювання і використання нестероїдних протизапальних препаратів та аспірину, і за останніми даними, їх частка збільшується [79, 106, 124]. Відомо, що навіть низькі дози аспірину мають місцевий та системний вплив на СО за рахунок інгібування циклооксигенази-1 (ЦОГ-1) та зниження продукції простагландинів, які забезпечують резистентність СО до ушкоджень через кровоплин у слизовій, секрецію слизу і бікарбонатів, а також регулюють процес секреції кислоти та стимулюють проліферацію епітелію. Зниження простагландинів робить СО

чутливою до ендогенних факторів, зокрема кислоти, пепсину та солей жовчних кислот. Крім того, низькі дози аспірину сприяють ШКК через його антитромбоцитарний ефект [130, 134].

Також підвищують ризик виникнення ВХ шлунка та ДПК куріння, зловживання алкоголем та порушення режиму харчування [36, 95]. Ці чинники призводять до виникнення дисбалансу між факторами захисту та агресії, і сприяють не тільки утворенню дефектів, але й погіршують перебіг ВХ шлунка та ДПК [8].

Важливим є також той факт, що ряд авторів рекомендує розглядати роль не окремо взятих бактерій *H. pylori*, а всієї мукозної мікрофлори шлунка та ДПК у формуванні хронічного запального процесу в верхніх відділах ШКТ. Відомо, що асоціація хронічної інфекції вірусом Епштейн-Барра і *H. pylori* викликає більш виражені морфологічні зміни, ніж за наявності тільки бактеріального засівання, з розвитком дифузної інфільтрації власної пластинки СО шлунка, а також лімфофолікулярної гіперплазії. Встановлено взаємозв'язок між характером запальних змін у шлунку та ДПК і їхньою мікрофлорою. Так найбільша вираженість активного процесу в ГДД характерна для асоціації мікроорганізмів [27].

Деякі з авторів, підтримуючи нейрогенну концепцію розвитку ВХ шлунка та ДПК, згідно з якою головна роль у патогенезі належить порушенням вегетативної нервової системи, вважають, що вегетативний дисбаланс є фактором ризику формування виразки шлунку та ДПК. Порушення симпатичної іннервації ГДД відіграє важливу роль у морфофункціональних змінах СО шлунка та ДПК. Потік симпатичних імпульсів викликає викид катехоламінів, що порушує трофіку тканин. Стрес призводить до стимуляції функції гіпоталамуса. Стимуляція переднього гіпоталамуса викликає гіперсекрецію соляної кислоти і пепсину, гіпермоторику і гіпертонус шлунка, а стимуляція заднього гіпоталамуса призводить до спазму судин та ішемії [22].

Провідним фактором ульцерогенезу, як відомо, є порушення системи захисту СО шлунка та ДПК, яка представлена структурами

гастроінтестинального бар'єру. Система захисту СО ГДД є багатокомпонентною і складається з трьох рівнів: хімічного, представленого слизово-бікарбонатним буфером, клітинного, утвореного шаром покривного епітелію, який формує бар'єр на шляху мікроорганізмів та сполучнотканинного рівня, що визначає регуляцію, трофіку, контроль кінетики покривного епітелію, реакції неспецифічного і специфічного імунного захисту організму [86]. Зокрема, одним з провідних критеріїв, що характеризують гастропротекцію, є стан мікроциркуляції. На сьогоднішній день встановлено, що адекватний кровотік має виражену захисну дію на СО шлунка та ДПК. Тому гастродуоденальна ішемія є вагомим чинником ульцерогенезу [15].

До послаблення захисних властивостей СО шлунка та ДПК можуть призводити різні фактори: зниження вироблення шлункового слизу, зниження секреції бікарбонатів, зниження регенераційних можливостей епітеліальних клітин, погіршення кровопостачання СО шлунка та ДПК, зменшення кількості простагландинів [2, 18, 41, 51, 56, 70].

На сьогодні кислотозалежні захворювання у дітей, зокрема ВХ шлунка та ДПК, характеризуються великою кількістю атипових і безсимптомних форм захворювань, відсутністю клініко-ендоскопічних паралелей, варіабельністю функціональних показників, що визначає необхідність глибокого вивчення їхніх патогенетичних механізмів із нових позицій [17].

## **1.2 Місце ендотеліальної дисфункції у розвитку патології шлунково-кишкового тракту**

Пік патології верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) припадає на період статевого дозрівання, цей вік є одним із найбільш складних етапів у досягненні дитиною біологічної зрілості. Глибокі нервово-психічні та ендокринно-гуморальні зміни, що визначають морфофункціональну трансформацію органів і систем, характерну для дітей цієї вікової групи, потребують підвищення адаптації до цих процесів. Незбалансованість процесів

обміну, нестабільність вегетативної та ендокринної регуляції призводить до формування морфофункціональних змін травного тракту, в тому числі верхніх його відділів. Відбувається дезінтеграція росту і дозрівання, що призводить до порушення моторики ШКТ. Також відомо, що початок пубертатного віку є критичним етапом становлення фізичних та психосоціальних функцій. Факторами ризику в цьому віковому діапазоні також виступають незбалансованість та недотримання режиму харчування [85].

Морфофункціональна незрілість вегетативної нервової системи в цей час відіграє істотну роль в патогенезі кислотозалежних захворювань, які, як правило, що супроводжуються розвитком синдрому вегетативної дистонії та змінами психоемоційного статусу дитини. Деякі з авторів розглядають порушення вегетативного гомеостазу як одну з причин прогресування патологічного процесу у СО шлунку та ДПК [42]. Саме тому в цей період є максимальний ризик багатьох захворювань, в тому числі і патології верхніх відділів ШКТ [4, 55, 80].

Якщо розглядати пубертатний період як критичну стадію онтогенезу, що супроводжується віковими змінами нейроендокринної системи у вигляді вегетативної і гормональної дерегуляції, не можна виключити вірогідність порушення функціонального стану ендотелію з розвитком ендотеліальної дисфункції і участі ендотеліальних факторів у формуванні кислото залежних захворювань, зокрема ВХ шлунку та ДПК [84].

Ендотелій – активна метаболічна система, яка функціонує як рецепторно-ефекторний орган, що реагує на будь-який фізичний чи хімічний подразник із виділенням відповідних речовин, з допомогою яких вона може підтримувати вазомоторний баланс і судинно-тканинний гомеостаз. Ендотелій відіграє головну роль в модуляції судинного тону, продукуючи вазоактивні речовини. З одного боку, він бере участь практично у всіх процесах, таких як гомеостаз, гемостаз та запалення, з іншого – це перший орган-мішень, який найбільш швидко реалізує багато ланок патогенезу різних захворювань, у тому числі патології ШКТ. Ендотеліальна дисфункція – це стан, що характеризується



дисбалансом медіаторів, які забезпечують в нормі оптимальний перебіг ендотелій-залежних процесів.

### **1.3 Монооксид нітрогену та ендотелін – 1, їх роль в ульцерогенезі**

Високоспецифічними маркерами ендотеліальної дисфункції є монооксид нітрогену (NO) та ендотелін-1 (Et-1) [48].

Біосинтез і метаболізм NO в організмі людини – актуальна проблема теоретичної та практичної медицини. Аналізуючи дію нітрогліцерину, який, як відомо, розслаблює гладкі м'язи і, як наслідок, є вазодилатором, Ф. Мюрал, згодом лауреат Нобелівської премії 1998 р., встановив, що безбарвний, без запаху газ діє як сигнальна молекула. Це різко змінило ставлення до NO, який ще недавно вважався одним із головних компонентів, що забруднюють атмосферу. На сьогоднішній день NO розглядають, як біорегулятор широкого спектру дії, який впливає на більшість фізіологічних і патологічних процесів. Він є представником нового класу сигнальних молекул, універсальним і необхідним регулятором функцій клітинного метаболізму, має цитотоксичну та цитостатичну активність, виступаючи як один із стимуляторів системи імунітету, функціонує у центральній і вегетативній нервовій системі [71]. NO регулює тонус малих та середніх кровоносних судин, сприяє розслабленню гладких м'язів, володіє антикоагулянтними властивостями, інгібуючи активацію тромбоцитів, опосередковує імунну відповідь і нейротрансмісію [38].

NO – нестабільна речовина з періодом піврозпаду в декілька секунд, яка вивільняється ендотеліальними клітинами в ході катаболізму L-аргініна і є найбільш сильним із відомих вазодилаторів. Це простий вільно радикальний газ, що утворюється з амінокислоти L-аргініна під дією фермента NO-синтази (NOS), яка приєднує кисень до кінцевого атома азоту в гуанідиновій групі L-аргініна. Окрім L-аргініна, в реакції беруть участь молекулярний кисень, НАДФН та інші кофактори – тетрагідроптерин ( $\text{BH}_4$ ), ФМН/ФАД, глутатіон, іони  $\text{Ca}^{2+}$ , кальмодулін. В ході каталізу, окрім NO, утворюється L-цитрулін [83].

Продукцію NO в організмі каталізують три ізоформи фермента NOS, дві з яких – постійно функціонуючі ферменти: нейрональна (NOS I, або nNOS) і ендотеліальна (NOS III, або eNOS) – NOS [49]. Ізоформи nNOS та eNOS, каталізуючи синтез NO в невеликих кількостях, постійно експресуються, відповідно, в нейронах і ендотеліальних клітинах, тому називаються конституційними; для активації цих ферментів необхідні іони  $\text{Ca}^{2+}$  і кальмодулін. Саме NO, який продукується ізоформою eNOS, є фізіологічно значимим вазодилататором, інгібітором агрегації і адгезії тромбоцитів, інгібітором проліферації і міграції гладком'язових клітин. Зниження продукції і/або біодоступності NO, що синтезується в ендотеліальних клітинах, вважають однією з основних причин дисфункції ендотелію [125].

На відміну від вищеназваних ізоформ, індукована NOS (NOS II, або iNOS) – епізодично функціонуючий фермент, вперше вона була виявлена в макрофагах, проте зустрічається в багатьох інших клітинах, включаючи гладком'язові клітини, фібробласти, гепатоцити, клітини епітелію. Експресія цієї ізоформи індукується прозапальними цитокінами (IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ ) і бактеріальними ліпополісахаридами, катехоламінами та іншими агентами; для її активації практично не потрібні іони  $\text{Ca}^{2+}$ . Саме NO, який продукується в макрофагах під дією iNOS, зумовлює цитотоксичний і цитостатичний вплив на пухлинні і бактеріальні клітини [48, 99, 133, 135].

NO володіє унікальними властивостями, поєднуючи функції первинного і вторинного месенджера з високими дифузними властивостями, що забезпечує можливість передачі сигналу на достатньо довгі дистанції від джерела його синтезу. Як первинний месенджер, NO регулює продукцію ендотелієм таких біологічно активних речовин, як простагліцилін, ендотеліальний фактор гіперполяризації і ендотелін-1 [103, 120].

Прямі ефекти NO, як вторинного месенджера, зв'язані з його взаємодією з гем-вмісними білками, в першу чергу з гуанілатциклазою, що каталізує синтез циклічного гуанозин-монофосфату, який викликає активацію протеїнкіназ та внутрішньоклітинні реакції і відповідні ефекти в клітинах-мішенях, та

цитохромом P450. Поряд з цим NO може реагувати з негемовими залізо- та цинк-вмісними білками, з ненасиченими жирними кислотами і толовими групами білків з утворенням нітрозотіолів, що є внутрішньоклітинними сховищами («депо») NO [40, 117].

Мішені впливу NO залежать від умов оточення і кількості виробленого NO. Місцевий рівень NO детермінований балансом між інтенсивністю його синтезу та інтенсивністю інактивації [35].

Як надлишок, так і недостатня кількість NO може бути важливим фактором у патогенезі багатьох захворювань, якщо враховувати його важливу роль в регуляції діяльності багатьох клітин, органів, систем та життєдіяльності організму в цілому [58, 90, 104].

NO є короткоживучою сполукою, яка при взаємодії з молекулярним киснем утворює два продукти – нітрит- та нітрат-аніони, які виводяться з організму. Однак, при запальній реакції відбувається активація iNOS та продукуються значно більші кількості NO. NO реагує з активними формами кисню, що продукуються у надвеликих кількостях клітинами запалення, що призводить до утворення токсичного пероксинітриду. Цей інтермедіатор є цитотоксичною речовиною з високою агресивністю до внутрішньоклітинних структур: ядра, біологічних мембран, ферментативних білків тощо. Одним з нещодавно відкритих регуляторних механізмів функціонування білків є нітрування тирозину. За умов надвеликих кількостей NO відбувається атака залишків тирозину у білках цим реакційно здатним радикалом та їх ковалентна модифікація, що призводить до зміни біологічної функції білкових молекул.

Протягом останніх років знання про джерела та метаболізм NO на молекулярному та клітинному рівні значно розширилися, з'явилися нові методи визначення, експериментальні моделі, синтезовані нові речовини – донатори та інгібітори NO, що дозволили по-новому оцінити роль NO при багатьох захворюваннях, зокрема при захворюваннях ШКТ [3].

В ШКТ джерелом NO є епітелій, судинний ендотелій, гладкі м'язи, тучні клітини, нейтрофіли і макрофаги, ентеральні нейрони. Також він утворюється із

нітратів у просвіті кишечника за рахунок денітрифікації анаеробними бактеріями [38, 71, 110].

NO належить до медіаторів неспецифічного захисту СО шлунка, регулює шлункову секрецію, моторику ШКТ, мікроциркуляцію, надходження жовчі в ДПК, а за фізіологічних умов володіє цитопротекторною дією. NO є локальним активним гормоном у парієнтальних клітинах шлунка, підтримує активну вазодилатацію, є одним із факторів, який регулює кровотік і належить до найважливіших факторів СО шлунка, необхідний для синтезу простагландинів і бікарбонатів, а також для процесів регенерації та репарації СО [108, 126]. При недостатній продукції NO погіршується кровопостачання органа, що позначається на секреторній функції шлунка і здатності СО протистояти впливу чинників агресії [16, 82].

Доведено, що негативна дія NO проявляється як під час зниження, так і зростання його сумарної концентрації, що призводить до функціональних та структурних змін органів [71]. Завдяки багатогранній функції NO може виконувати роль захисного фактора при розвитку запальної реакції. В експерименті є доказаним гастропротективний ефект NO. Одним із важливих механізмів цієї дії є покращення кровопостачання шлунка через рилізінг NO шляхом активації eNOS. Також представлений ряд робіт, в яких встановлено, що використання донорів NO прискорює загоєння виразок шлунка у тварин, а також знижує рівень ушкоджень СО при прийомі нестероїдних протизапальних препаратів у людей [23].

Пригнічення синтезу NO посилює етанолові ушкодження шлунка і послаблює гастропротекторну дію простагландину E<sub>2</sub>. Участь його в гастропротекції зв'язана також із стимуляцією секреції слизу та інгібуванням вироблення соляної кислоти [38].

Встановлено взаємозв'язок між секрецією NO та активністю гелікобактерної інфекції: підвищена продукція NO зумовлена активною запальною реакцією за участі *H. pylori*, який здатний метаболізувати сечовину. Відома позитивна роль NO в гальмуванні прогресування гелікобактеріозу.

Виявлено, що підвищення експресії iNOS в СО шлунка та ДПК при інфікуванні *H. pylori* підвищує рівень NO [3, 25, 45, 96, 97, 109].

Також доведено, що одним із факторів ризику розвитку гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) є підвищення концентрації і активності eNOS в СО дистального відділу стравоходу [29, 38].

A. Riaño, D. Ortiz-Masià, M. Velázquez у своїй роботі демонструють, що NO, отриманий із iNOS, бере участь в стабілізації HIF-1 (гіпоксично-індукованого фактора-1) і забезпечує заживлення виразкових дефектів у щурів [122].

У роботах останніх років представлені суперечливі відомості про продукцію NO у хворих, на ВХ шлунка та ДПК. Є дані як про підвищення синтезу даної речовини, так і про її дефіцит [38].

Ендотелін є головним вазоконстрикторним пептидом. Вазоконстрикторний потенціал ендотеліна в 10 раз вищий, чим у ангіотензина II. У наш час виділені три ізоформи ендотеліна: Et-1, ендотелін-2 (Et-2) та ендотелін-3 Et-3. Всі ізоформи ендотеліна складаються з 21 амінокислотних залишків. Синтез ендотелінів кодується різними генами. Et-2 має дуже близьку гомологію з Et-1, відрізняючись по структурі за двома амінокислотними залишками. Подібно до інших пептидних гормонів, ендотеліни утворюються при протеолітичній обробці специфічного препроендотеліна (Big-ендотелін), що складається із 38 амінокислотних залишків. Big-ендотелін перетворюється в ендотелін під дією мембранозв'язаної металопротеїнази – ендотелін-перетворюючого фермента. Фізіологічне значення розщеплення Big-ендотелін в ендотелін полягає в тому, що вазоконстрикторна активність ендотеліна в 140 раз вища в порівнянні з активністю Big-ендотеліна. Ендотелін має дуже короткий період напіврозпаду (близько 40 секунд), в той час як період напіврозпаду Big-ендотеліна набагато більший [98, 111].

