

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кафедра Хірургії №1

МАГІСТЕРСЬКА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

За спеціальністю 222 Медицина

Спеціалізація 14.01.03 «Хірургія»

На тему: «Роль *Helicobacter pylori* у виникненні та перебігу
гострого холециститу у хірургічних хворих»

Виконала здобувач вищої освіти
6 курсу групи 17 медичного факультету
Магістерський рівень вищої освіти
спеціальності (напрям) – 222 Медицина
очної денної форми навчання

ГРЕСЬКО А.М.

Керівник: доцент закладу вищої освіти,
кафедри хірургії №1, к.мед.н.

ТАРАБАНЧУК В.В.

Рецензент: професор закладу вищої освіти
кафедри хірургії №1, д. мед. н.,

ГРИНЧУК Ф. В.

Рецензент: професор закладу вищої освіти
кафедри хірургії №1, д. мед. н.,

БІЛООКИЙ В.В

Завідувач кафедри хірургії № 1,
д. мед. н., професор

ПОЛЯНСЬКИЙ І.Ю.

ЗМІСТ

Вступ.....	7
РОЗДІЛ 1 Етіопатофізіологічні аспекти бактеріальної колонізації тканин людини <i>Helicobacter pylori</i> (H. pylori). (Огляд літератури).....	10
1.1. Історія відкриття <i>Helicobacter pylori</i> (H. pylori).....	10
1.2. Морфологія <i>Helicobacter pylori</i> (H. pylori).....	12
1.3. Фактори вірулентності <i>Helicobacter pylori</i> (H. pylori).....	13
1.4. Епідеміологія <i>Helicobacter pylori</i> (H. pylori).....	20
1.5. Колонізація <i>Helicobacter pylori</i> (H. pylori) шлунку.....	21
1.6. Методи визначення інфекції <i>Helicobacter pylori</i> (H.pylori) та їх виділення.....	22
1.7. Діагностика інфекування <i>Helicobacter pylori</i> (H. pylori).....	23
1.8. Лікування хворих інфекованих <i>Helicobacter pylori</i> (H. pylori).....	45
1.9. Профілактика захворювань, які викликає <i>Helicobacter pylori</i> (H. pylori)....	51
РОЗДІЛ 2 Матеріали і методи.....	52
2.1. Матеріал досліджень.....	52
2.2. Методи досліджень.....	54
2.3. Методи аналізу.....	55
2.4. Забезпечення вимог біоетики.....	55
РОЗДІЛ 3 Результати власних досліджень.....	56
3.1. Клінічний аналіз клітинної ланки імунітету у не інфекованих H. pylori хірургічних хворих контрольної групи.....	56
3.2. Клінічний аналіз клітинної ланки імунітету у інфекованих H. pylori хірургічних хворих основної групи.....	60
3.3. Клінічний аналіз клітинної ланки імунітету у хірургічних хворих де виявлено H. pylori у жовчному міхурі.....	64
3.4. Клінічний аналіз клітинної ланки імунітету у хірургічних хворих де виявлено H. pylori у жовчному міхурі та шлунку.....	68
3.5. Порівняльний клінічний аналіз клітинної ланки імунітету у хірургічних хворих контрольної групи із основною групою.....	72

3.6. Порівняльний клінічний аналіз клітинної ланки імунітету у хірургічних хворих контрольної групи із основною групою де виявлено <i>H. pylori</i> у жовчному міхурі.....	78
3.7. Порівняльний клінічний аналіз досліджувальних показників у хірургічних хворих контрольної групи із основною групою де виявлено <i>H. pylori</i> у жовчному міхурі та шлунка.....	84
РОЗДІЛ 4 Аналіз та узагальнення отриманих результатів.....	91
4.1. Висновки.....	95
4.2 Практичні рекомендації.....	95
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	96

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

HP – *Helicobacter pylori*

HCl – соляна кислота

Cag (cytotoxin-associated antigen) - ”острів патогенності”, який ще позначають як ділянку геному, що відповідає за патогенні властивості бактерій

HpNikR - нікель-чутливий фактор транскрипції

Ген urea – ген сечовини

CFTR - трансмембранний регулятор провідності кістозного фіброзу

A6 (ALC26A6) - сімейство генів, пов'язане з носієм 26 розчиненої речовини

TGFβ - трансформуючий фактор росту бета сигнальний шлях p38

MAPK – клітини на мітоген-активованій протеїнкіназі

MUC5AC) і Льюїса (Le). - детермінант муцину 5 (Підвищене утворення

MUC5AC у відповідь на інфекцію *H. pylori* можна розглядати як потенційний механізм, що полегшує приєднання бактерій)

Caviae porcellus - тваринна модель (морські свинки)

LeX і LeY – детермінанти

SabA - адгезин, що зв'язує сіалову кислоту із sialyl-LewisX

SPEM - спазмолітичний поліпептид

TFRC - рецептор трансферин

FTL - легкий ланцюг феритину

АП - апурінова/апіримідинова ендонуклеаза

HPA – гепараназа

MKN-45 - клітини шлунка людини

NF-κB - ядерний фактор-каппа-підсилювач легкого ланцюга активованих В-клітин залежного сигнального шляху

T4SS - система секреції типу IV

OMV - везикули зовнішньої мембрани

CA - α-карбоангідраза

OMV 20-100 нм - кавеолінзалежний ендоцитоз або макропіноцитоз

OMV 90- 150 нм - ендоцитоз

NH₄Cl - хлорид амонію

VacA - вакуолізований цитотоксин A

CtsC - CagA-залежне зниження регуляції катепсину C

Src/ERK – контролюють пухлинний процес

YAP - ефекторний Yes-асоційований білок

CAF - рак фіброblastів

EMT - нормальні епітеліальні клітини шлунка щурів

Rab/Ras: RABEP2 і G3BP2 - сигнальні білки

HpaA – нейрамінілактозу

UreB229-561-HpaA - рекомбінантний білок із химерною послідовністю

Послідовність ATVLA - загальний епітоп білка теплового шоку *H. pylori* (Hsp)B і Hsp60 людини

THP-1Blue™ - моноцит людини для секреції прозапальних цитокінів

cgt - холестерин- α -глюкозилтрансфераза

IFN- γ -індукована клітинна передача сигналів через JAK/STAT

NBI (Narrow band imaging) - вузькосмугова візуалізація на основі ендоскопії

AI endoscory - ендоскопія з використанням штучного інтелекту

ЛПІ - лейкоцитарний індекс інтоксикації вираховували за формулою Я.Я.