Ендотеліни ідентифіковані в різних тканинах, таких як легені, нирки, мозок, периферичні ендокринні тканини, плацента. Et-1, на відміну від Et-2 і Et-3, продукується також ендотеліальними клітинами. Et-3 вважається відносно

специфічним для головного мозку, де він утворюється в невеликих кількостях. Et-1 відіграє роль антагоніста NO щодо впливу на тонус стінки судин. Це сильний вазоконстрикторний пептид, який регулює ангиогенез судин. Et-1 не накопичується в ендотеліальних клітинах, проте швидко утворюється під дією багатьох факторів, зокрема адреналіну, тромбіну, ангіотензину II, вазопресину, цитокінів, механічних впливів і декретується в середину судинної стінки, де розташовані специфічні високоафінні рецептори. В фізіологічних умовах ендотелін утворюється в малій кількості та діє на ендотеліальні рецептори, викликаючи звільнення факторів релаксації. Пошкоджений ендотелій синтезує велику кількість ендотелінів, що викликають вазоконстрикцію. Є дані про те, що Et-1 відіграє певну роль в модуляції судинної резистентності органа [48, 112].

Проте більшість робіт, присвячених Et-1, стосуються кардіології і тільки незначна кількість має місце в гастроентерології, а для дитячого віку їх зовсім мало [49, 50, 94].

Проведений літературний огляд показав, що ВХ шлунка та ДПК залишається найбільш важкою патологією у структурі уражень органів травлення. При цьому в етіопатогенезі має місце ендотеліальна дисфункція, проте через незначну кількість наукових праць та суперечливі результати потребує більш детального вивчення, що дасть можливість для встановлення нових діагностичних критеріїв щодо оцінки та прогнозування ВХ шлунка та ДПК у дітей.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ

Магістерська робота виконана на кафедрі педіатрії та медичної генетики Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (завідувач кафедрою – д. мед. наук, проф. Сокольник С. В.), на базі гастроентерологічного відділення обласної дитячої клінічної лікарні м. Чернівці (головний лікар – Чепіль М.І.).

Дослідження виконано з дотриманням принципів конфіденційності та поваги особистості дитини, як особи нездатної до самозахисту, концепції інформованої згоди, врахуванням переваг користі над ризиком шкоди та інших етичних принципів стосовно людей, які виступають суб'єктами дослідження з урахуванням основних положень GCP (1996 р.) та Гельсинської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2013 рр.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.) і наказу МОЗ України №690 від 23.09.2009 р., №616 від 03.08.2012 р., за позитивним висновком комісії з біоетики Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» та локальної комісії з біомедичної етики при обласній дитячій клінічній лікарні м. Чернівці.

#### 2.1 Методи дослідження

Усім дітям проводилось анкетування з уточненням анамнестичних особливостей. Анкетування проводилось за спеціально розробленою анкетною, в якій реєструвалася дата народження, адреса, матеріально-побутові умови проживання, наявність стресової ситуації та склад сім'ї. Зверталась увага на кількість вагітностей та пологів у матері, перебіг вагітності та перенесені захворювання у дитини. Проводився аналіз раціонів харчування дитини (вживання основних груп продуктів, переїдання, зловживання жирною,

смаженою та гострою їжею, регулярність режиму харчування та частоти вживання теплої їжі), користування шкільною їдальнею та дотримання режиму дня (перебування на свіжому повітрі, фізичної активності). Важливе значення віділялось дослідженню генетичного анамнезу (наявність обтяженої спадковості).

Визначали наявність скарг дитини на головний біль, поганий сон, зниження пам'яті, швидку втому, біль в животі, відрижку, печію, закрепи, проноси, нестійкість стільця, нудоту, блювату, похудання та емоційну лабільність. При огляді звертали уваги на стан шкіри та слизових (блідість, наявність нашарувань на язичку), фізичний та статевий розвиток дитини. Пальпаторно визначали вираженість больового синдрому та уточнювали його характер. Всі отримані дані об'єктивного обстеження заносились у анкети.

Проводилось ретельне параклінічне дослідження за загальноприйнятими клініці методиками – загальний аналіз крові, біохімічні показники крові, аналіз крові на глюкозу, загальний аналіз сечі, аналіз калу на наявність яєць гельмінтів, копрограма.

Інструментальні методи діагностики включали в себе езофагогастродуоденофіброскопію (для верифікації діагнозу ВХ шлунка та ДПК і виявлення ендоскопічних ознак інфікування *Helicobacter pylori*, за допомогою фіброгастродуоденоскопу “Pentax FG – 24P”), внутрішньошлункову рН-метрію (для визначення кислотності шлункового соку за допомогою рН-метра “ИКЖ-2”), ультразвукове дослідження органів черевної порожнини (для встановлення можливої наявності супутньої патології за допомогою ультразвукового апарату “Scanner 100LS”). Всі дослідження проводились за загальноприйнятими методиками. Інфікування *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) підтверджували за допомогою імунохроматографічного дослідження (СІТО TEST) концентрації антигену *H. pylori* в калі (“Pharmasco P-193”).

Кров для визначення кінцевих стабільних метаболітів монооксиду нітрогену (NO) брали з ліктьової вени вранці натще. Метод базується на відновленні нітратів до нітритів з визначенням останніх за реакцією з



реактивом Гріса. Для цього до 1,0 мл сироватки (плазми) крові додавали 0,5 мл 30 %-ного сірчаноокислого цинку для депротейнізації, ретельно змішували, центрифугували 15 хв при частоті обертання  $3000 \text{ хв}^{-1}$ . Супернатант зливали в суху чисту пробірку, в яку додавали 60 мг сухого відновлювача (барій сірчаноокислий, марганець сірчаноокислий, цинковий пил та реактив Гріса), ретельно перемішували та залишали на 15 хв при кімнатній температурі, періодично струшуючи. Додавали 1,0 мл 12,5 %-ної оцтової кислоти, струшували. Центрифугували 15 хв при частоті обертання  $3000 \text{ хв}^{-1}$ . Супернатант акуратно зливали в пробірки та виміряли оптичну щільність при довжині хвилі 540 нм. Розрахунок проводили по калібрувальному графіку за відомими концентраціями нітриту натрію.

Концентрацію нітритів сечі визначали за методикою Ємченко Н.Л. та співавт.. Збирали першу ранішню порцію сечі у стерильні контейнери. У центрифужну пробірку поміщали 0,25 мл 50 %-ного сірчаноокислого цинку, 0,25 мл 17 %-ного фериціаніду заліза, 1 мл сечі, добавляли 0,5 мл аміачно-хлоридного буфера і 1 мл дистильованої води. Отриману суміш перемішували і центрифугували протягом 20 хв при частоті обертання  $3000 \text{ хв}^{-1}$ . Відбирали 2,5 мл надосадкової рідини в колбу об'ємом 25 мл, додавали 1,25 мл аміачно-хлоридного буфера, 1,25 мл дистильованої води, перемішували і пропускали через колонку з губчастим кадмієм.

## **2.2 Методи статистичної обробки матеріалів дослідження**

Статистична обробка матеріалу виконувалася на персональному комп'ютері ACER Pentium® Dual-Core CPU 2.20 GHz в операційній системі Windows 7 за допомогою програм «Microsoft Office Excel» та «STATISTICA 10».

Використовувалися загальноприйняті у медицині методи статистики. При оцінці значимості різниці між середніми величинами у двох вибірках

вираховували t-критерій Стьюдента. Для твердження про вірогідність різниці вираховувалася загальноприйнята величина рівня вірогідності  $p < 0,05$ .

Результати дослідження представлені кількістю спостережень у групі, відсотками або середнім та середньоквадратичним відхиленням, точним значенням  $p$ .

### 2.3 Клінічна характеристика обстежених дітей

Для вирішення поставлених завдань обстежено 98 дітей віком від 9 до 18 років. З них 25 дітей, хворих на виразкову хворобу (ВХ) шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК), які становили основну групу, 53 дитини з ерозивними захворюваннями гастродуоденальної ділянки (ГДД) (I група порівняння) та 20 практично здорових дітей (II група порівняння). Усі діти проживали в м. Чернівці та Чернівецькій області.

Верифікація клінічного діагнозу проводилася згідно «Уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення» (наказ МОЗ України № 59 від 29 січня 2013 р.).

Діти розподілялися за віком, статтю та місцем проживання (табл. 2.1 – 2.3).

Таблиця 2.1

Розподіл дітей за віком та статтю

Стать	Вік											
	Основна група				Групи порівняння (I та II)							
	9-14 років		15-18 років		9-14 років		15-18 років		9-14 років		15-18 років	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Хлопці	1	4,0	18	72,0	6	11,3	23	43,4	5	25,0	5	25,0
Дівчата	3	12,0	3	12,0	13	24,5	11	20,8	5	25,0	5	25,0
Разом	4	16,0	21	84,0	19	35,8	34	64,2	10	50,0	10	50,0

Середній вік дітей хворих на ВХ шлунка та ДПК, становив  $15,6 \pm 0,3$  роки, осіб із ерозивними захворюваннями ГДД –  $14,8 \pm 0,3$  роки, а практично здорових дітей –  $14,3 \pm 0,7$  роки ( $p > 0,05$ ). Кількість дітей основної групи віком 9-13 років становила 16,0%, віком 14-18 років – 84,0%. У першій групі порівняння також переважали діти 14-18 років – 64,2%, решту – діти віком 9-13 років (35,8%). Кількість дітей у другій групі залежно від віку, як від 9 до 13 років (50,0%), так і від 14 до 18 років (50,0%), була однаковою.

Щодо розподілу за статтю, то у групі дітей із ВХ шлунка та ДПК та у групі з ерозивними захворюваннями ГДД, переважали хлопці – відповідно 76,0% та 54,7%. однаковою була кількість, як хлопців, так і дівчат у групі практично здорових дітей.

Таблиця 2.2

## Розподіл за віком та місцем проживання

Місце проживання	Вік											
	Основна група				Групи порівняння (I та II)							
	9-14 років		15-18 років		9-14 років		15-18 років		9-14 років		15-18 років	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
м. Чернівці	1	4,0	8	32,0	5	6,8	13	17,8	6	8,2	4	5,4
Чернівецька область	3	12,0	13	52,0	14	19,3	21	28,9	4	5,4	6	8,2
Разом	4	16,0	21	84,0	19	26,1	34	46,7	10	13,6	10	13,6

Мешканцями сільської місцевості були 12,0% дітей, віком 9-13 років, та 52,0%, віком 14-18 років, групи дітей із ВХ шлунка та ДПК. Також більшість сільських жителів було у групі дітей, що страждають ерозивними захворюваннями ГДД – 48,2%, з них 19,3% становили діти 9-13 років та 28,9% 14-18 років. Кількість сільських та міських мешканців у групі практично здорових дітей була однаковою.

Таблиця 2.3

## Розподіл дітей за статтю та місцем проживання

Місце проживання	Стать											
	Основна група				Групи порівняння (I та II)							
	Хлопці		Дівчата		Хлопці		Дівчата		Хлопці		Дівчата	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
м. Чернівці	8	32,0	1	4,0	11	15,1	7	9,7	5	6,8	5	6,8
Чернівецька область	11	44,0	5	20,0	18	24,7	17	23,3	5	6,8	5	6,8
Разом	19	76,0	6	24,0	29	39,8	24	33,0	10	13,6	10	13,6

В основному кількість міських і сільських мешканців становили хлопці. Так, їх кількість в основній групі становила 76,0%, із них 32,0% проживали у м. Чернівці, а 44,0% в Чернівецькій області. Кількість хлопців у групі дітей із ерозивними захворюваннями ГДД становила 39,8% (міські жителі 15,1% та сільські – 24,7%).

У таблицях 2.4 та 2.5 представлений розподіл за віком та тривалістю захворювання дітей, хворих на ВХ шлунка та ДПК і ерозивними захворюваннями ГДД.

Таблиця 2.4

## Розподіл дітей за віком та тривалістю ВХ шлунка та ДПК

Вік (роки)	Тривалість хвороби					
	до року		1-3 роки		>3- х років	
	n	%	n	%	n	%
9-14	1	4	2	8	1	4
15-18	3	12	11	44	7	28
Разом	4	16	13	52	8	32

Таблиця 2.5

## Розподіл дітей за віком та тривалістю ерозивних захворювань ГДД

Вік (роки)	Тривалість хвороби					
	до року		1-3 роки		>3- х років	
	n	%	n	%	n	%
9-14	7	13,2	7	13,2	5	9,4
15-18	4	7,6	13	24,5	17	32,1
Разом	11	20,8	20	37,7	22	41,5

У дітей, що страждають ВХ шлунка та ДПК обох вікових категорій переважає тривалість захворювання менше 3-ох та більше 1-го року (52,0%). У групі дітей із ерозивними захворюваннями ГДД найбільша кількість дітей із тривалістю захворювання більше 3-ох років (41,5%).

Розподіл дітей, хворих на ВХ шлунка та ДПК, за стадією перебігу представлений у таблиці 2.6.

Таблиця 2.6

## Розподіл дітей за стадією перебігу ВХ шлунка та ДПК

	Стадія захворювання							
	Гостра				Ремісія			
	Хлопці		Дівчата		Хлопці		Дівчата	
	9-14 років	15-18 років	9-14 років	15-18 років	9-14 років	15-18 років	9-14 років	15-18 років
n	1	9	2	3	0	9	1	0
%	4	36	8	12	0	36	4	0

Було обстежено 60,0% дітей у стадії загострення ВХ шлунка та ДПК та 40,0% у стадії ремісії. Найбільша частота загострень спостерігалась в осінньо-весняний період (80,0%).

У 18 дітей (72,0%) основної групи та 23 дітей (43,4%) із ерозивними захворюваннями ГДД було виявлено обтяжену спадковість щодо захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ).

При вивченні психологічних чинників на розвиток захворювань виявлено, що 20,0% (5 дітей) хворих на ВХ шлунка та ДПК, 77,0% (41 дитина) дітей із ерозивними захворюваннями ГДД та 25,0% (4 дитини) практично здорових проживали в неповних сім'ях. Деструктивні захворювання ГДД (основна група та І група порівняння) позитивно корелювали з низьким соціальним станом батьків.

Наявність психотравмуючої ситуації, яка передувала виникненню захворювання, відзначена у 15 дітей (60,0%) хворих на ВХ шлунка та ДПК і 39 дітей (73,6%) із ерозивними захворюваннями ГДД.

Природне вигодовування дітей, хворих на ВХ шлунка та ДПК, мало місце у 48,0% (12 дітей), решта 52,0% (13 дітей) знаходились на штучному. У групі дітей із ерозивними захворюваннями ГДД розподіл був наступний: 43,0% (23 дитини) – природне вигодовування, 57,0% (30 дітей) – штучне. Переважна більшість практично здорових дітей знаходилась на природному вигодовуванні (69,0%, 11 дітей).

Оцінюючи характер харчування виявлено, що у 20 дітей (80,0%) основної групи та у 37 дітей (69,8%) і 7 дітей (43,8%), відповідно, груп порівняння режим харчування був нерегулярним. Більшість дітей всіх груп вживали теплу їжу тільки 1-2 рази: 96,0% дітей, що страждають ВХ шлунка та ДПК, 83,0% дітей із ерозивними захворюваннями ГДД та 87,0% практично здорових дітей.

Встановлено, що найбільша кількість дітей, які не дотримуються режиму дня у групі дітей із ВХ шлунка та ДПК – 67,0%, дещо нижча кількість у дітей із ерозивними захворюваннями ГДД – 58,5%, а у групі практично здорових порушення режиму дня спостерігається у 19,0% дітей.

## РОЗДІЛ 3

### КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ ШЛУНКА ТА ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ У ДІТЕЙ

#### 3.1 Клінічна характеристика перебігу виразкової хвороби

Ретельне клініко-генеалогічне дослідження було проведене в сім'ях 25 хворих (основна група) та 20 здорових осіб (група порівняння). Всі діти основної групи залежно від стану генеалогічного анамнезу були розподілені на дві підгрупи: I – діти з позитивним генеалогічним анамнезом, у яких обов'язково один із батьків або родичів I-II-III ступенів споріднення мали ендоскопічно або оперативно верифіковану виразку; II – діти з генетично “чистих” сімей, в яких не вдалося виявити випадків ВХ або інших клінічно подібних з нею захворювань у родоводі. Обтяжений генеалогічний анамнез був виявлений у 18 ( $72 \pm 3,9\%$ ) дітей, хворих на ВХ та у 5 ( $20 \pm 3,9\%$ ) осіб групи порівняння. Обтяжена спадковість по захворюваннях шлунково-кишкового тракту була встановлена у 111 (9,4%) родичів дітей, хворих на ВХ та 23 (5,4%) родичів дітей групи порівняння.