Кальф-Каліфа (1941)

ІІР - індекс імунологічної реактивності організму вираховували за формулою

І.Ю. Полянського та співавт., (1999)

ІІІІ -інгібітори протонної помпи

ІФА – імуноферментний аналіз, метод лабораторної діагностики, що дозволяє виявляти специфічні антитіла і антигени при самих різних патологіях

Секвенування (від англ. sequence - послідовність) - метод визначення первинної структури нерозгалужених біополімерів (ДНК, РНК, білків та вуглеводів

УЗД – ультразвунографічне дослідження

ПЛР або англ. PCR - полімеразна ланцюгова реакція, експериментальний метод молекулярної біології, спосіб значного збільшення малих концентрацій

ДУТ – дихальний уреазний тест

SAT (Stool antigen tests) - визначення ДНК *H. pylori* у калі

СОШ – ступінь обсіменіння слизової оболонки шлунка

Westernblot - зустрічна преципітація в гелі антитіл сироватки крові

MALDI-TOF MS – біомаркер “відбитків пальців” *H. pylori*

SERS - фундаментальні оптичні властивості, такі як флуоресценція,

хемілюмінесценція, колориметрія, поверхнево-підсилене комбінаційне розсіювання

SPR - поверхневий плазмонний резонанс

Феномен FRET - флуоресцентний нанобіосенсор для виявлення *H. pylori*

UreB229-561-HpaA - рекомбінантний білок, що містить химерні послідовності, мають важливе значення для імуноінформативного аналізу молекул і створені та перевірені на 3D-моделі білка з високою роздільною здатністю

NBI - методика ГФДС базується на фізичному явищі проникнення світлових довгих хвиль, які мають здатність проникати глибше в тканини, тоді як короткі хвилі залишаються поверхневими

КУО - загальна кількість мікроорганізмів або мікробне число у 1 мл

CdTe - фрагмент провідника або напівпровідника які є носієм заряду електрону чітко визначеного розміру. У 2023 році Нобелівська премія по хімії була присуджена М.

Бавенді та співавторам за «за відкриття та синтез квантових точок»

Квантові точки CuInS_2 , кон'югованих на ДНК та адсорбованих на оксиді графену - спосіб забезпечення природної передачі спектрального кольору для рідкокристалічних матриць у вигляді потужного флуоресцентного випромінювання

ГЕРХ - гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба

χ^2 -непараметричний критерій Пірсона

ВР – відносний ризик

ВІШ – відношення шансів

ВСТУП

Актуальність. *Helicobacter pylori* – найбільш за все поширена бактерія, яка інфікує приблизно 50% населення світу. У 1994 році американський Національний інститут охорони здоров'я опублікував експертну думку, в якій констатовано, що більшість рецидивних виразок шлунка і гастритів з підвищеною кислотністю зумовлені *H. pylori*, і рекомендував в терапевтичні протоколи лікування цих хвороб включати антибіотики.

Діагностика інфекції *H. pylori* залишається актуальною проблемою так як її поширеність відрізняється у різних країнах, а також у межах однієї країни. Серопозитивність до *H. pylori* прогресивно зростає з віком. Порівняно з розвиненими країнами, в країнах що розвиваються, інфікованість *H. pylori* найчастіше трапляється в осіб молодого віку. Незважаючи на успіхи сучасної медицини, *H. pylori* є важливою медико-соціальною проблемою у світі саме через високу захворюваність і смертність від ускладнень виразкової хвороби та раку шлунка

Усе вище перераховане наводить на думку щодо ранньої діагностики *H. pylori*, визначення клінічно значущих маркерів *H. pylori* та її предикторів у хворих і вимагають поглибленого вивчення різних порушень органів та систем хворих [1].

Мета дослідження: визначити роль *Helicobacter pylori* та ймовірні предиктори ризику розвитку гострого холециститу у хірургічних хворих.

Завдання дослідження:

1. Провести аналіз наукової літератури щодо поширеності бактеріальної колонізації тканин *H. pylori* жовчного міхура, цибулини дванадцятипалої кишки, шлунка та стравохода у хворих на калькульозний холецистит.
2. Визначити клінічно значущі маркери бактеріальної колонізації тканин *H. pylori* та предиктори ймовірної взаємодії *H. pylori* із організмом людини у хворих на калькульозний холецистит.

Об'єкт дослідження: калькульозний холецистит у хірургічних хворих.

Предмет дослідження: вплив інфекції *H. pylori* на розвиток гострого

калькульозного холецистит у хірургічних хворих.

Методи дослідження: бібліосемантичний та аналіз наукової літератури за темою магістерської кваліфікаційної роботи, епідеміологічний (щодо поширеності бактеріальної колонізації тканин H. pylori жовчного міхура, ампули дванадцятипалої кишки, шлунка та стравохода у хворих на калькульозний холецистит), статистичний аналіз та узагальнення отриманих даних, математико-статистичний (обробка результатів дослідження за загальноприйнятими методами параметричної та непараметричної статистики).

Наукова новизна отриманих результатів. На основі методів клінічної епідеміології та лабораторної діагностики визначені провідні предиктори, які підтверджують факт існування H. pylori у організмі хворих на калькульозний холецистит, а саме складові лейкоцитарної формули такі як палочкоядерні нейтрофіли, сегментноядерні нейтрофіли, лімфоцити та моноцити.

Враховуючи те, що кількість хворих у дослідних групах обмежено і не дозволяє достовірно підтвердити результат але воно підняло проблему та встановило тенденцію змін у хворих, організм яких інфікований H. pylori. Саме такими простими складовими лейкоцитарної формули вперше розкрито взаємозв'язок змін у імунній системі людини організм якої вражений H. pylori.

Слід також зауважити, що такі дослідження як ЛШ та ІР показали по суті зміни у відповіді організму такого хворого на основне захворювання. Внесок цих бактерій у патофізіологію захворювань жовчного міхура, а також можливе утворення жовчних каменів, потребує подальшого вивчення.

Апробація результатів роботи. Основні наукові положення висновки та практичні рекомендації опубліковані у журналі Клінічна анатомія та оперативна хірургія. - 2020. -Т. 19, № 1.- С. 63-68. «Історія розвитку лапароскопічних втручань або чи розумно передбачити майбутнє.», у матеріалах СФУЛТ "Хелікобактерна інфекція при холециститі – проблеми і перспективи" доповідались та обговорювались на: ХІХ Конгресі світової федерації українських лікарських товариств Ужгород, 27-29 жовтня 2022 року Ужгород – Київ – Чикаго.

Практичне значення отриманих результатів.