Аналіз захворюваності серед родичів пробандів основної групи залежно від статі показав переважання у двічі серед родичів хворих жіночої статі у пробандів – хлопчиків, і навпаки – чоловічої статі (в півтора рази) у пробандів – дівчаток.

Отже, враховуючи це все доцільним було визначення коефіцієнту успадкування схильності до ВХ (КУ), який відображає долю генетичної мінливості в загальній мінливості популяції та визначає тип успадкування в кожному конкретному випадку. КУ в наших дослідженнях склав  $74,2 \pm 5,6\%$ .

Незважаючи на те, що, останнім часом не рідко мають місце стерті, малосимптомні форми виразково-деструктивних захворювань гастродуоденальної ділянки (ГДД), а типові для цих станів больовий, диспепсичний та астено-вегетативний синдроми не завжди маніфестують,

провідним синдромом у клініці виразкової хвороби (ВХ) шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК), все ще, залишається больовий синдром.

У нашому випадку 17 дітей (68,0%) із діагнозом ВХ шлунку та ДПК скаржились на біль, із них 13 дітей (86,7%) в гостру стадію хвороби та 4 дітей (40,0%) в стадії ремісії, у решти спостерігався безбольовий варіант перебігу ВХ шлунку та ДПК. Щодо дітей із ерозивними захворюваннями ГДД, то відсоток дітей із больовим синдромом був значимо більшим і спостерігався у 94,0% випадків (50 дітей). Порівняльна характеристика больового синдрому у дітей із ВХ шлунка та ДПК (основна група) та у дітей із ерозивними захворюваннями ГДД (І група порівняння) представлена у таблиці 3.1.

Частіше больовий синдром виникав у старшій віковій підгрупі, як у хворих з ВХ хворобою (76,5%), так і у дітей із ерозивними захворюваннями (62,0%). У 58,8% дітей основної групи та у 44,0% дітей І групи порівняння біль локалізувався в епігастральній та пілородуоденальній ділянках. Меншою мірою була вираженість больового синдрому в пілородуоденальній та навколопупкової ділянці, відповідно 17,6% у дітей, хворих на ВХ шлунка та ДПК та 20,0% у групі дітей із ерозивними захворюваннями ГДД. Майже з однаковою частотою у двох групах відзначалась поєднана локалізація в епігастрії та навколо пупка (11,8% та 16,0%). Ізольована локалізація в епігастрії теж відзначалась із подібною частотою, зокрема в першій групі у 11,8% випадків та у 20,0% у групі дітей із ерозивними захворюваннями ГДД.

У дітей із виразковою хворобою шлунка та ДПК як у підгрупі дітей 9-14 років, так і в підгрупі 15-18 років вірогідно частіше біль носив ниючий характер (70,5%), проте порівнюючи з меншою віковою підгрупою (29,4%), у старшій підгрупі частота вірогідно вища (52,9%). Рідше виникав біль переймоподібного характеру у 29,4% всіх випадків. Подібні цифри спостерігалися і у дітей із ерозивними захворюваннями ГДД.

У групі дітей із ВХ шлунка та ДПК частіше виникав біль натще та через 1-1,5 год після їжі (47,6%), а у групі з ерозивними захворюваннями ГДД частішим він був тільки натще (44,0%).



Таблиця 3.1

Порівняльна характеристика болювого синдрому у дітей із ВХ шлунка та ДПК та у дітей із ерозивними захворюваннями ГДД

Ознака	Основна група (n=17)				І група порівняння (n=46)			
	9-14 років		15-18 років		9-14 років		15-18 років	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Локалізація								
Епігастральна ділянка	1	5,9	1	5,9	5	10,0	5	10,0
Епігастральна та навколопупкова ділянка	-	-	2	11,8	2	4,0	6	12,0
Епігастральна та пілородуоденальна ділянка	3	17,6	7	41,2	9	18,0	13	26,0
Пілородуоденальна та навколопупкова ділянка	-	-	3	17,6	3	6,0	7	14,0
Характер								
Ниючий	3	17,6	9	52,9	11	22,0	20	40,0
Переймоподібний	1	5,9	4	23,5	8	16,0	11	22,0
Зв'язок із прийомом їжі								
Натще	1	5,9	5	29,4	8	16,0	14	28,0
Натще та нічний	-	-	2	11,8	2	4,0	5	10,0
Натще і через 1-1,5 год після їжі	3	17,6	5	29,4	3	6,0	11	22,0
Не пов'язаний з прийомом їжі	-	-	1	5,9	5	10,0	1	2,0

На другому місці після больового, за частотою виникнення, є диспепсичний синдром. Частота диспепсичних проявів залежно від віку у дітей із ВХ шлунка та ДПК і у дітей із ерозивними захворюваннями ГДД наведена у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Частота диспепсичних проявів залежно від віку в дітей із ВХ шлунка та ДПК і в дітей із ерозивними захворюваннями ГДД

Ознака	Основна група (n=25)				І група порівняння (n=53)			
	9-14 років		15-18 років		9-14 років		15-18 років	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Відрижка	1	4,0	3	12,0	2	3,8	5	9,4
Печія	1	4,0	7	28,0	6	11,3	19	35,8
Закрепи	-	-	6	24,	6	11,3	3	5,7
Нестійкість випорожнень	-	-	1	4,0	1	1,9	3	5,7
Нудота	2	8,0	6	24,0	9	17	13	24,5
Блювота	1	4,0	4	16,0	2	3,8	6	11,3

У середньому диспепсичний синдром реєструвався у 60% дітей із ВХ шлунка та ДПК і у 75,5% дітей із ерозивними захворюваннями ГДД. Найбільш частими проявами диспепсичного синдрому, як у дітей, які страждають на ВХ шлунка та ДПК, так і у дітей із ерозивною патологією ГДД були печія (32% в основній групі та 47,1% у І групі порівняння) та нудота (36% дітей основної групи та 41,5% дітей І групи порівняння). При аналізі виявлено наростання симптомів диспепсичного синдрому з віком, так у більш старшому віці збільшувалася частота виявлення таких симптомів, як печія, нудота, відрижка та схильність до нестійкості випорожнень.

Нерідко у дітей із ВХ шлунка та ДПК та у дітей із ерозивними захворюваннями ГДД діагностували прояви астено-вегетативного синдрому (у

26% випадків у дітей основної групи та у 45,3% дітей І групи порівняння), таблиця 3.3.

Таблиця 3.3

Характеристика основних симптомів астено-вегетативного синдрому у дітей із ВХ шлунка та ДПК та дітей із ерозивними захворюваннями ГДД

Ознака	Основна група (n=25)				І група порівняння (n=53)			
	9-14 років		15-18 років		9-14 років		15-18 років	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Головний біль	1	4,0	3	12,0	1	1,9	5	9,4
Швидка втома	1	4,0	2	8,0	2	3,8	4	7,5
Емоційна лабільність	2	8,0	9	18,0	11	20,8	13	24,5

Найбільш частими проявами астено-вегетативного синдрому були емоційна лабільність (у 20,0% дітей із ВХ шлунка та ДПК і у 45,3% дітей із ерозивною патологією ГДД), головний біль (у 16,0% дітей основної групи та у 11,3% дітей І групи порівняння) та швидка втома (у 12,0% та 11,3% дітей відповідно).

### 3.2 Морфофункціональні особливості перебігу виразкової хвороби у дітей

Езофагогастродуоденоскопія проведена 78 обстеженим дітям. Із 25 дітей, хворих на виразкову хворобу (ВХ) шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК) у 15 діагностовано свіжий виразковий дефект та у 10 дітей рубцеві зміни. Серед всіх хворих цієї групи, тільки у 1 дитини дефект локалізувався у слизовій оболонці (СО) шлунка, у 22 – у СО ДПК та у 2 дітей мала місце поєднана локалізація дефекту (рис. 3.1).

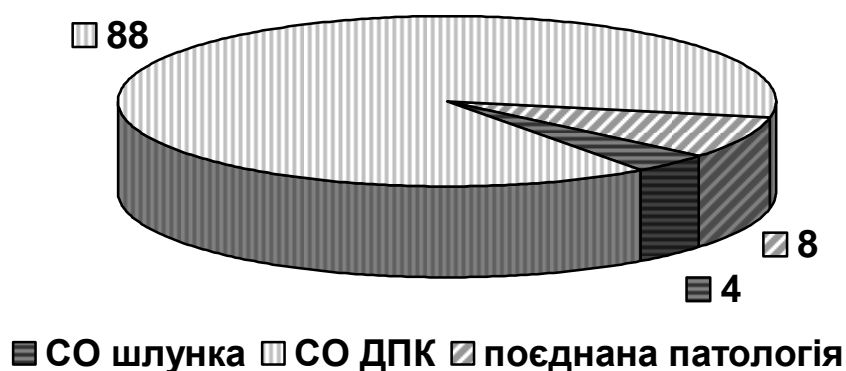


Рис. 3.1 Частота локалізації виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки (%).

За даними ендоскопічного дослідження, серед 53 дітей із ерозивними захворюваннями гастродуоденальної ділянки (ГДД) розподіл був дещо іншим: у 21 дитини ерозивні ураження локалізувались у СО шлунку, у 27 – у СО ДПК та у 5 хворих спостерігалась поєднана локалізація ураження (рис. 3.2).

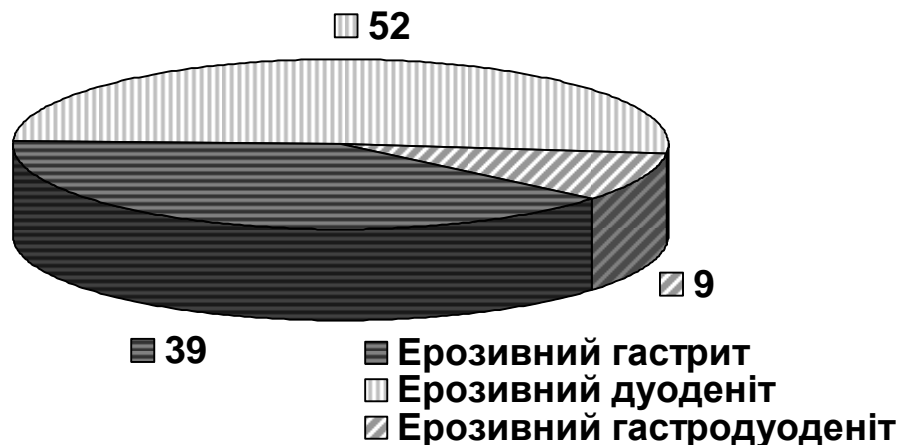


Рис. 3.2 Частота локалізації ерозивних захворювань гастродуоденальної ділянки (%).

При аналізі частоти локалізації ВХ залежно від статі встановлено, що випадки ВХ шлунка і ВХ шлунка та ДПК спостерігались тільки у хлопців і в більш старшому віці. ВХ ДПК була характерна для хворих обох статей та

різних вікових категорій, з дещо більшим відсотком у дітей 15-18 років (рис. 3.3 та 3.4).

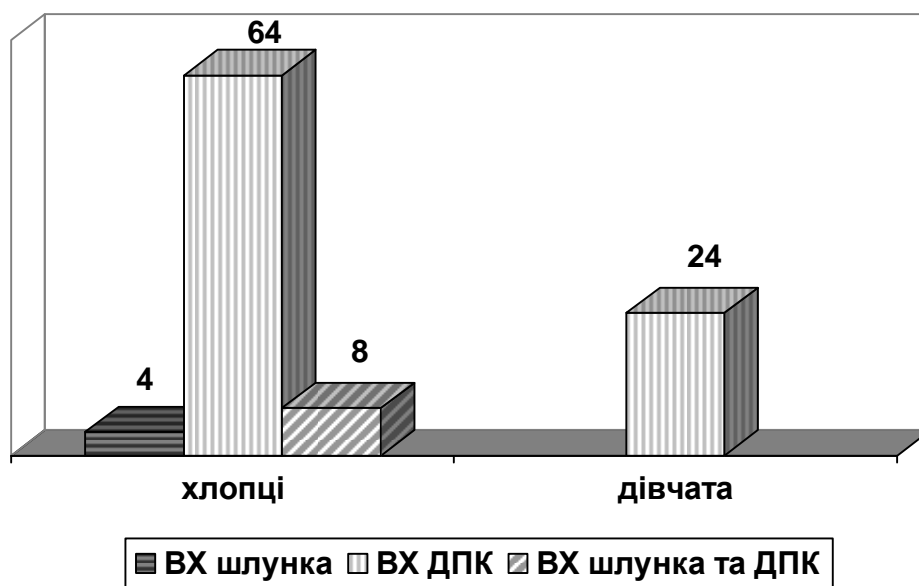


Рис. 3.3 Частота локалізації виразкової хвороби залежно від статі (%).

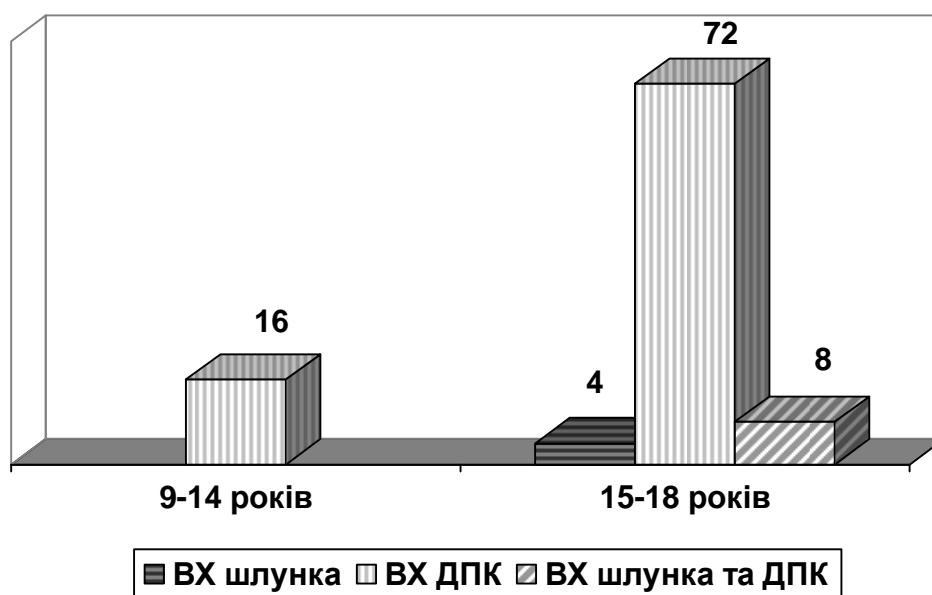


Рис. 3.4 Частота локалізації виразкової хвороби залежно від віку (%).

Частота локалізації ерозивних захворювань залежно від статі представлена на рис. 3.5.

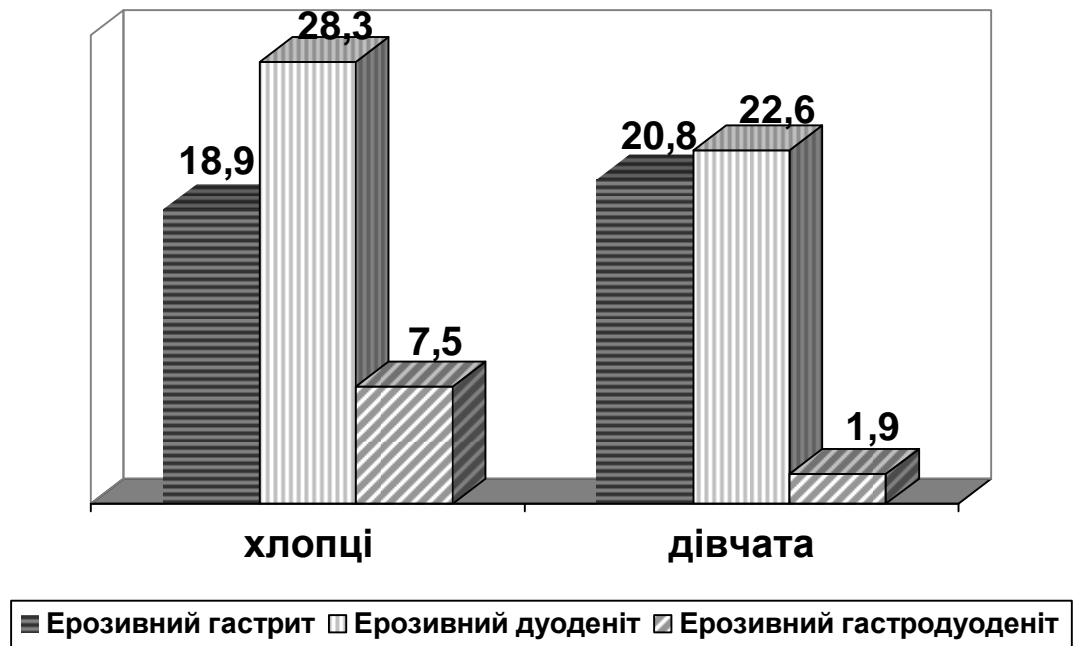


Рис. 3.5 Частота локалізації ерозивних захворювань залежно від статі (%).

У групі дітей із ерозивними захворюваннями як у хлопців, так і у дівчат найчастіше відмічався ерозивний дуоденіт.

Частота локалізації ерозивних захворювань залежно від віку представлена на рис. 3.6.

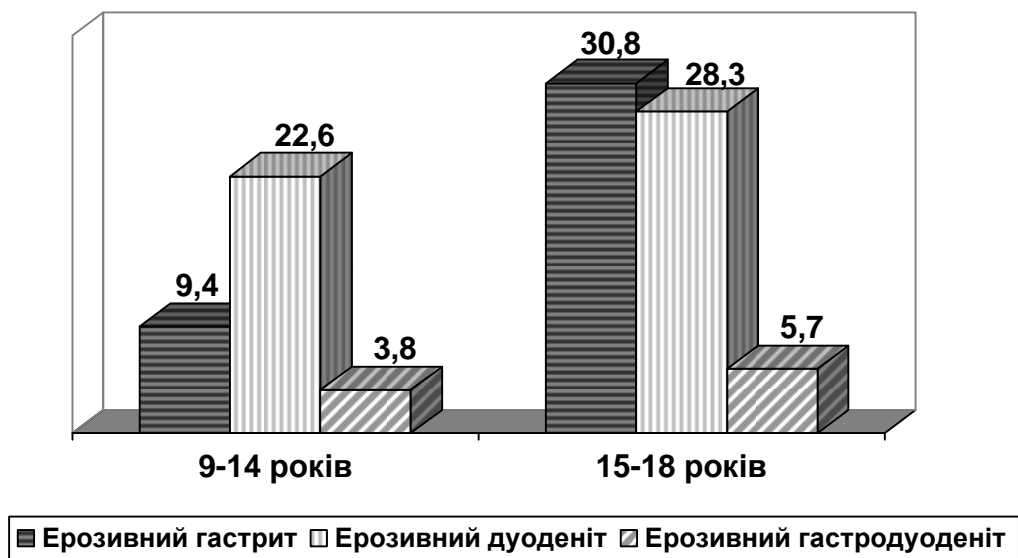


Рис. 3.6 Частота локалізації ерозивних захворювань залежно від віку (%).

Серед дітей із ерозивними захворюваннями ГДД у групі 9-14 років діагноз ерозивного дуоденіту виставлявся найчастіше, у групі 15-18 років у більшості відмічався ерозивний гастрит.

При локалізації виразкового дефекту в шлунку ураження спостерігалось в антральній його частині (4,0%). При поєднаній локалізації – в антральному відділі шлунка та передній стінці цибулини ДПК (8,0%). Локалізація виразкового дефекту в ДПК представлена на рис. 3.7.



Рис. 3.7 Локалізація виразки в дванадцятипалій кишці (%).

При ерозивному гастриті у дітей найчастіше ураження спостерігалось в антральному відділі (20,8%) (рис. 3.8).

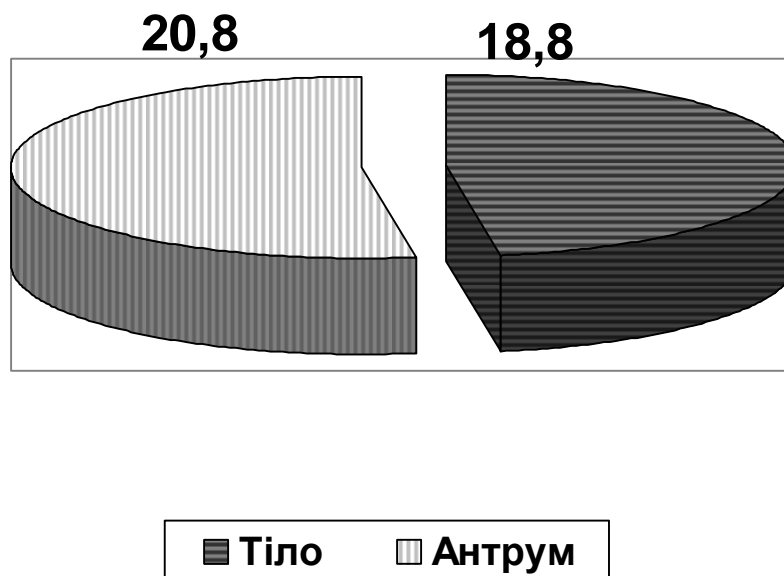


Рис. 3.8 Локалізація дефекту при ерозивному гастриті.

При ерозивному гастродуоденіті у всіх випадках дефект діагностувався у антральному відділі шлунка та передній стінці ДПК (9,4%). Локалізація ерозивного дефекту в цибулині ДПК представлена на рис. 3.9.

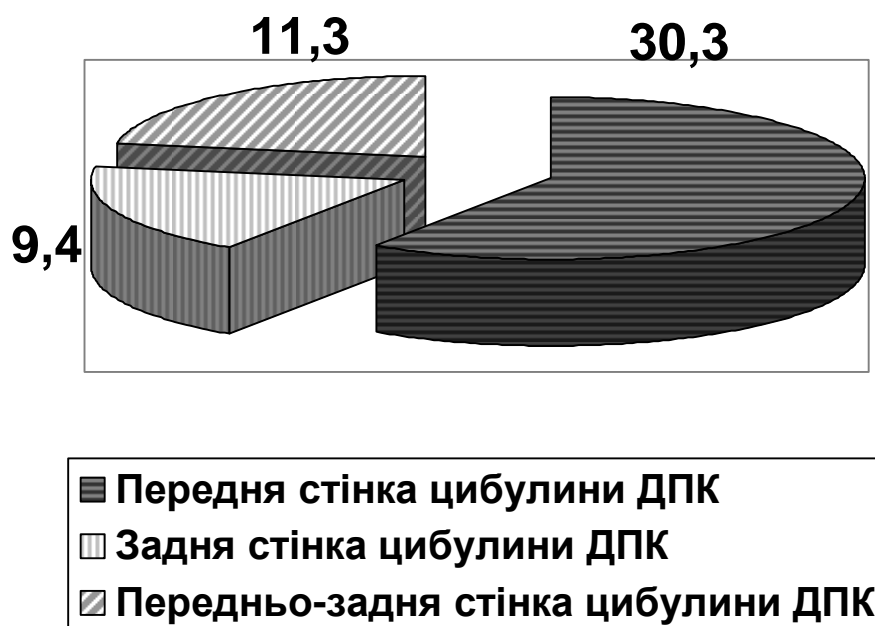


Рис. 3.9 Локалізація дефекту при ерозивному дуоденіті (%).



У дітей, хворих на ВХ, за розміром виразкового дефекту переважали виразки діаметром 1-2 мм (46,7%) (рис. 3.10).

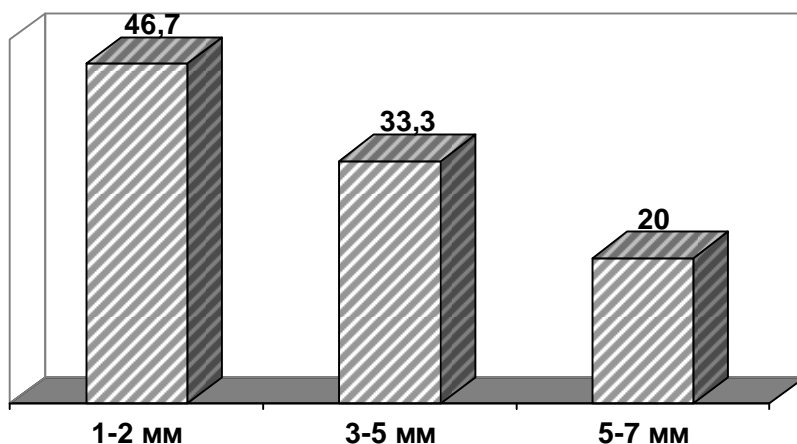


Рис. 3.10 Розподіл обстежених дітей за розмірами виразки (%).

Множинні ерозії відмічались у 34 дітей (64,2%), у 19 – поодинокі (35,8%) (рис. 3.11).

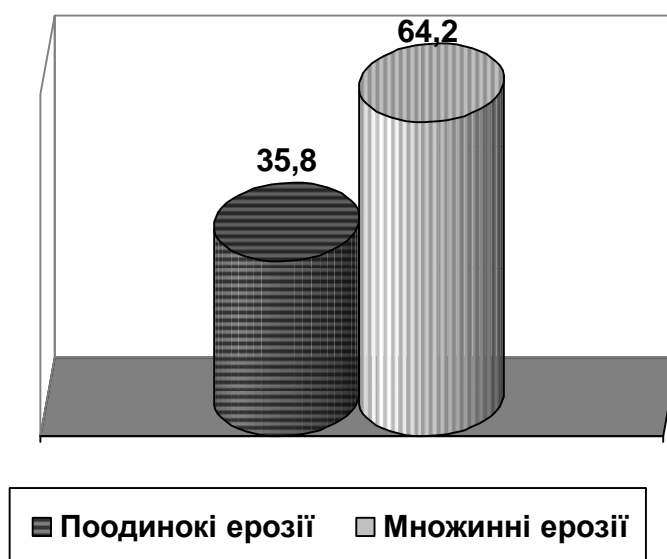


Рис. 3.11 Кількість ерозивних дефектів (%).

У 66,7% дітей із ВХ та у 35,8% дітей із ерозивними захворюваннями ГДД ендоскопічно було виявлено ознаки інфікування *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). При цьому імунохроматографічне дослідження підтверджувало наявність

антигену *H. pylori* у калі в 53,3% дітей із ВХ та в 32,1% дітей із ерозивними захворюваннями ГДД (рис. 3.12).

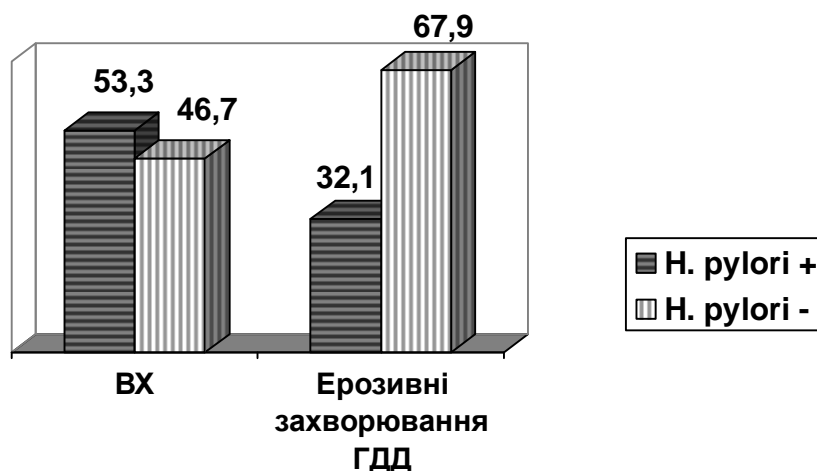


Рис. 3.12 Частота інфікування *Helicobacter pylori* дітей із виразковою хворобою та ерозивними захворюваннями гастродуоденальної ділянки (%).

Аналіз стану кислототвірної функції показав, що найчастіше підвищена кислотність спостерігалась у дітей із ВХ шлунка та ДПК (80%), дещо нижчі показники у групі дітей із ерозивними захворюваннями ГДД (51%) (рис. 3.13).



Рис. 3.13 Розподіл обстежених дітей за показниками кислототвірної функції шлунка (%).

Порушення моторної функції шлунка спостерігалось у 56% дітей із ВХ та у 37,7% дітей із ерозивними захворюваннями ГДД. Частота різних типів рефлюксів представлена на рис. 3.14.

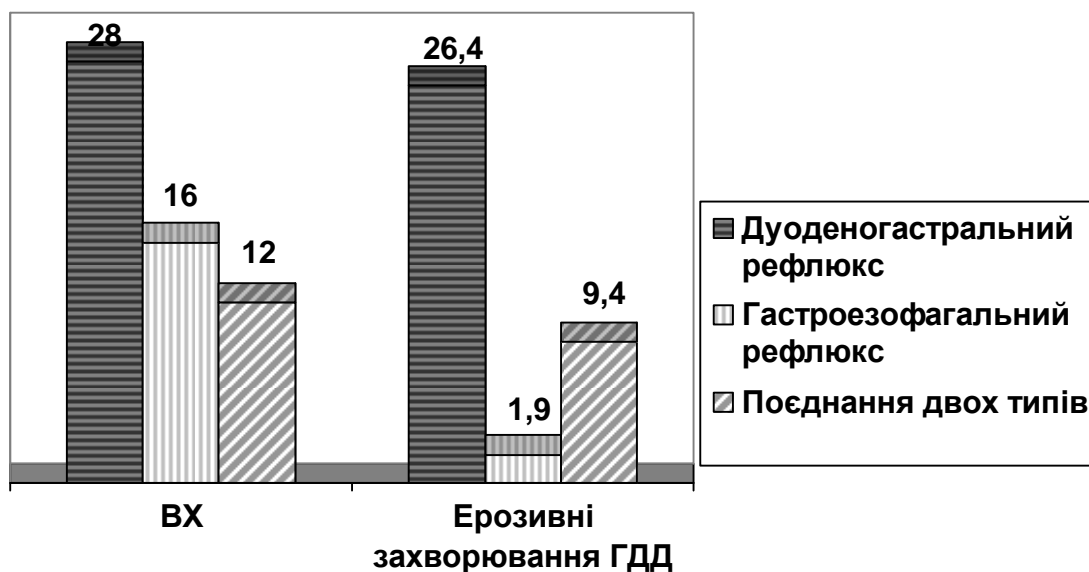


Рис. 3.14 Частота різних типів рефлюксів (%).

Таким чином, обтяжений генеалогічний анамнез був виявлений у 72% дітей, хворих на ВХ та 20% осіб групи порівняння. Обтяжена спадковість по захворюваннях шлунково-кишкового тракту встановлена у 9,4% родичів дітей, хворих на ВХ та 5,4% родичів дітей групи порівняння. Коефіцієнт успадкування схильності до ВХ становить 74,2%. Встановлено що, у дітей із ВХ шлунка та ДПК і у дітей із ерозивними захворюваннями ГДД, з переважною кількістю, дефект локалізувався на передній стінці цибулини ДПК. У більшості дітей основної групи переважала ВХ асоційована з *H. pylori*. У дітей як із ВХ, так і з ерозивними захворюваннями ГДД характерною була підвищена кислотність шлунка та наявність дуоденогастрального рефлюксу.

## РОЗДІЛ 4

### МОНООКСИД НІТРОГЕНУ ТА ЕНДОТЕЛІН-1 У БІОЛОГІЧНИХ РІДИНАХ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ВИРАЗКОВУ ХВОРОБУ

#### 4.1 Зміни рівня монооксиду та ендотеліну-1

На сьогодні монооксид нітрогену (NO) розглядають як універсальний біорегулятор широкого спектру дії, що має вплив на більшість як фізіологічних, так і патологічних процесів [71]. Доведено, також, що NO здійснює захисну дію на слизову оболонку (СО) шлунка, має вплив на моторику і секрецію в шлунково-кишковому тракті (ШКТ), регулює мікроциркуляцію та володіє цитопротекторною дією [108, 126].

У зв'язку з тим, що в роботах останніх років представленні суперечливі відомості щодо продукції NO у хворих на виразкову хворобу (ВХ) шлунку та дванадцятипалої кишки (ДПК) [38], а перспективним, особливо в педіатрії, є пошук нових малоінвазивних методів діагностики, які удосконалять прогнозування перебігу ВХ шлунку та ДПК, доцільним є визначення метаболітів NO у дітей із цією патологією.

Враховуючи відсутність норми NO у плазмі крові та сечі у дітей, за результатами нашого дослідження було встановлено, що у практично здорових дітей (II група порівняння) сумарний рівень NO у плазмі крові становив  $38,4 \pm 3,4$  мкмоль/л (нітрити –  $14,0 \pm 1,8$  мкмоль/л, нітрати –  $24,3 \pm 2,2$  мкмоль/л), у сечі –  $13,2 \pm 5,1$  мкмоль/л.

Сумарний рівень NO у плазмі крові дітей, що хворіють на ВХ шлунка та ДПК (основна група), становив  $27,9 \pm 2,2$  мкмоль/л (нітрити –  $10,6 \pm 1,1$  мкмоль/л, нітрати –  $16,8 \pm 1,0$  мкмоль/л), що у 1,37 рази нижче ніж у практично здорових дітей, у сечі –  $13,2 \pm 2,07$  мкмоль/л. У дітей із ерозивними захворюваннями гастродуоденальної ділянки (ГДД) (I група порівняння) сумарний рівень NO у плазмі крові становив  $28,9 \pm 1,7$  мкмоль/л (нітрити –  $11,4 \pm 1,0$  мкмоль/л, нітрати

–  $16,8 \pm 1,0$  мкмоль/л) та був у 1,33 рази нижчим ніж у групі практично здорових дітей, NO сечі –  $12,1 \pm 1,9$  мкмоль/л (рис. 4.1).