Установлена діагностична цінність використаних клініко-анамнестичних та лабораторних показників клітинного імунітету складових лейкоцитарної формули у хворих на калькульозний холецистит, що за умови труднощів та/або відтермінованості специфічної верифікації етіології захворювання, дозволяє підвищити своєчасність діагностики, покращити ефективність лікування захворювання та прогнозування віддалених наслідків.

ОСНОВНА ЧАСТИНА

Розділ I. Етіопатофізіологічні аспекти бактеріальної колонізації тканин людини *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

Згідно міжнародної класифікації: наукова назва - *Helicobacter pylori*; вид - *H. pylori*; вищий рівень класифікації - Хелікобактер; домен - Бактерії (*Bacteria*); рід - *Helicobacter*; родина - *Helicobacteraceae*; тип - *Proteobacteria*.

Спіралеподібна форма бактерії, від якої походить родова назва *Helicobacter*, як вважають, пов'язана з розвитком у цієї бактерії здатності проникати в слизову оболонку шлунка і дванадцятипалої кишки, оскільки така форма полегшує її рух у слизовому гелі, що покриває стінки травного тракту.

1.1 Історія відкриття *H. pylori*.

Довгий час вважалося, що середовище шлунка стерильне так як шлунковий сік містить соляну кислоту. Тому вивченню шлункової мікрофлори приділяли мало уваги. Відомо, що вчені кілька разів впритул підходили до відкриття бактерії. Так, у 1875 році, група німецьких вчених виявила спіралевидну бактерію в слизовій оболонці шлунку людини але бактерія не росла в культурі (на відомих у той час штучних поживних середовищах), і це випадкове відкриття було зрештою забуте.

У 1886 році польський професор Валерій Яворський з Ягеллонського університету в Кракові, досліджуючи осад з промивних вод шлунку людини, виявив крім бактерій, що нагадували за формою лозини, також деяку кількість бактерій характерної спіралеподібної форми. Він назвав її *Vibrio rugula*. Яворський був першим, хто припустив етіологічну роль цього мікроорганізму в патогенезі захворювань шлунка. Його робота була включена в польський «Посібник із захворювань шлунку». Публікація вийшла у 1889 році, однак наукові кола цю версію залишили без уваги. По-перше, за межами Польщі мало хто цікавився виданнями польською мовою. По - друге, існувало переконання: кисле середовище шлунку стерильне.

У 1893 році італійський дослідник Джуліо Біззоццо описав схожу спіралевидну бактерію, що живе у шлунку собак, але і його робота залишилася

без уваги. У 1913 році датський мікробіолог Йоханнес Фібігер виявив, що у щурів і мишей, які вживали заражену бактеріями їжу, може розвиватися рак шлунка. Це похитнуло загальне уявлення про роль бактерій у захворюваннях шлунка і за це у 1926 році Фібігер отримав Нобелівську премію, але кислотно-пептична теорія патогенезу виразкової хвороби шлунку залишалася.

До 70-х років XX століття вчені впритул підійшли до відкриття *Helicobacter pylori*, так як арсенал діагностичних методів істотно виріс. Зокрема, з'явилися ендоскопічні дослідження, що дозволяли взяти фрагмент слизової для дослідження (біопсія). Тому, досліджуючи тканини пацієнтів з виразковою хворобою і пухлинами шлунка та при важких гастритах, австралійський учений Робін Уоррен виявив, що у більшості пацієнтів в біоптаті присутня спіралевидна бактерія. Уоррен уважно зібрав матеріал, класифікував зразки біоптата по патоморфологічним характеристикам, але не вистачало клінічного осмислення. У цей час у відділенні гастроентерології Королівського госпіталю міста Перта влаштувався молодий учений Баррі Маршалл. Робін Уоррен запримітив юного колегу, який виділявся серед лікарів тим, що усім серцем тягнувся до нового. Співпраця вчених дала плоди в короткостроковій перспективі, а саме вперше виростили *Helicobacter pylori* на штучних поживних середовищах. Допоміг випадок. Результату зазвичай чекали по 48 годин. Але одну чашку Петрі з культурою перед великодніми канікулами забули в інкубаторі. Зростання бактерій виявився через 5 днів. Загадковій спіралі просто потрібно більше часу [2].

Вона була S-подібна, вигнута, «крила чайки», як *Campylobacter* і тому бактерію назвали *Campylobacter pylori*, але проведений у 1989 році аналіз ДНК показав, що вона до роду *Campylobacter* не належить і тому отримала нове ім'я - *Helicobacter pylori* (хелікобактер пілорі).

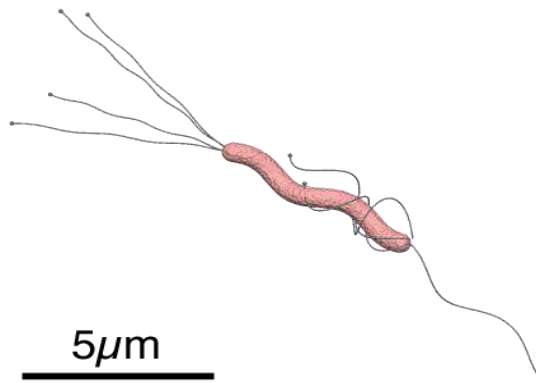
Для доказу етіологічної ролі *H.pylori* у розвитку антрального гастриту Баррі Маршалл та Робін Уоррен виконують усі постулати Генле-Коха (чотири критерії встановлення причинних взаємовідношень між підозрілим на збудника мікроорганізмом і хворобою). Вчені проводили досліди на тваринах які не дали

переконливого результату, організувати дослідження за участю людей було важко. І тоді, для виконання 3-го постулату Генле-Коха, вчений вирішив поставити експеримент на собі. У 1984 році він добровільно випив рідину, що містить бактеріальну культуру. Згодом у нього розвинувся гастрит. Ендоскопічне дослідження підтвердило наявність Хелікобактер пілорі. Баррі Маршалл очікував такого результату, але зізнався, що був захоплений зненацька такою тяжкістю інфекції. Наступним етапом став двотижневий курс лікування. Після антибактеріальної терапії симптоми захворювання зникли, а ендоскопічне дослідження показало відсутність бактерій в шлунку [3].

Відчайдушний крок Баррі Маршалла викликав фурор у середовищі вчених. Медична рада Австралії погодилася фінансувати подальшу роботу вченого. У Великобританії Мартін Скірроу підтвердив висновки Баррі Маршалла. А згодом з'ясувалося, що Хелікобактер пілорі є причиною гастриту, дуоденіту, виразок шлунка і дванадцятипалої кишки, деяких видів пухлин шлунка (в тому числі раку). Підтвердилася ефективність антибіотиків у лікуванні викликаних бактерією гастриту і виразки шлунка. У 2005 році першовідкривачі бактерії Робін Уоррен і Баррі Маршалл були удостоєні Нобелівської премії з фізіології і медицини [4].