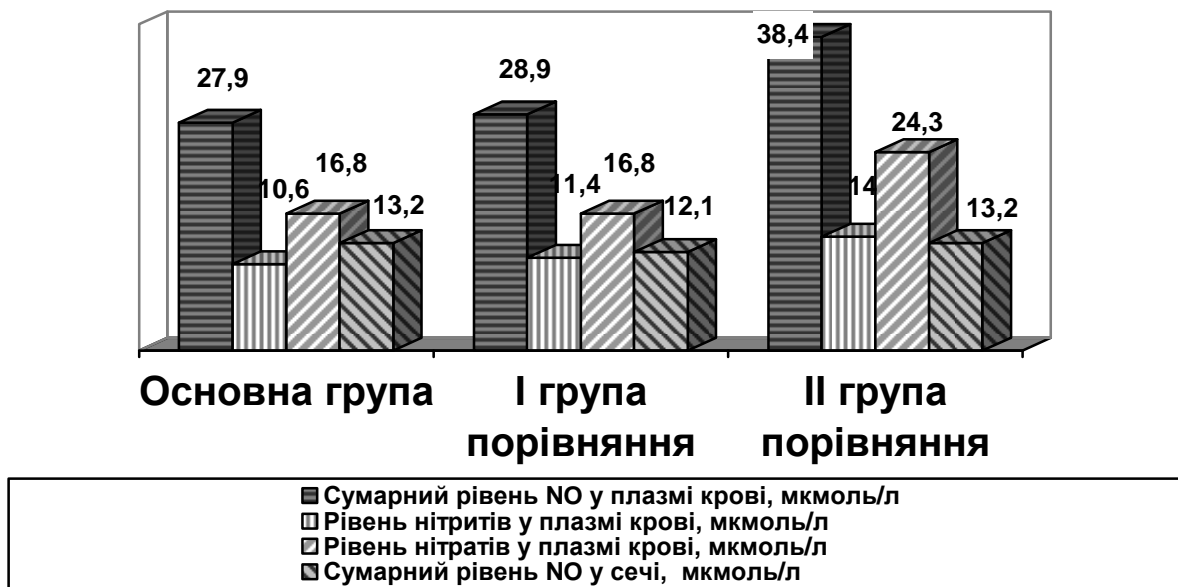


Рис. 4.1 Зміни рівня монооксиду нітрогену у дітей.

Отже, вміст сумарного NO у плазмі крові, як у групі дітей із ВХ шлунка та ДПК, так і у групі дітей із ерозивними захворюваннями ГДД вірогідно нижча у порівнянні з групою практично здорових дітей ( $p < 0,05$ ). Вірогідної різниці між основною групою та I групою порівняння не виявлено ( $p > 0,05$ ).

При проведенні кореляційного аналізу встановлено, що ВХ вірогідно корелювала з низьким рівнем сумарного NO ( $r = -0,35$ ), більше за рахунок нітратів ( $r = -0,41$ ,  $p < 0,05$ ).

Проведено аналіз рівня NO в біологічних рідинах залежно від віку та статті (табл. 4.1 – 4.2).

Виявлено, що у групі дітей із ВХ шлунка та ДПК відзначався вірогідно менший рівень NO у дітей віком 15-18 років ( $p < 0,05$ ). Це можна пов'язати з тим, що у більшості дітей цієї підгрупи хвороба триває більше 1 року. Зміни рівня NO залежно від тривалості захворювання представлені у таблиці 4.3. Аналіз відповідних показників інших двох груп вірогідної різниці змін рівня NO не виявив ( $p > 0,05$ ), що, ймовірно, вказує на відсутність вікової залежності вмісту NO.

Таблиця 4.1

## Рівень монооксиду нітрогену залежно від віку

Показники		Вік					
		Основна група		Групи порівняння (I та II)			
		9-14 років (n=4)	15-18 років (n=21)	9-14 років (n=19)	15-18 років (n=34)	9-14 років (n=10)	15-18 років (n=10)
Плазма крові, мкмоль/л	Сумарна кількість	37,4± 10,5	25,9± 1,3*	26,8± 4,4	27,9± 1,8	39,7± 5,4	37,1± 4,4
	Нітрити	15,8± 5,4	9,4± 0,7*	10,6± 1,2	10,4± 1,7	13,1± 2,3	14,9± 2,8
	Нітрати	18,3± 2,0	16,4± 1,1*	15,3± 1,4	16,5± 0,9	26,6± 3,6	24,1± 2,3
Сеча, мкмоль/л		13,2± 2,2	13,2± 2,0*	13,1± 3,1	10,7± 1,9	7,7± 0,3	18,8± 9,6

Примітка.\* – різниця вірогідна між підгрупою 9-14 років та 15-18 років ( $p < 0,05$ ).

Також результати дослідження свідчать про відсутність гендерної залежності рівня NO ( $p > 0,05$ ).

У підгрупах дітей, які хворіють на виразкову хворобу більше 1 року, показники вмісту NO були вірогідно нижчими щодо його рівня у дітей що хворіють до року ( $p < 0,05$ ) (рис. 4.2). Це пояснює зміни рівня NO залежно від віку, які представлені у таблиці 4.1.

Виявлено наявність зворотнього кореляційного зв'язку між рівнем сумарної кількості NO ( $r = -0,32$ ), нітритів ( $r = -0,33$ ) і нітратів ( $r = -0,27$ ) та тривалістю ВХ ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 4.2

Рівень монооксиду нітрогену залежно від статті

Показники		Стать					
		Основна група		Групи порівняння (I та II)			
		Хлопці (n=19)	Дівчата (n=6)	Хлопці (n=29)	Дівчата (n=24)	Хлопці (n=10)	Дівчата (n=10)
Плазма крові, мкмоль/л	Сумарна кількість	26,3± 1,2	31,8± 7,1	31,1± 2,6	26,1± 2,1	35,8± 4,6	40,9± 5,1
	Нітрити	9,3± 0,7	13,5± 3,5	11,3± 1,4	11,6± 1,4	12,3± 1,9	15,8± 2,9
	Нітрати	16,9± 1,2	16,3± 1,8	18,5± 1,5	14,6± 1,1	23,6± 3,1	25,1± 3,2
Сеча, мкмоль/л		13,2± 2,1	11,3± 2,2	9,9± 2,1	14,3± 3,1	8,6± 0,6	17,9± 10,5

Таблиця 4.3

Рівень монооксиду нітрогену залежно від тривалості захворювання

Показники		Тривалість хвороби		
		до року (n=4)	1-3 роки (n=13)	>3- х років (n=8)
Плазма крові, мкмоль/л	Сумарна кількість	40,3±9,0	25,9±1,4*	24,3±1,9*
	Нітрити	16,3±5,5	10,7±0,6*	10,2±0,9*
	Нітрати	20,7±0,8	17,2±1,2*	14,2±1,7*
Сеча, мкмоль/л		15,5±1,7	19,8±1,9	11,4±2,4

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

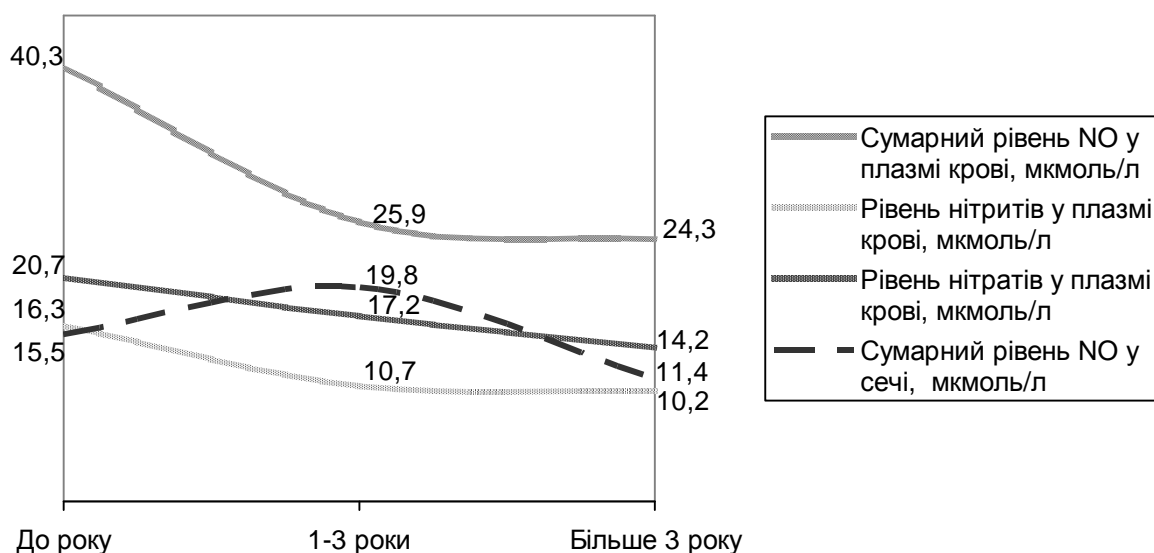


Рис. 4.2 Рівень монооксиду нітрогену залежно від тривалості захворювання.

Рівень NO залежно від локалізації виразкового або ерозивного дефекту СО представлений у таблиці 4.4 та 4.5.

Таблиця 4.4

Рівень монооксиду нітрогену залежно від локалізації виразкового дефекту

Локалізація	Плазма крові, мкмоль/л			Сеча, мкмоль/л
	Сумарна кількість	Нітрити	Нітрати	
Антральний відділ шлунка	24,2	5,1	19,1	
Передня стінка цибулини ДПК	27,8±2,4	10,9±1,3	16,2±1,0	13,2±2,1
Задня стінка цибулини ДПК	26,9±2,2	11,9±1,9	15,2±1,1	13,1±2,0
Передньо-задня стінка цибулини ДПК	27,4±2,1	11,4±1,6	16,1±1,4	13,2±2,1
Антральний відділ шлунка та передня стінка ДПК	32,9	10,44	22,5	



Рівень монооксиду нітрогену залежно від  
локалізації ерозивного дефекту

Локалізація	Плазма крові, мкмоль/л			Сеча, мкмоль/л
	Сумарна кількість	Нітрити	Нітрати	
Антральний відділ шлунка	31,5±3,3	13,8±2,4	17,8±2,6	8,0
Тіло шлунка	30,2±3,1	12,7±1,8	16,8±2,2	
Передня стінка цибулини ДПК	27,6±2,7	9,7±1,1	16,4±1,4	11,4±2,3
Задня стінка цибулини ДПК	26,9±3,7	12,1±2,9	15,1±2,7	15,7±5,8
Передньо-задня стінка цибулини ДПК	27,7±3,1	11,9±2,1	15,5±2,2	
Антральний відділ шлунка та передня стінка ДПК	32,5±5,3	13,9±3,1	18,6±2,3	11,4

Рівень NO вірогідно не відрізнявся від локалізації дефекту CO у дітей основної групи та I групи порівняння ( $p > 0,05$ ), що свідчить про неможливість використання дослідження рівня NO для топічної діагностики при ВХ.

Залежно від розміру виразкового дефекту зміни вмісту NO представлені у таблиці 4.6.

Виявлено тенденцію до зменшення вмісту NO при виразкових дефектах значних розмірів. Встановлено сильний зворотній кореляційний зв'язок ( $r = -0,30$ ) між рівнем сумарного NO та розміром дефекту ( $p < 0,05$ ).

Зміни рівня монооксиду нітрогену залежно від  
розміру виразкового дефекту

Розміри виразки	Плазма крові, мкмоль/л			Сеча, мкмоль/л
	Сумарна кількість	Нітрити	Нітрати	
1-2 мм	31,5±6,8	13,1±3,4	16,4±1,6	13,9
3-5 мм	27,9±2,7	10,2±1,7	17,8±1,7	12,1±3,4
5-7 мм	23,3±2,2	10,2±1,3	13,1±3,3	15,4±4,3

Зміни рівня NO у дітей із ВХ залежно від наявності *H. pylori* представлені у таблиці 4.7

Таблиця 4.7

Зміни рівня монооксиду нітрогену у дітей із виразковою хворобою залежно від наявності *Helicobacter pylori*

Наявність <i>Helicobacter pylori</i>	Плазма крові, мкмоль/л			Сеча, мкмоль/л
	Сумарна кількість	Нітрити	Нітрати	
<i>Helicobacter pylori</i> -позитивна виразкова хвороба	25,7±1,6	8,9±0,6	16,8±2,2	14,7±0,8
<i>Helicobacter pylori</i> -негативна виразкова хвороба	35,2±2,2*	13,5±0,9*	21,7±2,1*	8,7±1,8*

Примітка. \* – різниця вірогідна щодо показників основної групи (p<0,05).

Встановлено, що за відсутності *H. pylori* рівень NO в біологічних рідинах вірогідно вищий порівняно з групою хворих, в якій діагностовано *H. pylori*-

позитивну ВХ ( $p < 0,05$ ). Ймовірно, це свідчить про потужну протимікробну активність проти даного мікроорганізму [3].

При проведенні досліджень нами встановлено, що у хворих на ВХ шлунка та ДПК в гострий період захворювання значно підвищувався рівень вмісту ендотеліну-1 (Et-1) (табл. 4.8).

Звертає увагу той факт, що при більш низьких значеннях NO рівень Et-1 значно вищий. У деяких хворих, особливо з вперше виявленою виразкою ДПК, вміст NO був, навпаки, вище, ніж у контролі, що розцінювалося нами як компенсаторна реакція організму на підвищене виділення Et-1. В результаті цього середній рівень NO виявився не настільки зниженим, як підвищення кількості Et-1, хоча в порівнянні з нормою ці зміни становили статистично достовірну різницю ( $p < 0,001$ ). Такий взаємозв'язок виявлявся частіше в осіб із вперше виявленою виразкою, коротким виразковим анамнезом і переважанням у клініці диспепсичного синдрому. У хворих з вираженим больовим синдромом спостерігався високий рівень Et-1.

Таблиця 4.8

Показники ендотеліну-1 у крові дітей, хворих на виразку шлунка та ДПК

	Стадія захворювання							
	Гостра				Ремісія			
	Хлопці		Дівчата		Хлопці		Дівчата	
	9-14 років	15-18 років	9-14 років	15-18 років	9-14 років	15-18 років	9-14 років	15-18 років
N	1	9	2	3	0	9	1	0
пмоль/л	4,56	8,62± 0,54	4,03± 0,85	7,37± 0,44		4,46± 0,82	1,99± 0,54	3,71± 0,74

## 4.2 Прогностичні критерії розвитку та перебігу виразкової хвороби в дітей

Виразкова хвороба (ВХ) шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК) є достатньо агресивною патологією не лише для шлунково-кишкового тракту, а й для всього організму. Дана патологія поступово виснажує дитячий організм, викликаючи в ньому достатньо істотні зміни, які, безперечно, будуть впливати на якість життя в подальшому. Тому прогнозування розвитку та перебігу ВХ в дітей залишається надзвичайно важливим питанням дитячої гастроентерології.

Вивчені фактори звичайно мають значення як в розвитку, так і в прогнозуванні ВХ. Проте одного чи навіть декількох факторів є недостатньо для розвитку даного захворювання за умови або відсутності несприятливих факторів навколишнього середовища. Повинна бути певна кількість факторів для розвитку ВХ, що є індивідуальною для кожного дитячого організму. Для визначення сукупності найбільш критичних факторів доцільно проводити багатофакторний аналіз.

У таблиці 4.9 наведено результати багатофакторного аналізу можливих чинників розвитку ВХ в дітей основної групи.

Враховуючи статистично вірогідні ознаки багатофакторного аналізу, математична модель розвитку ВХ буде мати наступний вигляд:

$$\text{Ризик розвитку захворювання} = 0,19\Phi_1 + 0,78\Phi_2$$

Аналіз основних компонентів багатофакторного аналізу показав, що перший фактор зумовлений статтю, позитивним генеалогічним анамнезом, гіперацидністю, наявністю гелікобактерної інфекції та рівнем ендотеліну-1 (Et-1). Другий фактор зумовлений порушенням режиму харчування та наявністю стресових ситуацій у повсякденному житті дитини, рівнем монооксиду нітрогену (NO).

Результати багатфакторного аналізу можливих чинників розвитку виразкової хвороби в дітей основної групи

Варіанти	Фактор 1 (Ф1)	Фактор 2 (Ф2)
Стать	0,573467*	-0,141399
Вік	-0,093952	0,239778
Позитивний генеалогічний анамнез	0,818963*	0,3371457
Порушення режиму харчування	0,443678	0,745459*
Стресові ситуації	0,010234	0,815357*
Гіперацидність	0,333823*	0,194396
<i>Helicobacter pylori</i>	0,834589*	-0,235432
Рівень NO в крові	0,417416	-0,460611*
Рівень Et-1	-0,277455*	0,162885

Примітка. \* – ознаки є статистично вірогідними.

Результати багатфакторного аналізу у вигляді математичної моделі дозволяють краще згрупувати фактори ризику розвитку захворювання за їх значенням, що допоможе запобігти розвитку захворювання.

Застосовуючи епідеміологічні методи розрахунку ризику розвитку ВХ в дітей, встановлено, що за наявності таких чинників як позитивний анамнез щодо ВХ, стрес та наявність *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) шанс розвитку патології в дітей збільшується в 5-7 разів (табл. 4.10).

## Ризик розвитку виразкової хвороби в дітей

Чинники ризику	Показники ризику	
	OR (95 % CI); p	RR (95 % CI); $\chi^2$
Позитивний генеалогічний анамнез	5,74 (2,71–6,0); <0,001	4,02 (0,43–4,73); 18,11
Стать	4,71 (1,59–6,11); <0,01	4,23 (4,01–6,21); 6,32
Стрес	4,58 (1,31- 4,41); <0,05	4,22 (2,13-6,29); 6,72
Порушення режиму харчування	5,55 (2,37-5,79); <0,01	6,74 (3,57-7,21); 6,09
<i>Helicobacter pylori</i>	7,43 (4,14–16,11); < 0,001	6,33 (2,05–5,23); 9,17

Примітка. OR- відношення «шансів», RR - відносний ризик.

Отже, виявлено що вміст NO вірогідно знижений у дітей, хворих на ВХ шлунка і ДПК та ерозивні захворювання гастродуоденальної ділянки, щодо групи практично здорових дітей, не залежить від віку, статі та локалізації виразкового дефекту. Рівень NO в плазмі крові є вірогідно нижчим при тривалості захворювання більше 3 років, більшому розмірі виразкового дефекту та *H. pylori*-асоційованій ВХ ( $p < 0,05$ ).

У період загострення виразки виникає ендотеліальна дисфункція, про що свідчить статистично достовірне підвищення рівня Et-1, а також одночасне зменшення вмісту NO. Встановлена чітка кореляційна залежність між ступенем вираженості хелікобактерного запалення та ендотеліальної дисфункції, що дозволяє розглядати останню як один з патогенетичних факторів ульцерогенезу. Виявлені ендотеліальні порушення вказують на необхідність включення в противиразкову антихелікобактерну терапію препаратів, що поліпшують функцію ендотелію.

## РОЗДІЛ 5

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Виразкова хвороба (ВХ) шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК) є поширеним у всьому світі захворюванням, від якого страждають люди молодого та середнього віку [2]. Попри досягнуті успіхи у вивченні етіології та патогенезу ВХ, а також у розробці основних принципів діагностики та лікування, продовжує викликати зацікавленість як з наукової, так і з практичної точки зору [87].

Проблемі ВХ шлунка та ДПК у дітей, зокрема вдосконаленню методів діагностики, останнім часом приділяється велика увага. Відсутність суттєвої тенденції до зниження захворювання, рецидивуючий перебіг, розвиток важких ускладнень, що призводить до зниження якості життя хворих, диктує необхідність до уточнення етіопатогенетичних аспектів ВХ. Існує безліч теорій розвитку захворювання, проте патогенез ВХ є складним, більшість його аспектів залишаються не з'ясованими [62, 87].

За останні 15-20 років значно розширилися уявлення щодо характеру патологічних процесів, які розвиваються в слизовій оболонці (СО) шлунка та ДПК, зокрема приділяється велика увага ендотеліальній дисфункції та її ролі в етіопатогенезі виразкоутворення [82].

Мета роботи: підвищити ефективність діагностики та прогнозування перебігу виразкової хвороби в дітей на основі вивчення ендотеліальної дисфункції та визначення її ролі в ульцерогенезі.

Проведено комплексне клінічне та лабораторно-інструментальне обстеження 98 дітей віком 9-18 років, з них 25 дітей, хворих на ВХ шлунка та ДПК (основна група), 53 дитини з ерозивними захворюваннями гастродуоденальної ділянки (ГДД) (I група порівняння) та 20 практично здорових дітей (II група порівняння).

Середній вік дітей хворих на ВХ шлунка та ДПК, становив  $15,6 \pm 0,3$  роки, осіб із ерозивними захворюваннями ГДД –  $14,8 \pm 0,3$  роки, а практично здорових дітей –  $14,3 \pm 0,7$  роки ( $p > 0,05$ ). За віковим показником всі діти були поділені на 2 підгрупи – 9-14 та 15-18 років. В основній групі та першій групі порівняння переважали за кількістю діти старшого віку: 84,0% дітей із ВХ шлунка та ДПК і 64,2% дітей із ерозивними захворюваннями ГДД, у групі практично здорових була однаковою кількість дітей обох підгруп.

Розподіл за статтю показав, що у групі дітей із ВХ шлунка та ДПК та у групі з ерозивними захворюваннями ГДД, переважали хлопці – відповідно 76,0% та 54,7%, що збігається з епідеміологічними дослідженнями інших авторів [6, 39]. Однаковою була кількість, як хлопців, так і дівчат у групі практично здорових дітей.

Мешканцями сільської місцевості були 66,0% дітей основної групи та 61,8% дітей груп порівняння. Загальна кількість дітей, що проживала у м. Чернівці, становила 34,0% дітей із ВХ шлунка та ДПК і 38,2% дітей груп порівняння.

За тривалістю захворювання переважали хворі зі стажем ВХ шлунка та ДПК більше 1-го та менше 3-ох років (52,0%). У групі дітей із ерозивними захворюваннями ГДД найбільша кількість дітей із тривалістю захворювання більше 3-ох років (41,5%).

60,0% обстежених знаходились у гострій стадії ВХ шлунка та ДПК та 40,0% в стадії ремісії. У 80,0% дітей загострення ВХ спостерігалось в осінньо-весняний період, що пов'язано з відвідуванням навчальних закладів, порушенням режиму харчування та підвищенням нервово-психічного навантаження [11].

Вивчення даних спадковості показало, що спадковість за захворюваннями шлунково-кишкового тракту (ШКТ) була обтяженою у переважній кількості дітей із ВХ шлунка та ДПК (72,0%) та у 43,4% дітей із ерозивними захворюваннями ГДД.



Наявність психотравмуючої ситуації, яка передувала виникненню захворювання, відзначена у 60,0% хворих на ВХ шлунка та ДПК і 73,6% обстежених із ерозивними захворюваннями ГДД. Згідно даних літератури, в етіології деструктивних захворювань ГДД значне місце посідають стресові ситуації. Встановлено, що під впливом психотравмуючих факторів пригнічуються мітотичні процеси в епітеліоцитах СО шлунка та порушується їх фізіологічна регенерація [88].

Аналіз анамнестичних даних показав, що 80,0% дітей основної групи та 69,8% першої групи порівняння не дотримувались режиму харчування. Порушення режиму дня спостерігалось у 67,0% дітей із ВХ шлунка та ДПК і у 58,5% хворих із ерозивними захворюваннями ГДД. Здебільшого з цими факторами хворі та їхні батьки пов'язували виникнення захворювання.

У клініці ВХ переважали 3 основні синдроми – больовий (у 86,7% дітей із ВХ шлунка та ДПК і у 94,0% хворих із ерозивними захворюваннями ГДД), диспепсичний (у 60,0% обстежених основної групи та у 75,5% дітей I групи порівняння) та астеновегетативний (у 26,0% хворих із ВХ шлунка та ДПК і у 45,3% дітей із ерозивними захворюваннями ГДД). Отримані нами дані щодо провідних синдромів у клініці ВХ повністю збігаються з даними інших дослідників [10, 32, 39, 76, 77].

У більшості випадків біль мав ниючий характер (у 70,5% хворих із ВХ шлунка та ДПК і у 62% дітей із ерозивними захворюваннями ГДД), локалізувався у епігастрії та пілородуоденальній ділянці (у 58,8% дітей основної групи та у 44,0% обстежених I групи порівняння) та найчастіше виникав натще і через 1-1,5 год після їжі у 47% дітей із ВХ шлунка та ДПК, а у 44% дітей із ерозивними захворюваннями ГДД він був тільки натще. Наші дослідження підтвердили дані літератури щодо особливостей больового синдрому при ВХ шлунка та ДПК [7, 74].

Найпоширенішими проявами диспепсичного синдрому, як у дітей, які страждають на ВХ шлунка та ДПК, так і у дітей із ерозивною патологією ГДД були печія (32,0% в основній групі та 47,1% у I групі порівняння) та нудота

(36% дітей основної групи та 41,5% дітей у I групі порівняння). Основними проявами астено-вегетативного синдрому були емоційна лабільність (у 20,0% дітей із ВХ шлунка та ДПК і у 45,3% дітей із ерозивною патологією ГДД), головний біль (у 16% та у 11,3% дітей відповідно) та швидка втомлюваність (у 12% дітей основної групи та у 11,3% дітей I групи порівняння). Інші автори також вказують на схожі симптоми астеновегетативного синдрому [39, 76].

Аналізуючи дані ендоскопічного методу обстеження дітей, хворих на ВХ шлунка та ДПК, встановлено, що у 88,0% випадків патологія локалізувалась у СО ДПК, у 4,0% хворих – у СО шлунку, та у 8,0% мала місце поєднана локалізація виразкового ураження, що співпадає з дослідженнями інших авторів [32, 12]. Серед дітей із ерозивними захворюваннями ГДД у 52,0% випадків діагностувався ерозивний дуоденіт, у 39,0% дітей – ерозивний гастрит та у 9,0% хворих виставлявся ерозивний гастродуоденіт. У групі дітей із ВХ, у обох вікових категоріях, домінувала виразка ДПК як у хлопців (у 64,0%), так і в дівчат (у 24,0%). У дітей із ерозивними захворюваннями ГДД у осіб обох статей найчастіше діагностувався ерозивний дуоденіт (у 28,3% хлопців та у 22,6% дівчат).

При локалізації дефекту в шлунку ураження спостерігалось в антральній його частині (у 4,0% дітей при ВХ та у 20,8% - при ерозивних захворюваннях ГДД). При поєднаній локалізації – в антральному відділі шлунка та передній стінці цибулини ДПК (8,0% випадків ВХ та 9,4% – ерозивних уражень ГДД). При локалізації ВХ та ерозивних захворювань ГДД у СО ДПК, найчастіше уражалась передня стінка цибулини – 76,0% та 30,3% відповідно. Вивчені нами особливості локалізації патологічного процесу не суперечили з даними літератури [7, 39].

У дітей, хворих на ВХ, за розміром виразкового дефекту переважали виразки діаметром 1-2 мм (46,7%). У дітей із ерозивними захворюваннями ГДД частіше відмічались множинні ерозії (64,2%).

У 66,7% дітей із ВХ та у 35,8% дітей із ерозивними захворюваннями ГДД ендоскопічно було виявлено ознаки інфікування *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

За результатами імунохроматографічного дослідження підтверджено наявність антигену *H. pylori* у калі в 53,3% дітей із ВХ та в 32,1% дітей із ерозивними захворюваннями ГДД, тобто на 13,4% у першому випадку та на 3,7% у другому менше ніж за ендоскопічними ознаками, що збігається з даними літературних джерел [7, 57].

Аналіз стану кислототвірної функції показав, що у 80,0% дітей із ВХ шлунка і ДПК та у 51,0% хворих із ерозивними захворюваннями ГДД спостерігалась гіперацидність.

Порушення моторної функції шлунка спостерігалось у 56,0% дітей із ВХ та у 37,7% дітей із ерозивними захворюваннями ГДД, в основному за рахунок дуоденогастрального рефлюкса (28,0% дітей основної групи та 26,4% хворих першої групи порівняння). Роль моторної дисфункції як сприяючого фактору виникнення ВХ вивчається багатьма вченими [7, 12, 47].

При дослідженні показників NO встановлено, що у дітей із ВХ сумарний рівень NO плазми крові становив  $27,9 \pm 2,2$  мкмоль/л (нітрити –  $10,6 \pm 1,1$  мкмоль/л, нітрати –  $16,8 \pm 1,0$  мкмоль/л), що у 1,37 рази нижче ніж у практично здорових дітей  $38,4 \pm 3,4$  мкмоль/л (нітрити –  $14,0 \pm 1,8$  мкмоль/л, нітрати –  $24,3 \pm 2,2$  мкмоль/л),  $p < 0,05$ . У дітей із ерозивними захворюваннями ГДД сумарний рівень NO у плазмі крові становив  $28,9 \pm 1,7$  мкмоль/л (нітрити –  $11,4 \pm 1,0$  мкмоль/л, нітрати –  $16,8 \pm 1,0$  мкмоль/л) та був у 1,33 рази нижчим ніж у групі практично здорових дітей ( $p < 0,05$ ). Кореляційний аналіз показав, що ВХ вірогідно корелювала з низьким рівнем сумарного NO ( $r = -0,35$ ), більше за рахунок нітратів ( $r = -0,41$ ,  $p < 0,05$ ). В той же час деякі з авторів вказують на підвищення NO у плазмі крові при ВХ [3, 38, 71]. Ймовірно, це пов'язано з використанням інших методик для його визначення.

При внутрішньогруповому аналізі дітей залежно від гендерної приналежності вірогідної відмінності вмісту NO не виявлено ( $p > 0,05$ ). Це дозволяє використовувати даний показник незалежно від статі. Даний факт підтверджується із дослідженнями інших авторів [3, 16].

Виявлено наявність зворотнього кореляційного зв'язку між рівнем сумарної кількості NO ( $r=-0,32$ ), нітритів ( $r=-0,33$ ) і нітратів ( $r=-0,27$ ) та тривалістю ВХ ( $p<0,05$ ). У підгрупах дітей, які хворіють на виразкову хворобу більше 1 року, показники вмісту NO були вірогідно нижчими щодо його рівня у дітей що хворіють до року ( $p<0,05$ ), що може свідчити про зменшення резервних можливостей організму і створення умов для порушення репарації [16].

Вивчаючи залежність зміни рівня NO від віку встановлено, що у групі дітей із ВХ шлунка та ДПК відзначався вірогідно менший рівень NO у дітей віком 15-18 років ( $p<0,05$ ). Це можна пов'язати з тим, що у більшості дітей цієї підгрупи хвороба триває більше 1 року. Аналіз відповідних показників інших двох груп вірогідної різниці змін рівня NO не виявив ( $p>0,05$ ), що, ймовірно, вказує на відсутність вікової залежності вмісту NO.

Вірогідно рівень NO в плазмі крові не відрізнявся від локалізації дефекту СО, як у дітей із ВХ, так і у дітей із ерозивними захворюваннями ГДД ( $p>0,05$ ). Наші результати дослідження співпали з даними літератури, згідно з якими, дослідження вмісту NO не може бути використано для топічної діагностики дефекту [3].

Виявлено зменшення вмісту NO при виразкових дефектах значних розмірів. Встановлено сильний зворотній кореляційний зв'язок ( $r=-0,30$ ) між рівнем сумарного NO та розміром дефекту ( $p<0,05$ ). Це можна пояснити тим, що за більших розмірів виразкового дефекту погіршується мікроциркуляція та спостерігається зниження репаративної здатності СО і, як наслідок, знижується рівень NO в плазмі крові [3, 82].

За відсутності *H. pylori* рівень NO вірогідно вищий порівняно з групою хворих, в якій діагностовано *H. pylori*-позитивна ВХ ( $p<0,05$ ). Ймовірно, це є свідченням того, що NO має антибактеріальний ефект проти *H. pylori* [16]. Згідно літературних даних, у випадку *H. pylori*-негативної ВХ дія NO спрямована, в основному, на вазодилатацію та швидке загоєння виразкового дефекту [3].

Аналіз основних компонентів багатофакторного аналізу показав, що перший фактор зумовлений статтю, позитивним генеалогічним анамнезом, гіперацидністю, наявністю гелікобактерної інфекції та рівнем ендотеліну-1 (Et-1). Другий фактор зумовлений порушенням режиму харчування та наявністю стресових ситуацій у повсякденному житті дитини, рівнем NO.

Таким чином, виявлено, що вміст NO вірогідно знижений у дітей, хворих на ВХ шлунка і ДПК та ерозивні захворювання ГДД, щодо групи практично здорових дітей, не залежить від віку, статі та локалізації виразкового дефекту. Рівень NO в плазмі крові є вірогідно нижчим при тривалості захворювання більше 3 років, більшому розмірі виразкового дефекту та *H. pylori*-асоційованій ВХ ( $p < 0,05$ ).

У період загострення виразки виникає ендотеліальна дисфункція, про що свідчить статистично достовірне підвищення рівня ендотеліну-1, а також одночасне зменшення вмісту NO. Встановлена чітка кореляційна залежність між ступенем вираженості хелікобактерного запалення та ендотеліальної дисфункції, що дозволяє розглядати останню як один з патогенетичних факторів ульцерогенезу. Виявлені ендотеліальні порушення вказують на необхідність включення в противиразкову антихелікобактерну терапію препаратів, що поліпшують функцію ендотелію.