1.2 Морфологія *Helicobacter pylori*.

Helicobacter pylori у активній формі це – спіралеподібна грамнегативна неспороутворювальна бактерія, за даними електронної мікроскопії близько 3-4 мікронів у довжину, діаметром близько 0,5 мікрона, які мають на одному кінці 4-5 тонких джгутиків довжиною 5-10 мкм. Джгутики покриті чохлами і закінчуються колбоподібними потовщеннями. У деяких штамів можуть бути джгутики без чохлів, а кількість їх може сягати 6-7. Вона мікроаерофільна тобто вимагає для свого розвитку наявність кисню, але в значно менших концентраціях, ніж атмосферні.



Бактерія містить гідрогеназу, фермент, що може використовуватися для отримання енергії шляхом окиснення молекулярного водню, що виділяється іншими кишечними бактеріям. Бактерія також виробляє оксидазу, каталазу і уреазу.

Helicobacter pylori має здатність формувати біоплівки, в яких внутрішні шари захищені від дії кислоти та інших шкідливих чинників зовнішнім шаром слизу та може переходити від спіральної до кокової форми, яка буває двох типів. Якщо бактеріальні клітини втрачають спіралеподібну форму внаслідок старіння, тоді це 1-й тип. А якщо дегенеративні зміни відбуваються внаслідок впливу несприятливих умов навколишнього середовища, таких як зміна температури чи рН, або неправильного застосування антибіотиків, то це бактерії 2-го типу. Вони втрачають ферментативну активність та репродуктивну здатність, у них редукується обмін речовин, що створює сприятливі умови для їх зберігання у кишківнику та зовнішньому середовищі, звідки вони можуть передаватися людині фекально-оральним шляхом. Потрапивши в шлунок, *H.pylori* знову трансформується в спіралеподібну активну форму, що колонізує слизову оболонку шлунка і дванадцятипалої кишки, оскільки така форма полегшує її рух в слизовому гелі, що покриває стінки травного тракту. На цей час, за даними літератури, описано 24 види *H.pylori* [5].

1.3 Фактори вірулентності *Helicobacter pylori*.

Здатність *H.pylori* колонізувати слизову оболонку шлунка і викликати гастрит або виразку залежить не тільки від стану імунітету організму хазяїна,

але і від наявності та кількості специфічних факторів вірулентності у конкретного штаму бактерії, що визначають її специфічну взаємодію з організмом хазяїна та патогенність. Окрім цього потрібно зауважити, що у *H. pylori* є дуже потужний геном, який складається з понад 1,5 тис. генів, а більш ніж 40 із них об'єднано у острів патогенності, який ще позначають як Cag (cytotoxin-associated antigen), - ділянку геному, що відповідає за патогенні властивості бактерій. Також відомо, що "острів патогенності" звичайно відсутній у штамів *H. pylori*, виділених від людей, що є її безсимптомними носіями.

Аналізуючи фактори вірулентності встановлено, що наявність у неї джгутиїв забезпечує швидкий рух мікроорганізму в шарі густого слизу, який захищає слизову оболонку шлунка від дії кислоти, та її можливість здійснювати хемотаксис в місця скупчення інших бактерій цього виду і, в результаті, швидка колонізація слизової оболонки. Вчені всього світу скрупульозно досліджують механізм адаптації цих бактерій до умов шлунку. Так, вчені Джонс і Замбл продемонстрували вплив падіння цитозольного рН на *H. pylori* під впливом зовнішнього рН - 2,0, що імітує умови в людському шлунку; це призвело до залежної від нікель-чутливого фактора транскрипції (HrNikR) активації транскрипції гена *ureA*, що ілюструє механізм адаптації цих бактерій до суворого кислого середовища. Ці дані дозволяють зв'язати кислотну адаптацію *H. pylori* та гомеостаз нікелю [6].

Слід також зауважити, що індуковане *H. pylori* зниження секреції бікарбонату слизової оболонки, який захищає шлунковий бар'єр від кисло-індукованого пошкодження слизової оболонки, відіграє певну роль у розвитку виразки дванадцятипалої кишки. *H. pylori* знижує експресію двох транспортерів клітинного бікарбонату в епітелії дванадцятипалої кишки: (а) трансмембранний регулятор провідності кістозного фіброзу (CFTR); (б) сімейство генів *AB* (*ALC26A6*), пов'язане з носієм 26 розчиненої речовини, через опосередкований трансформуючим фактором росту бета (TGFβ) сигнальний шлях p38 мітоген-активованої протеїнкінази [7,8].

У порівняльному транскриптомному аналізі, проведеному Nathroubi з співавторами було виявлено, що:

1. 8% досліджуваних генів по-різному експресуються між біоплівкою *H. pylori* і планктонними клітинами.
2. Гени зі зниженою регуляцією в біоплівці брали участь у метаболізмі та трансляції, тоді як гени, які посилювали регуляцію біоплівки, кодували білки оболонки, що беруть участь у відповіді на стрес і побудові джгутиків.
3. Стійкість *H. pylori* у шлунку потенційно сприяє утворенню цієї біоплівки.

Колонізація *Helicobacter pylori* слизової оболонки шлунка опосередковується поверхневими адгезинами, які переважно взаємодіють з детермінантами муцину 5 і Льюїса (Le). Підвищене утворення детермінантів муцину 5 у відповідь на інфекцію *H. pylori* можна розглядати як потенційний механізм, що полегшує приєднання бактерій.

Нещодавно, використовуючи тваринну модель *Caviae porcellus* (морські свинки), було виявлено, що під час інфекції *H. pylori* продукція детермінантів муцину 5 і відкладання детермінант LeX і LeY у слизовій оболонці шлунка посилюються. Підвищене утворення детермінантів муцину 5 і відкладання Le корелювали з підвищеним приєднанням *H. pylori* до епітеліальних клітин шлунка. Детермінанти LeX/LeY, які також були присутні в LPS *H. pylori*, сприяли колонізації. Крім того, Sáenz та інші показали, що через взаємодію адгезину, що зв'язує сіалову кислоту (SabA) із sialyl-LewisX, *H. pylori* проникає глибоко у тканини, що експресують спазмолітичний поліпептид (SPEM).

В той же час, одне дослідження підтвердило роль рецептора трансферину (TFRC) у прикріпленні *H. pylori* до епітеліальних клітин шлунка, що полегшує захоплення заліза. У цьому ж дослідженні виявлено надмірну експресію легкого ланцюга феритину (FTL) у слизовій оболонці шлунка інфікованих *H. pylori* пацієнтів що було визнано важливим для диференціювання епітеліальних клітин у кишкову метаплазію [9].

Шкідливі умови в шлунку підвищують ризик пошкодження ДНК *H. pylori*. Біохімічний аналіз апуринової/апінимідинової (АП) ендонуклеази *H. pylori* показав її специфічність до ДНК-субстрату та припустив, що АП відіграє захисну роль проти генотоксичних ефектів через пошкодження ДНК.

Загалом, руйнування шлункового бар'єру *H. pylori* призводить до розвитку запальної відповіді та проліферації клітин шлунка, впливаючи на гомеостаз. А посилення клітинної проліферації збільшує ризик генетичної нестабільності клітин і розвитку раку шлунка. Було встановлено, що *H. pylori* сприяє інвазії та метастазуванню раку шлунка шляхом посилення експресії гепаранази (HРА), яка бере участь у ремоделюванні тканин і міграції клітин та посилення регуляції HРА в клітинах шлунка людини MKN-45. Повідомлялося і про вплив *H. pylori* на посилення проліферації клітин на мітоген-активованій протеїнкіназі (МАРК) і ядерному факторі-каппа-підсилювачі легкого ланцюга активованих В-клітин (NF-κB)-залежного сигнального шляху [10].

Фактори вірулентності *Helicobacter pylori* є розчинними, пов'язаними з поверхнею клітини або введеними в клітини господаря через систему секреції типу IV (T4SS). Було припущено, що везикули зовнішньої мембрани (OMV), що продукуються *H. pylori*, відіграють центральну роль у розподілі бактеріальних антигенів. Різні біологічно активні сполуки *H. pylori*, які присутні в OMV, можуть бути інтерналізовані в клітини-господарі, і, отже, впливати на сигнальні шляхи та сприяти апоптозу епітеліальних клітин шлунка, а також імунокомпетентних клітин, і таким чином посилювати або знижувати регуляцію імунної відповіді, що призводить до розвитку захворювання [11].

За допомогою протонографії та мас-спектрометрії підтверджено наявність α-карбоангідрази (СА) в OMV, створеної фенотипами планктону та біоплівки штамів *H. pylori*. Ця робота показала, що хемотаксис та швидка колонізація слизової оболонки разом з уреазою може відігравати ключову роль у зниженні кислотності шлункового соку *H. pylori* [12].

Розмір везикул зовнішньої мембрани (OMV) визначає вміст білка, імуногенність і механізми проникнення в клітини-хазяїни, які можуть відбуватися через кавеолінозалежний ендоцитоз (OMV 20-100 нм) або макропіноцитоз і ендоцитоз (OMV 90- 150 нм). Ці результати свідчать про роль везикул зовнішньої мембрани у патогенезі *H. pylori* та їх потенційне використання у розробці вакцини [13].

Foegeding NJ, Raghunathan K, Campbell AM, et al. (2019), перевірили гіпотезу про те, що хлорид амонію (NH₄Cl) підвищує токсичність вакуолізованого цитотоксину А (VacA). Це дослідження показало, що процес відбувається не шляхом зміни транспортування токсинів до лізосом або аутофагосом, а через підвищення внутрішньоклітинної стабільності VacA. Це дослідження також підтвердило, що аміак, який утворюється бактеріальною уреазою під час інфекції *H. pylori*, посилює токсичність VacA [14].

Liu YG, Teng YS, Cheng P, et al. (2019) повідомили про CagA-залежне зниження регуляції катепсину С (CtsC) через Src/ERK і Янус-кіназу (JAK) і активацію шляхів транскрипції 3 (STAT 3), що призводить до порушення активації нейтрофілів і, таким чином сприяє персистенції бактерій у слизову оболонку шлунка [15].

Участь CagA в регуляції шляху пригнічення пухлини Nippro через ефекторний Yes-асоційований білок (YAP) досліджували Лі та інші. Для цієї мети епітеліальні клітини шлунка спільно культивували *in vitro* з cagA-ізогенними мутантними штамами *H. pylori* PMSS1, штами cagA⁺ дикого типу або рекомбінантні cagA. Рекомбінантні штами cagA та cagA⁺ *H. pylori*, але не мутанти cagA⁻, сприяли активації шляху YAP, що вказує на підвищений ризик раку шлунка у зв'язку зі штамами *H. pylori*, що це стимулюють. Вони також продемонстрували, що штами CagA⁺VacA⁺ *H. pylori* здатні індукувати диференціювання фібробластів у клітини з характеристиками асоційованих з раком фібробластів (CAF), які індукують епітеліально-мезенхімальний перехід (EMT) нормальних епітеліальних клітин шлунка щурів. Цей процес дозволяє

поляризованим епітеліальним клітинам диференціюватися в мезенхімальний фенотип із посиленою міграційною активністю та інвазивністю.

Дослідження на моделях шлункового епітелію піщанок і людини показало, що штами *H. pylori* CagA⁺ індують протеомні зміни шлунка, які корелюють з підвищенням регуляції сигнальних білків Rab/Ras: RABEP2 і G3BP2, а також тяжкість злоякісних уражень *in vivo* [16].

Послідовності уреаз *H. pylori* та гемаглютинину, що зв'язує нейрамінілактозу (HraA), перевіряли шляхом поєднання інструментів *in silico* та імуноінформаційних веб-серверів на здатність готувати злитий, а потім рекомбінантний білок із химерною послідовністю, його назва UreB229-561-HraA, що охоплює найважливіші антигенні детермінанти цих бактерії. Цей білок індукує вироблення антитіл і стимулює Т-лімфоцити, що вказує на його потенціал вакцинації [17].

Таким чином, роль генів вірулентності *H. pylori*, таких як *cagA* і *vacA*, у розвитку захворювань шлунка добре відома, тоді як значення генів *homA* і *homB* все ще не визначено. Дослідження, проведене Šterbenc A, Poljak M, Zidar N, et al. (2018) на молодій словенській популяції, інфікованій *H. pylori*, показало, що гени *homA* та *homB* не є незалежними маркерами вірулентності *H. pylori*; однак вони можуть діяти синергічно з іншими відомими генами вірулентності, включаючи *cagA* та *vacA*, у розвитку шлункових розладів у дітей [18].

Дослідження на загальному епітопі (послідовність ATVLA) білка теплового шоку *H. pylori* (Hsp)B і Hsp60 людини, виявило його імуногенність. Антитіла класу IgG до синтетичного пептиду P1, що містить ATVLA, були виявлені у пацієнтів з гастритом або ішемічною хворобою серця (ІХС), інфікованих *H. pylori*, а також у *Cavia porcellus*, інокульованого *H. pylori*, але не у неінфікованих осіб або безсимптомних носіїв *H. pylori*, що свідчить про потенційна роль таких антитіл, можливо аутореактивних, у розвитку захворювання, пов'язаного з *H. pylori*. Ця залежність також була

продемонстрована стимуляцією ATVLA моноцитів людини THP-1Blue™ для секреції прозапальних цитокінів [19].