## ВИСНОВКИ

У науково-кваліфікаційному дослідженні на основі вивчення клінічно-генетичних, ендоскопічних та лабораторних особливостей виразкової хвороби у дітей шляхом анкетування, дослідження рівнів монооксиду нітрогену та ендотеліну-1 вирішене актуальне наукове завдання, яке полягало в підвищенні ефективності прогнозування перебігу виразкової хвороби.

1. Обтяжений генеалогічний анамнез був виявлений у 72% дітей, хворих на виразку шлунка та ДПК і 20% осіб групи порівняння. Обтяжена спадковість по захворюваннях шлунково-кишкового тракту встановлена у 9,4% родичів дітей, хворих на виразку шлунка та ДПК і 5,4% родичів дітей групи порівняння. Коефіцієнт успадкування схильності до виразкової хвороби становить 74,2%. Найвища частота виразкової хвороби в дітей віком 10-14 років (82,2%), у 53,3% - асоційована з *Helicobacter pylori*. Достовірно частіше дефект локалізувався на передній стінці цибулини ДПК. Характерним є підвищена кислотність шлунка та наявність дуоденогастрального рефлюксу.

2. Рівень монооксиду нітрогену в плазмі крові є вірогідно нижчим ( $p < 0,05$ ) при *H. pylori*-асоційованій виразковій хворобі, тривалості захворювання більше 3 років, стадії ремісії, при підвищеній кислотопродукувальній функції шлунка, наявності дуоденогастрального рефлюкса і не залежить від віку, статі та локалізації виразки.

3. У період загострення виразки виникає ендотеліальна дисфункція, про що свідчить статистично достовірне підвищення рівня ендотеліну-1 ( $p < 0,05$ ), а також одночасне зменшення вмісту монооксиду нітрогену ( $p < 0,05$ ). Встановлена чітка кореляційна залежність між ступенем вираженості хелікобактерного запалення та ендотеліальної дисфункції, що дозволяє розглядати останню як один з патогенетичних факторів ульцерогенезу.

4. Прогностичними критеріями розвитку виразкової хвороби є: позитивний генеалогічний анамнез (OR=5,74), стать (OR=4,71), стрес (OR=4,58), порушення режиму харчування (OR=5,55), *Helicobacter pylori* (OR=

7,43), рівень монооксиду нітрогену  $< 8$  мкмоль/л (OR=7,23) та ендотеліну-1  $> 9$  пмоль/л (OR=5,23).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Сім'ї, що мають спадкову обтяженість за розвитком виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки підлягають медико-генетичному консультуванню з визначенням прогностичних маркерів ризику розвитку виразкової хвороби у дітей.

2. Для підвищення якості діагностики та прогнозування перебігу виразкової хвороби в дітей поряд із використанням традиційних клінічних і лабораторно-інструментальних методів обстеження необхідно проводити аналіз показників монооксиду нітрогену (норма  $> 16$  мкмоль/л) та ендотеліну-1 (норма  $< 2$  пмоль/л).



## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Агеева Е.С., Штыгашева О.В., Рязанцева Н.В. и др. Генетические детерминанты прогноза инфицирования *Helicobacter pylori* /Е.С. Агеева и др. Сибирский научный медицинский журнал. 2011. Т. 31, № 6. С.5-9.
2. Акермі Ж. Стан мікроциркуляції слизової оболонки шлунка у хворих різних вікових груп з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2013. № 1. С. 36-39.
3. Андрійчук Д.Р. Зміни системи монооксиду нітрогену в дітей, хворих на виразкову хворобу гастродуоденальної ділянки. Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». 2012. Вип. 1. С. 13–16.
4. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Ильин А.Г. Сохранение и укрепление здоровья подростков - залог стабильного развития общества и государства (состояние проблемы). Вестник Российской академии медицинских наук. 2014. Т. 69, № 5-6. С. 65-70.
5. Белобородова Э.И. Влияние психических нарушений на качество жизни больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки /Э.И. Белобородова и др. Сибирский медицинский журнал. 2011. Т. 102, № 3. С. 83-85.
6. Белоусов Ю.В. Детская гастроэнтерология: язвенная болезнь или симптоматическая язва? Здоровье ребенка. 2012. № 4. С. 121–128.
7. Боброва В.І. Клініко-анамнестичні особливості формування хронічного запалення органів гастродуоденальної зони у дітей. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2011. Т. 73, № 1. С. 22-26.
8. Боброва В.І., Прощенко Ю.І. Тютюнопаління та хронічна гастродуоденальна патологія у дітей. Современная педиатрия. 2015.6(70):74-78; doi: 10.15574/SP.2015.70.74.

9. Боброва В.І., П'янкова О.В., Надточій Н.І. Епідеміологічні аспекти перебігу хронічної гастродуоденальної патології у дітей. Сучасна гастроентерологія. 2010. № 2. С. 33-36.
10. Боднар Г.В. Клініко-генеалогічні особливості перебігу захворювань гастродуоденальної ділянки у дітей. Современная педиатрия. 2010. № 3. С. 120-125.
11. Боднар Г.Б. Лікувально-діагностичний алгоритм хелікобактер-асоційованої гастродуоденальної патології у дітей. Современная педиатрия. 2011. № 1. С. 169-171.
12. Боднар Г.Б. Морфофункціональні особливості перебігу захворювань гастродуоденальної ділянки у дітей. Современная педиатрия. 2010. № 2. С. 159-161.
13. Бордин Д.С. Клинико-патогенетические варианты гастродуоденальной рефлюксной болезни и их дифференцированная терапия: автореф. дис. ... доктора мед. наук. Москва, 2010. 39 с.
14. Булатов В.П., Камалова А.А., Зинкевич О.Д., Сафина Н.А. Роль системной эндотоксинемии, антиэндотоксинового и антибактериального иммунитета в развитии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей. Педиатрия. 2011. Т. 90, № 2. С. 19-24.
15. Бурков С.Г., Букова Л.В. Особенности гемодинамики сосудов брюшной полости при язвенной болезни желудка. Терапевт. 2011. № 8. С. 17-23
16. Воробієнко Ю.І. Значення показників оксиду азоту крові в дітей із хронічною гастродуоденальною патологією залежно від активного тютюнопаління. Перинатология и педиатрия. 2013. № 4. С. 61-65.
17. Гастроэнтерологическая патология у детей: патоморфоз заболеваний и совершенствование методов диагностики на современном этапе /Цветкова Л.Н. и др. Материалы XVIII Конгресса детских

гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». Москва, 2011. С. 5-8.

18. Гляделова Н.П., Боярская Е.А., Капичина М.А. Комбинированная фармакотерапия эрозивно-язвенных заболеваний гастродуоденальной зоны у детей. Современная педиатрия. 2011. № 4. С. 125.
19. Губергриц Н.Б. Хронический гастрит: насколько это просто? Сучасна гастроентерологія. 2010. № 3(53). С. 58-69.
20. Динамика показателей клеточного обновления эпителиоцитов слизистой оболочки желудка под влиянием различных схем противорецидивного лечения язвенной болезни /А.М. Осадчук и др. Клиническая медицина. 2010. Т. 88, № 2. С. 50–53.
21. Динамика показателей клеточного обновления эпителиоцитов слизистой оболочки желудка под влиянием различных схем противорецидивного лечения язвенной болезни /И.М. Кветной и др. Клиническая медицина. 2010. № 2. С. 50-53.
22. Дисфункция вегетативной нервной системы и ее роль в патогенезе язвенной болезни желудка /В.А. Зурнаджянц и др. Вестник хирургической гастроэнтерологии. 2010. № 2. С. 55-61.
23. Дудаева Н.Г. Клинико-морфологическая характеристика энтеропатии, индуцированной нестероидными противовоспалительными препаратами. Бюллетень медицинских Интернет-конференций. 2013. Т. 3, № 3. С. 577-579.
24. Дудник В.М., Руденко Г.М. Оцінка вмісту інтерлейкіну-8 у сироватці крові дітей з хронічною гастродуоденальною патологією залежно від наявності цитотоксичних штамів *Helicobacter pylori*. Перинатология и педиатрия. 2011. № 3. С. 98-100.
25. Эседов Э.М. Магомедэминова А.С. Динамика содержания оксида азота в желудочном соке у больных с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта. Терапевтический архив. 2010. № 2. С. 21-24.

26. Эффективность эрадикационной терапии эрозивно–язвенных поражений верхних отделов желудочно–кишечного тракта у детей /М.М. Лохматов и др. Российский педиатрический журнал. 2010. № 5. С. 14–17.
27. Жукова Е.А., Канькова Н.Ю., Видманов Т.А. и др. Взаимосвязь микрофлоры с особенностями воспалительного процесса слизистой оболочки у детей с хроническим гастродуоденитом. Вопросы диагностики в педиатрии. 2012; 1: 36-40.
28. Запруднов А.М., Харитонов Л.А., Григорьев К.И., Богомаз Л.В. Современное состояние детской гастроэнтерологии. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015. Т. 60, № 2. С. 6–13.
29. Изменение содержания производных оксида азота у детей с воспалительными заболеваниями пищевода и желудка / К.В. Киреева и др. Медицинский альманах. 2015. № 4(39). С. 118-121.
30. Исаков В.А. Маатрихт-4: эволюция эрадикации. XVII Российская гастроэнтерологическая неделя. Москва, 2011. С. 143.
31. Исламова Е.А., Липатова Т.Е. Клинико-морфологические особенности язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у мужчин и женщин. Саратовский научно-медицинский журнал. 2010. Т. 6, № 3. С. 575-579.
32. Клинико-морфологические особенности язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей /Ю.А. Лысиков и др. Педиатрия. 2011. Т. 90, № 2. С. 38–42.
33. Концентрация эпидермального фактора роста в биосубстратах и количество макрофагов при заживлении дефекта у детей и подростков с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки /С.А. Колесов и др. Клиническая лабораторная диагностика. 2010. № 11. С. 11-12.
34. Ливзан М.А., Костенко М.Б. Язвенная болезнь: современные подходы к диагностике и терапии. Лечащий врач. 2010. № 7. С. 20.

35. Лисенко Г.І. Яценко О.Б. Ендотеліальна дисфункція та способи її корекції в практиці лікаря загальної практики - сімейної медицини. Мистецтво лікування. 2011. № 8. С. 15-22.
36. Маев И.В., Оганесян Т.С., Кучерявый Ю.А. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки: диагностика и лечение. *Consilium medicum. Гастроэнтерология.* 2010. Т. 12. № 8. С. 24-26.
37. Маев И.В., Самсонов А.А., Коровина Т.И., Караулов С.А. Эффективность новой четырехкомпонентной схемы антихеликобактерной терапии первой линии с включением висмута трикалия дицитрата. *Сучасна гастроентерологія.* 2012. № 3(65). С. 41-45.
38. Метаболиты оксида азота и эпидермальный фактор роста при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей и подростков /Т.А. Видманов и др. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2013. Т. 92, № 6. С. 11–15.
39. Мирзабекова Г.Т. Особливості клінічного перебігу виразкової хвороби дванадцятипалої кишки в дітей. *Педіатрія, акушерство та гінекологія.* 2010. Т. 72, № 2. С. 29-30.
40. Михайленко В.М., Михайленко П.М., Головіна І.С. Маркери нітрозативного стресу при інгаляційній дії оксидів азоту в нормі та при пухлинному рості. *Современные проблемы токсикологии.* 2011. № 4. С. 28-35.
41. Мосійчук Л.М., Зак М.Ю. Хвороби стравоходу та шлунка: практ. посіб. Дніпропетровськ, 2012. 60 с.
42. Нальотов А.В. Вегетативна дисфункція та спосіб її корекції у дітей з хронічною гастродуоденальною патологією. *Здоровье ребенка.* 2014. №3(54). С. 56-60.
43. О качестве медицинской помощи детям, страдающим язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки /Л.Н. Цветкова и др. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2010. Т. 55, № 1. С. 55-58.

44. Олентир А.В., Сорокман Т.В. Дослідження поширеності виразкової хвороби в дітей Чернівецької області медичною сестрою. Клінічна та експериментальна патологія. 2012. Т.11, № 1. С. 197.
45. Оліник О.Ю., Федів О.І., Давиденко І.С., Гінгуляк М.О. Функціональний стан ендотелію у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднану з цукровим діабетом. Буковинський медичний вісник. 2010. Т. 14, № 4. С. 66-69.
46. Остапчук В.Г., Сокольник С.О., Сорокман Т.В., Швигар Л.В. Інтерлейкіни, їх генетичний поліморфізм та зв'язок із виразковою хворобою дванадцятипалої кишки. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2014. Т. 13, № 1. С. 94-97.
47. Павленко Н.В. Пищеводные нарушения у детей и подростков с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (синдром взаимного отягощения). Современная педиатрия. 2011. № 2. С. 146.
48. Панова И.В., Дудникова Э.В. Оксид азота и эндотелин-1 при патологии органов пищеварения у детей. Вопросы современной педиатрии. 2012. Т. 11, № 5. С. 56-62.
49. Панова И.В., Дудникова Э.В. Роль эндотелиальных факторов (оксида азота и эндотелина-1) в развитии эрозивной патологии верхних отделов пищеварительного тракта у детей в начале полового созревания. Кубанский научный медицинский вестник. 2013. №1. С.136-140.
50. Панова И.В. Роль оксида азота и эндотелина-1 в формировании хронических воспалительных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта у детей в начале полового созревания. Современные проблемы науки и образования. 2012. № 6. С. 1-8.
51. Передерий В.Г., Ткач С.М. Практическая гастроэнтерология: руководство для врачей. Винница: СПД Каштелянов А.И., 2011. С.161-192.

52. Печкина К.Г., Куликов В.П., Щербаков П.Л., Лобанов Ю.Ф. Лечение хронического эрозивного гастродуоденита у детей с использованием гиперкапнической гипоксии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011. № 1. С. 28-30.
53. Постерадикаційний період гелікобактер-асоційованої виразкової хвороби в дітей /С.В. Сокольник та ін. Здоровье ребенка. 2014. № 1(52). С. 12-15.
54. Роль морфологических исследований в выборе тактики патогенетического лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей и подростков /Л.Н. Цветкова и др. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2010. Т. 89, № 2. С. 32-39.
55. Роль соматизації у формуванні гастродуоденальної патології в дітей /О.З. Гнатейко та ін. Здоровье ребенка. 2012. № 7(42). С. 23-27.
56. Руководство по гастроэнтерологии /под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта. Москва: Медицинское информационное агенство, 2010. С. 202-228.
57. Сміян О., Плахута В., Емец О., Лата Я. Роль *Helicobacter pylori* в патогенезі виразкової хвороби у дітей. Вісник Сумського державного університету. 2011. № 1. С.108–115.
58. Соколова Ю.Б. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока упри заболеваниях верхних отделов пищеварительного тракта у детей: автореф. дисс. ...канд. мед. наук. Москва, 2012. 25 с.
59. Сокольник С.В. Ефективність комплексного лікування виразкової хвороби дванадцятипалої кишки в дітей. Клінічна та експериментальна патологія. 2012. Т. 11, № 4. С. 134-136.
60. Сокольник С.В. Клінічно-діагностичне значення вмісту інтерлейкінів у дітей із вперше виявленою виразковою хворобою дванадцятипалої кишки. Буковинський медичний вісник. 2012. Т. 16, № 3 (ч. 1). С. 106-108.

61. Сокольник С.В. Комплексна оцінка ролі цитокінів у патогенезі виразкової хвороби дванадцятипалої кишки в дітей. Буковинський медичний вісник. 2012. Т. 16, № 4. С. 206-209.
62. Сокольник С.В. Предиктори ризику розвитку та тяжкості перебігу виразкової хвороби дванадцятипалої кишки в дітей. Сучасна гастроентерологія. 2013. № 2. С. 21-29.
63. Сокольник С.В. Прогнозування характеру перебігу часто рецидивуючої виразкової хвороби дванадцятипалої кишки в дітей залежно від розподілу генотипів генів інтерлейкенів та їх вмісту в стадії загострення. Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. 2012. Т. 2, № 3. С. 51-55.
64. Сокольник С.В., Сорокман Т.В., Сокольник С.О. Особливості перебігу виразкової хвороби в дітей залежно від генетичної гетерогенності *Helicobacter pylori*. Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. 2014. Т. 5, № 1. С. 27-30.
65. Сокольник С.В. Стан цитокінового профілю, прооксидантної та антиоксидантної систем у дітей з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки залежно від цитотоксичності штамів *Helicobacter pylori*. Сучасна гастроентерологія. 2012. № 6. С. 33-37.
66. Сокольник С.О. Біологічні та соціальні особливості розвитку дітей із шлунково-кишковими кровотечами при виразковій хворобі. Буковинський медичний вісник. 2015. Т. 19, № 2. С. 183-185.
67. Сокольник С.О. Ендоскопічні ознаки виразкової хвороби в дітей, ускладненої шлунково-кишковою кровотечею. Здоровье ребенка. 2015. № 2. С. 29-31.
68. Сокольник С.О. Застосування аргон-плазмової коагуляції в комплексному лікуванні шлунково-кишкових кровотеч у дітей, хворих на виразкову хворобу. Буковинський медичний вісник. 2015. Т. 19, № 3. С. 162-165.