Науковці повідомили, що *H. pylori* холестерин- α -глюкозилтрансфераза (cgt) блокує IFN- γ -індуковану клітинну передачу сигналів через сигнальний шлях JAK/STAT, знижуючи рівень холестерину та дозволяючи бактеріям уникнути запальної реакції хазяїна [20].

Деякі ліпополісахариди і білки зовнішньої мембрани бактерії мають властивість адгезії до зовнішньої оболонки мембран клітин слизової оболонки шлунка. Крім того, ліпополісахариди зовнішньої оболонки *H. pylori* викликають імунну відповідь організму хазяїна і розвиток запалення слизової оболонки. Літичні ферменти, що секретуються бактерією в зовнішнє середовище - муциназа, протеаза, ліпаза — викликають деполімерізацію і розчинення захисного слизу (що складається в основному з муцину) і пошкодження власне клітин слизової оболонки шлунка.

Дуже важливу роль у вірулентності бактерії та в її здатності виживати в кислому вмісті шлунка грає секреція бактерією ферменту уреазу, що розщеплює сечовину з утворенням аміаку. Аміак нейтралізує соляну кислоту шлунка і забезпечує бактерії локальну підтримку комфортного для неї pH (близько 6,0-7,0). Одночасно з цим аміак викликає хімічне подразнення і запалення, а згодом і загибель клітин слизової оболонки шлунка.

Таким чином, продукція бактерією різних екзотоксинів, зокрема, вакуолізуючого екзотоксину (продукту гена *vacA*), також викликає вакуолізацію, пошкодження і загибель клітин слизової оболонки шлунка. А система секреції IV типу, що використовує ін'єкцію речовин через порожні ворсинки, може безпосередньо вприскувати в клітини слизової оболонки шлунка різних ефекторних білків (зокрема, продуктів гена *cagA*), що одночасно переформатовують запалення, підвищення продукції інтерлейкіну-8, інгібування апоптозу та надмірний ріст певних типів клітин.

Вважають, що саме цим зумовлена гіперплазія парієтальних (кислотоутворюючих) клітин шлунка при гелікобактерній інфекції,

гіперсекреція соляної кислоти та пепсину і, зрештою, підвищення ймовірності раку шлунка.

Штами *H. pylori*, виділені від хворих з виразкою шлунка або дванадцятипалої кишки, як правило, проявляють більшу агресивність, ніж штами, виділені від хворих з гастритом. Зокрема, штами виділені від хворих з виразковою хворобою, частіше бувають *CagA*-позитивними (тобто продукують ефекторний білок *CagA*).

Штами, виділені від хворих з гастритом, частіше продукують екзотоксин *VacA*, ніж штами, виділені від безсимптомних носіїв. У патогенних штамів також вища продукція уреаз, муцинази, протеаз, ліпази - відповідно вища продукція аміаку і здатність розчиняти та ушкоджувати слизову оболонку шлунка.

Підсумовуючи дані, опубліковані за останні роки, можна дійти висновку щодо величезного прогресу у розумінні патогенності *H. pylori* та подальшого прокладання шляху для майбутніх досліджень у цій галузі [21].

1.4 Епідеміологія *Helicobacter pylori*.

H. pylori - інфекція антропоноз, тобто це захворювання, для якої джерелом інфекції є людина і ці хвороби перебігають виключно у людському середовищі.

Поширеність інфекції *H. pylori* дуже різна в різних країнах, наприклад: висока поширеність спостерігається в країнах Латинської Америки від 75% до 83% та Африки до 97%, на відміну від низької поширеності в Японії 39,6%, США 17,1%, Австралії від 15%, що зумовлено високим соціально - економічним достатком населення.

Інфекція *Helicobacter pylori* офіційно визнана інфекційною хворобою, яка зараз включена до Міжнародної класифікації хвороб 11-го перегляду 1989 року. Механізм передачі інвазії фекально - оральний. Головне джерело зараження - людина, з фекаліями якої виділяються кокові форми бактерії 2-го типу.

Епідеміологічно найбільшу загрозу здоровим людям складають носії *Helicobacter pylori*, яка у них висівається та хворі на гастрит (90%), дуоденіт

(95%), виразкою шлунку (70% - 75%) і виразкою дванадцятипалої кишки (95% - 98%), хворі на деякі види пухлин шлунку (в тому числі раку (20% - 25%)).

H. pylori у людини виявляють у слині, нальоті на зубах та калі.

Антитіла до *Helicobacter pylori* виявляються у 20% - 25% здорових громадян США. Шляхи поширення інфекції: харчовий, водний, контактний.

Саме кокова форма *H. pylori* була виявлена в деяких водних джерелах в США та інших країнах, яка володіє здібністю до адгезії до клітин епітелію шлунка *in vitro* [22].

1.5 Колонізація *Helicobacter pylori* шлунку.

На початковому етапі попадання в шлунок *H. pylori*, швидко рухається за допомогою джгутиків і долає захисний шар слизу, колонізуючи слизову оболонку шлунку. Закріпившись на поверхні слизової оболонки, бактерія починає виробляти уреазу, завдяки чому в слизовій оболонці сечовина розпадається на вуглекислий газ та аміак. Останній дифундує в слизовий шар і нейтралізує хлористоводневу кислоту, зумовлюючи підвищення рН до 6,0-7,0. Це стає сигналом для G-клітин, які у відповідь продукують гастрин. Надходження цього гормону у кров та до секреторних клітин шлункових залоз спричиняє посилення їхньої активності, що у підсумку призводить до шлункової гіперсекреції та компенсаторного підвищення секреції соляної кислоти із пепсином, і зниженням секреції бікарбонатів. Крім цього, аміак викликає безпосередню роз'їдальну дію на слизову оболонку шлунку, спричинює хімічний опік і запалення [23].

Згодом ферменти, що виділяються в слиз - муциназа, протеаза і ліпаза, зумовлюють гідролітичне розщеплення компонентів слизу, ведуть до руйнування захисного слизового шару стінки шлунку, внаслідок чого соляна кислота і пепсин отримують безпосередній доступ до клітин епітелію шлунку і починають роз'їдати їх, викликаючи запалення із утворенням виразки слизової оболонки [24].