69. Сокольник С.О. Оцінка ефективності ендоскопічного та фармакологічного гемостазу в дітей із виразковими шлунково-кишковими кровотечами. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2015. Т. 14, N 2. С. 45-48.
70. Сокольник С.О. Стан системи гемостазу в дітей з виразковими шлунково-кишковими кровотечами. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2014. Т. 13, № 4. С. 68-70.
71. Сокольник С.О. Стан системи оксиду азоту під час шлунково-кишкових кровотеч у дітей із виразковою хворобою. Хірургія дитячого віку. 2014. № 3/4. С. 72-75.
72. Сорокман Т.В. Клинические варианты язвенной болезни в детей. Клиника. 2011. № 2. С. 67-69.
73. Сорокман Т.В., Олентир А.В., Остапчук Г.Р. Роль медичної сестри-бакалавра у визначенні типу сімейної обтяженості по виразковій хворобі в дітей. Клінічна та експериментальна патологія. 2012. Т. 11, № 1. С.198.
74. Сорокман Т.В., Сокольник С.В., Гінгуляк М.Г., Швигар Л.В. Характеристика больового синдрому в дітей, хворих на виразкову хворобу. Клінічна та експериментальна патологія. 2013. Т. 12, № 2. С. 165-168.
75. Сорокман Т.В., Сокольник С.В., Кучер Н.М., Паляниця О.В. Імунологічна характеристика дітей із гастродуоденальним гелікобактеріозом. Галицький лікарський вісник. 2010. Т. 17, № 2 (ч.1). С. 92-94.
76. Сорокман Т.В., Сокольник С.В., Попелюк Н.О., Гінгуляк М.Г. Клінічні особливості перебігу виразкової хвороби в дітей. Буковинський медичний вісник. 2013. Т. 17, № 3 (ч. 2). С. 75-78.
77. Сорокман Т.В., Хлуновська Л.Ю., Сокольник С.В., Сокольник С.О. Оцінка ефективності різних схем терапії виразкової хвороби в дітей. Клінічна та експериментальна патологія. 2013. Т.12, № 4. С. 119-121.

78. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (Пятое Московские соглашения, приняты XIII съездом НОГР (Санкт-Петербургским) 12 марта 2013 года, утверждены в окончательной редакции XV Международным славяно-балтийским научным форумом «Санкт-Петербург-гастро-2013» 15 мая 2013 года). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013. № 5. С. 113-118.
79. Степанов Ю.М., Бреславец Ю.С. Вміст оксиду азоту в слизовій оболонці шлунка та дванадцятипалої кишки у хворих на НПЗП-гастропатії. Сучасна гастроентерологія. 2010. № 6. С. 11-16.
80. Страшок Л.А. Новые взгляды на патогенез дуоденальной язвы у девушек. Сучасна гастроентерологія. 2011. № 4(60). С.26-29
81. Татаренко Д.П. *Helicobacter pylori* – враг пищеварительной системы: монография. Москва: РУСАЙНС, 2016. 94 с. doi: 10.15216/978-5-4365-07897.
82. Тимошук О.В. Порушення в системі оксиду азоту як один з патогенетичних чинників розвитку хронічного гастродуоденіту в дітей. Современная педиатрия. 2011. № 5(39). С. 183-186.
83. Ткач С.М., Пучков К.С., Кузенко Ю.Г. Биологические эффекты оксидов азота в желудочно-кишечном тракте. Сучасна гастроентерологія. 2013. № 4(72). С. 118-128.
84. Трубицына И.Е., Дроздова В.Н., Барышникова Е.Н. и др. Повреждающая роль эндогенного оксида азота в развитии экспериментального DSS–колита у крыс. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010; 3: 74-77.
85. Турдыева Ш.Т. Выявления факторов риска развития хронических заболеваний гастродуоденальной зоны у детей и подростков школьного возраста. Вопросы практической педиатрии. 2014. Т. 9, № 2. С. 63-67.

86. Фактори захисту слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки /Е. Барінов та ін. Сучасна гастроентерологія. 2011. № 6. С. 116–123.
87. Цветкова Л.Н., Нечаева Л.В., Горячева О.А., Гуреев А.Н. Лечение язвенной болезни у детей: современные требования. Медицинская сестра. 2011. № 8. С. 10-15.
88. Цицюра О.О. Сучасні уявлення про етіологію, патогенез, клініку, діагностику та лікування ерозивного гастродуоденіту у дітей. Архів клінічної медицини. 2012. № 2. С. 7-13.
89. Шадрин О.Г., Марушко Ю.В., Герасимюк С.І., Ігнатко Л.В. Сучасні аспекти антисекреторної терапії кислотозалежних захворювань шлунково-кишкового тракту у дітей: метод. реком. Київ, 2010. 16 с
90. Шапкин Ю.Г., Фролов И.А., Капралов С.В., Семячина-Глушковская О.В. Оксид азота как прогностический фактор при острых эрозивно-язвенных поражениях, осложненных кровотечением. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2011.Т. 1, № 2. С. 75.
91. Щербаков А.А., Корсунский А.А., Исаков В.А. Болезни органов пищеварения у детей при хеликобактериозе. Москва: Медицинское информационное агенство. 2011. 224 с.
92. Язвенная болезнь (пептические гастродуоденальные язвы): вопросы диагностики и лечения (лекция для врачей). Сообщение 1. /А.И. Дядык и др. Університетська клініка. 2012. Т. 8, №1. С. 73-77.
93. Antoniou SA, Antoniou GA, Koch OO, Pointner R, Granderath FA. Meta-analysis of laparoscopic and open repair of perforated peptic ulcer. JSLS. 2013 Jan-Mar;17(1):15-22. doi: 10.4293/108680812X13517013317752.
94. Bourque SL1, Davidge ST, Adams MA. The interaction between endothelin-1 and nitric oxide in the vasculature: new perspectives. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2011 Jun;300(6):1288-95. doi:10.1152/ajpregu.00397.2010.

95. Brako AN. Gastrointestinal Disorders: Does Nutrition Control the Disease? *Nutrition Guide for Physicians*; 2010. p. 319–329. doi: 10.1007/978-1-60327-431-9\_27.
96. Chaturvedi R, de Sablet T, Coburn LA, Gobert AP, Wilson KT. Arginine and polyamines in *Helicobacter pylori*-induced immune dysregulation and gastric carcinogenesis. *Amino Acids*. 2012 Feb;42(2-3):627-40. doi: 10.1007/s00726-011-1038-4.
97. Cho SO, Lim JW, Kim KH, Kim H. Involvement of Ras and AP-1 in *Helicobacter pylori*-induced expression of COX-2 and iNOS in gastric epithelial AGS cells. *Dig Dis Sci*. 2010 Apr;55(4):988-96. doi: 10.1007/s10620-009-0828-y.
98. Davenport AP, Hyndman KA, Dhaun N, Southan C, Kohan DE, Pollock JS, et al. Endothelin. *Pharmacol Rev*. 2016 Apr;68(2):357–418. Published online 2016 Apr. doi: 10.1124/pr.115.011833.
99. Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J*. 2012 Apr;33(7):829–37. doi: 10.1093/eurheartj/ehr304.
100. Francavilla R, Lionetti E, Castellaneta S, Margiotta M, Piscitelli D, Lorenzo L, et al. Clarithromycin-resistant genotypes and eradication of *Helicobacter pylori*. *J Pediatr*. 2010 Aug;157(2):228-32. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.02.007.
101. Francis KL Chan, Jessica YL Ching, Bing Yee Suen, Yee Kit Tse, Justin CY Wu, Joseph JY Sung. Effects of *Helicobacter pylori* Infection on Long-term Risk of Peptic Ulcer Bleeding in Low-Dose Aspirin Users. *Gastroenterology*. 2013;144(3):528-35. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2012.12.038>
102. García-Iglesias P, Villoria A, Suarez D, Brullet E, Gallach M, Feu F, et al. Meta-analisis: predictors of rebleeding after endoscopic treatment for bleeding peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(8):888-900. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04830.

103. Gianrico Farrugia, Joseph H. Szurszewski. Carbon Monoxide, Hydrogen Sulfide, and Nitric Oxide as Signaling Molecules in the Gastrointestinal Tract. *Gastroenterology*. 2014 Aug; 147(2): 303–313. doi: 10.1053/j.gastro.2014.04.041.
104. Guha P, Dey A, Chatterjee A, Chattopadhyay S, Bandyopadhyay SK. Pro-ulcer effects of resveratrol in mice with indomethacin-induced gastric ulcers are reversed by L-arginine. *Br J Pharmacol*. 2010 Feb 1;159(3):726-34. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00572.x.
105. Hernández C, Serrano C, Einisman H, Villagrán A, Peña A, Duarte I, et al. Peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori*-infected children: clinical findings and mucosal immune response. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014 Dec;59(6):773-8. doi: 10.1097/MPG.0000000000000500.
106. Huang SC, Sheu BS, Lee SC, Yang HB, Yang YJ. Etiology and treatment of childhood peptic ulcer disease in Taiwan: a single center 9-year experience. *J Formos Med Assoc*. 2010 Jan;109(1):75-81.
107. Kato S, Fujimura S. Primary antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in children during the past 9 years. *Pediatr Int*. 2010 Apr;52(2):187-90. doi: 10.1111/j.1442-200X.2009.02915.x.
108. Kochar NI, Chandewal AV, Bakal RL, Kochar PN. Nitric oxide and gastrointestinal tract. *International Journal of Pharmacology*. 2011;7:31-39. doi: 10.3923/ijp.2011.31.39.
109. Lewis ND, Asim M, Barry DP, Singh K, de Sablet T, Boucher JL, et al. Arginase II restricts host defense to *Helicobacter pylori* by attenuating inducible nitric oxide synthase translation in macrophages. *J Immunol*. 2010. Mar 1;184(5):2572-82. doi: 10.4049/jimmunol.0902436.
110. Lundberg JO, Weitzberg E. Biology of nitrogen oxides in the gastrointestinal tract. *Gut*. 2012 Apr;62(4):616-29. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301649.

111. Maguire JJ, Davenport AP. Endothelin@25 – new agonists, antagonists, inhibitors and emerging research frontiers: IUPHAR Review 12. *Br J Pharmacol.* 2014 Dec; 171(24):5555–72. doi: 10.1111/bph.12874.
112. Maguire JJ, Davenport AP. Endothelin receptors and their antagonists. *Semin Nephrol.* 2015 Mar;35(2):125–36. doi: 10.1016/j.semnephrol.2015.02.002.
113. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain CA, Atherton J, Anthony TR, Axon, Bazzoli F, et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht IV / Florence Consensus Report. The European Helicobacter Study Group (EHSJ). *Gut.* 2012;61:646-64. doi:10.1136/gutjnl-2012-302084.
114. Malnick SD, Melzer E, Attali M, Duek G, Yahav J. Helicobacter pylori: Friend or foe? *World J Gastroenterol.* 2014 Jul 21;20(27):8979–85. doi: 10.3748/wjg.v20.i27.8979.
115. Ma X, Zhao Y, Wang R, Yan X, Li Z, Zou D, et al. Epidemiology of gastroduodenal erosions in the general population: Endoscopic results of the systematic investigation of gastrointestinal diseases in China (SILC). *Scand J Gastroenterol.* 2010 Dec;45(12):1416-23. doi: 10.3109/00365521.2010.510570.
116. Mehria N, Kambizb E, Ahmadb K, Fatemehb F, Farzanehb M, Hosseinb FG, et al. The efficacy of a 1–week triple therapy for eradication of Helicobacter pylori infection in children. *Arab Journal of Gastroenterology.* 2011 Mar;12(1):37–9.
117. Nitric Oxide (NO) and Cancer. Prognosis, Prevention, and Therapy (Cancer Drug Discovery and Development) /edit. Bonavida B. New York: Springer; 2010. 513 p.
118. Nizhevich AA, Shcherbakov PL, Akhmadeeva EN, Sataev VU, Elicheva ZM, Usmanova IZ, et al. Immune polymorphism analysis of HLA class II antigens in ulcer diseases associated with Helicobacter pylori in children. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2010;(1):58-63.

119. Pacifico L, Anania C, Osborn JF, Ferraro F, Chiesa C. Consequences of *Helicobacter pylori* infection in children. *World J Gastroenterol*. 2010 Nov 7;16(41):5181-94.
120. Rassaf T, Ferdinandy P, Schulz R. Nitrite in organ protection. *Br J Pharmacol*. 2014 Jan;171(1):1-11. doi: 10.1111/bph.12291.
121. Reveiz L, Guerrero-Lozano R, Camacho A, Yara L, Mosquera PA. Stress ulcer, gastritis, and gastrointestinal bleeding prophylaxis in critically ill pediatric patients: a systematic review. *Pediatr Crit Care Med*. 2010 Jan;11(1):124-32. doi: 10.1097/PCC.0b013e3181b80e70.
122. Riaño A, Ortiz-Masià D, Velázquez M, Calatayud S, Esplugues JV, Barrachina MD. Nitric oxide induces HIF-1 $\alpha$  stabilization and expression of intestinal trefoil factor in the damaged rat jejunum and modulates ulcer healing. *J Gastroenterol*. 2011 May;46(5):565-76. doi: 10.1007/s00535-011-0374-1.
123. Rick JR, Goldman M, Semino-Mora C, Liu H, Olsen C, Rueda-Pedraza E, et al. In situ expression of *cagA* and risk of gastroduodenal disease in *Helicobacter pylori* infected children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010 Feb;50(2):167-72. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181bab326.
124. Rinsho N, Miyamoto M, Haruma K. Gastric ulcer and duodenal ulcer. 2013. Aug;71(8):1418-23. *Japanese Journal of Clinical Medicine*. 2013 Aug;71(8):1418-23.
125. Rivera LR, Poole DP, Thacker M, Furness JB. The involvement of nitric oxide synthase neurons in enteric neuropathies. *Neurogastroenterol Motil*. 2011 Nov;23(11):980-8. doi: 10.1111/j.1365-2982.2011.01780.x.
126. Salvemini D, Kim SF, Mollace V. Reciprocal regulation of the nitric oxide and cyclooxygenase pathway in pathophysiology: relevance and clinical implications. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2013 Apr 1;304(7):473–87. doi: 10.1152/ajpregu.00355.2012.

127. Schmidt D. The choice of treatment in HP associated ulcer: metronidazole or amoxicillin–nothing else! *Lakartidningen*. 2011 May;108(18):997.
128. Sharkey K, Szurszewski J, Tack J. Neurogastroenterology and motility around the world. *Neurogastroenterology & Motility*. 2010 Sep;22(9):945–58. doi: 10.1111/j.1365-2982.2010.01579.x.
129. Sullivan PB. Peptic ulcer disease in children. *Paediatrics and Child Health*. 2010 Oct;20(10):462–64.
130. Tamura A, Murakam K, Kadota J. Prevalence and independent factors for gastroduodenal ulcers/erosions in asymptomatic patients taking low-dose aspirin and gastroprotective agents: the OITA–GF study. *QJM*. 2011 Feb;104(2):133-9. doi: 10.1093/qjmed/hcq169.
131. Tanih NF, Ndip LM, Clarke AM, Ndip RN. An overview of pathogenesis and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *African Journal of Microbiology Research*. 2010 Mar;4(6):426-36.
132. Uyanikoğlu A, Danalioğlu A, Akyüz F, Ermiş F, Güllüoğlu M, Kapran Y, et al. Etiological factors of duodenal and gastric ulcers. *J Gastroenterol*. 2012 Apr;23(2):99-103.
133. Villanueva C, Giulivi C. Subcellular and cellular locations of nitric-oxide synthase isoforms as determinants of health and disease. *Free Radic Biol Med*. 2010 Aug 1;49(3):307–16. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.04.004.
134. Yamamoto T, Isono A, Mishina Y, Ebato T, Shirai T, Nakayama S, et al. Gastroduodenal mucosal injury in patients taking low-dose aspirin and the role of gastric mucoprotective drugs: possible effect of rebamipide. *J Clin Biochem Nutr*. 2010 Jul;47(1):27-31. doi: 10.3164/jcbn.09-103.
135. Yang YQ, Zhang CY, Sun Y, Jing LP, Tu Q, Zhang E. Changes of iNOS, P53 and apoptosis in III degrees pressure ulcer. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi*. 2011 Feb;27(1):50-1.