В подальшому екзотоксини, зокрема VacA, діючи на епітеліальні клітини, викликають їх ушкодження, яке вчені позначають як первинну

альтерацію. А система секреції IV типу через порожні ворсинки безпосередньо вприскує в клітини слизової оболонки шлунка різних ефекторних білків (зокрема, продуктів гена *cagA*), що викликають запалення, підвищення продукції інтерлейкіну-8 цитокіну, а це активує еміграцію моноцитів і лімфоцитів в уражені бактеріями тканини та інгібування апоптозу з надмірним ростом певних типів клітин та в подальшому підвищення ймовірності раку шлунка. Окрім цього макрофаги, що утворилися з моноцитів, вивільнюють у слизову оболонку вільні радикали, пероксиди й лізосомні ферменти - фактори, що зумовлюють вторинну альтерацію [25,26].

В подальшому В-лімфоцити стають джерелом антитіл проти антигенів *H. pylori* і одночасно автоантитіл проти власних змінених білків слизової оболонки шлунка (автоантигенів), зумовлюючи долучення до процесу імунних механізмів ушкодження клітин.

1.6 Методи визначення та виділення *Helicobacter pylori*.

Бактеріологічний метод.

Даний метод має переваги, які використовують з такою метою:

1. Виділення чистої культури *H. pylori* для внутрішньовидового типування штамів.
2. Створення банку штамів для епідеміологічних та інших досліджень.
3. Створення препаратів для серологічної діагностики.
4. Вивчення факторів патогенності *H. pylori*.
5. Визначення резистентності *H. Pylori* до антибіотиків.

В епідеміологічній практиці виділення чистої культури *H. pylori* потрібне для внутрішньовидового типування штамів, що може бути використано при моніторингу для диференціації реінфекції новим штамом чи рецидуванням, яке може бути зумовлене тим самим штамом [27].

Штами бактерій у замороженому стані при температурі -70°C можуть зберігатися впродовж 5-7 років. Також його використовують під час визначення

резистентності *H. pylori* до антибіотиків у випадку неефективності терапії першої лінії під час планування подальшого лікування.

Але у цього методу є і недоліки, такі як:

1. Відстрочене отримання результатів до 7-10 днів,
2. Труднощі під час транспортування матеріалу для збереження мікроорганізму у життєздатному стані.
3. Особливі вимоги до умов культивування (певні живильні середовища, обмеження доступу кисню), що пов'язано з великими матеріальними витратами.
4. Неспроможність виявляти саме кокові форми збудника.
5. Інвазивність. Для його виконання необхідно провести езофагогастродуоденоскопію з взяттям біопсійного матеріалу

Для вирощування *H. pylori* використовують такі культуральні середовища:

1. Селективне середовище Skirrow medium
2. З можливим додаванням ванкоміцину, поліміксину В і триметоприму.
3. Шоколадне середовище та селективні середовища з антибіотиками.

Ріст *H.pylori* триває від 3 до 6 днів при температурі 37⁰С у мікроаерофільній атмосфері. Колонії напівпрозорі, діаметр від 1 до 2 мм, мають характерну морфологію. Культивування мікроорганізмів *H. pylori* проводять тільки у вегетативній формі (спіралеподібна грамнегативна неспороутворювальна бактерія). Кокову форму поки що не вдалося культивувати на штучних поживних середовищах.

1.7. Діагностика інфекування *Helicobacter pylori* інфекції.

Діагностика гелікобактерної інфекції зазвичай проводиться шляхом опитування хворого на наявність диспепсичних скарг і проявів захворювання, а потім виконання тестів, які можуть допомогти підтвердити або спростувати факт наявності гелікобактерної інфекції.

Усі доступні тести для виявлення *H. pylori* поділяються на:

I. Інвазивні тести (базуються на виявленні ознак, які свідчать про присутність *H. pylori* в організмі і потребують взяття біоптатів під час ендоскопічного втручання).

II. Неінвазивні тести (базуються на виявленні ознак, які свідчать про присутність *H. pylori* в організмі і не потребують взяття біоптатів під час ендоскопічного втручання) [28,29].

До інвазивних методів відносять:

1. Бактеріологічний метод.
2. Гістологічний метод.
3. Швидкий уреазний тест,
4. Молекулярно–біологічний (ПЦР у біоптаті) метод.
5. Метод фазово–контрастної мікроскопії.

До не інвазивних методів відносять:

1. Молекулярно – біологічний (ПЦР у калі, слині) метод.
2. Уреазний дихальний метод.
3. Метод імуоферментний аналіз (ІФА) в калі.
4. Серологічний метод.
5. Визначення титру антитіл в крові до антигенів *H. pylori*.
6. Визначення наявності антигенів *H. pylori* в калі.

Слід зауважити, що потенційні можливості для використання **неінвазивних методів** дещо ширші.

До них відносять:

1. Скринінгове дослідження дорослих,
2. Обстеження дітей зі скаргами на періодичний абдомінальний біль.
3. Оцінка проведеної успішної ерадикації.
4. Вивчення та дослідження таких наукових показників, як оцінка поширеності гелікобактеріальної інфекції, врахування асоціації між наявністю *H. pylori* та порушення з боку травної системи).

Інвазивні методи, як правило, використовуються при проходженні пацієнтом комплексу первинної діагностики, тому що в даному випадку призначення

фіброгастродуоденоскопії є обов'язковим. Зауважимо, що молекулярні тестування на основі полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі може бути або інвазивним, або неінвазивним в залежності від використовуваного клінічного зразка.

Прямий тест - якщо метод визначає наявність бактерії *H. pylori*.

Не прямий тест - якщо метод визначає продуктів життєдіяльності бактерії *H. pylori*.

До прямих методів (визначають наявність бактерії *H. pylori*) відносять:

1. Бактеріологічний метод.
2. Гістологічний метод.
3. Метод ПЦР (біоптату та в калі).

До непрямих методів (визначають наявність продуктів життєдіяльності бактерії *H. pylori*) відносять:

1. Швидкий уреазний тест.
2. Уреазний дихальний тест.
3. Серологічний метод.

Золотим стандартом діагностики є ендоскопічна біопсія слизової оболонки шлунка для посіву або для цитологічного методу дослідження.

Якщо виконують посів:

1. Цю біопсію поміщають в ізотонічний фізіологічний розчин об'ємом 2–3 мл.
2. Його висівають на збагачене середовище (шоколадний агар або селективне середовище Skirrow).
3. Потім його інкубують протягом 5-7 днів при 37 °C.
4. У 75% випадків позитивні.
5. Якщо зробити фарбування за Гімзою можна виявити 90% випадків. А фарбування Warthin-Starry Silver має кращі результати, ніж фарбування за Грамом і Гімза.

Цитологічний метод дослідження.

Цитологічне дослідження препаратів на *Helicobacter pylori* виконується по методу Л.І. Аруїна.

Матеріалом для дослідження є мазки-відбитки біоптатів, отриманих при ендоскопії з ділянок слизової оболонки антрального відділу шлунку або дванадцятипалої кишки з найбільш вираженими морфологічними змінами (гіперемія, набряк). Мазки висушують і забарвлюють за Романовським-Гімзе або Папенгеймом. Мікроскопія забарвлених мазків-відбитків дозволяє виявити наявність *H. pylori* і орієнтовано оцінити кількість мікроорганізмів. Виділяють три ступені обсіменіння слизової оболонки шлунку:

1. Слабка (+) - до 20 мікробних тіл в полі зору.
2. Середня (++) - від 20 до 40 мікробних тіл в полі зору.
3. Висока (+++) - більше 40 мікробних тіл в полі зору.

Ендоскопія дозволяє візуально оцінити слизову оболонку шлунку або підозрювані ураження, а також надає зразки біопсії шлунку, які будуть надзвичайно корисними для інших інвазивних методи діагностики.

Правильна оцінка *H. pylori* позитивного гастриту вимагає принаймні шести біопсій з різних ділянок слизової оболонки шлунку, включаючи антральний відділ, тіло шлунку, а також мала і велика кривини. Точність ендоскопії інфекції *H. pylori* обмежена широким спектром макроскопічних аспектів, які можуть бути виявлені в різних стадіях гастриту, починаючи від активного запалення і атрофії до кишкової метаплазії. Крім вузликів і атрофії, інші макроскопічні аспекти слизової оболонки шлунку, пов'язані з інфекцією *H. pylori*, включають набряк слизової оболонки, дифузна еритема або гіпертрофія складок слизової.

На сьогодні з'явилися нові ендоскопічні методи, такі як **зв'язана кольорова візуалізація та синя лазерна візуалізація** розроблено для покращення діагностики. Крім того, були запропоновані інші інноваційні ендоскопічні методи для підвищення точності забору біопсії. Кілька нещодавніх досліджень підкреслили корисність візуалізації синім лазером для діагностики раку шлунку незалежно від стадії та діагностики навіть метаплазії шлунку[30].

Останнім часом ендоскопія дає можливість збільшити аномалії слизової оболонки шлунка за допомогою вузькосмугової візуалізації (NBI-технологія), ендоцитоскопії, і конфокальної лазерної ендомікроскопії [31].

Вузькосмугова візуалізація – методика, що дає змогу посилювати видимість текстури слизової оболонки і капілярної сітки поверхні шлунка. Вона є більш специфічним діагностичним інструментом на основі ендоскопії, який перевершує інші інвазивні методи діагностики завдяки своїй здатності забезпечувати швидку діагностику. (NBI) базується на фізичному явищі проникнення світлових хвиль, оскільки добре задокументовано, що довгі хвилі мають здатність проникати глибше в тканини, тоді як короткі хвилі залишаються поверхневими. На сьогодні визначені 5 моделей текстури слизової відповідно різних гістологічних стадій гастриту [32].

Конфокальна лазерна ендомікроскопія дозволила в перший раз виявити Н. рулорі на поверхні живих тканин під час проведення ендоскопій за допомогою мікроскопування.

Використання двох контрастних барвників (акрифлавіну і флуоресцеїну, введеного внутрішньовенно) дало змогу ендоскопістам, використовуючи ендомікроскоп Pentax (Токіо, Японія), побачити скупчення бактерій, а також одну бактеріальну клітину, що фарбуються акрифлавіном як на поверхні, так і в більш глибокому шарі шлункового епітелію [33].

Таким чином, короткохвильове світло збільшує візуалізацію контрастних ділянок на епітеліальному шарі шлунка за рахунок його відображення і кращого поширення. Крім того було проведене вибіркове дослідження, що довело, що незважаючи на низький рівень специфічності, (NBI) є корисним для виявлення найбільш імовірних областей зараження, вказуючи на оптимальні зони для біопсії.

Було також зазначено, що гістопатологічна тяжкість корелює з ендоскопічним видом, що забезпечується цією технікою.

Окрім усієї вищезгаданої ендоскопії з покращеним зображенням, з'явилася збільшувальна ендоскопія як новий метод, дозволяє передбачити наявність *H. pylori* на основі оцінки мікросудинної архітектури слизової оболонки [34].

Ендоскопія з (AI endoscopy) використанням штучного інтелекту може бути корисною для надання другої думки, уникаючи залежність від оператора в діагностичній ендоскопії. Ця методика, використовуючи ендоскопічне зображення, виявилась дуже корисною для виявлення як неопластичних, так і непухлинних уражень у шлунково-кишкового тракту [35].

Діагностична ефективність штучного інтелекту не залежить від типу цього методу або типу ендоскопічних зображень. Перевагою є хороша точність штучного інтелекту в діагностиці інфекції *H. pylori*.

Таким чином, алгоритм на основі штучного інтелекту є дуже корисною для забезпечення швидкої діагностики інфекції *H. pylori*, що має вирішальне значення для швидкої ерадикації цієї інфекції, запобігання подальшому руйнуванню слизової оболонки шлунка.

Переваги вузькосмугової візуалізації (Narrow band imaging).

1. Більш конкретний та потужний метод діагностики.
2. Глибина проникнення світлових хвиль: довгі хвилі мають здатність проникати глибше в тканину, тоді як короткі хвилі залишаються поверхневими.
3. Корисний для визначення найбільш імовірних інфікованих ділянок, вказуючи оптимальні ділянки для біопсії.
4. Висока кореляція методики з гістопатологічною тяжкістю.

Недоліки вузькосмугової візуалізації (Narrow band imaging).

1. Інвазивний метод діагностики

Гістологічний метод.

Гістологічний метод вважають золотим стандартом діагностики інфекції *H. Pylori*. Чутливість 85-90%, специфічність – 93- 100%.

Переваги гістологічного методу:

1. Широка доступність.
2. Зручність зберігання і транспортування препаратів.
3. Можливість оцінки в будь-який час будь-яким фахівцем, який проводить ретроспективний аналіз.
4. Можливість визначення ступеня обсіменіння *H. pylori*.
5. Можливість оцінити стан слизової оболонки шлунка.

Поставити діагноз гастриту і класифікувати виявлені зміни за Сіднейською системою, можна тільки морфологічно.

Л. И. Аруін запропонував оцінювати щільність колонізації *H. pylori* слизової оболонки стінки шлунку (ступінь обсіменіння СОШ) у балах:

1. 1б. – до 20 мікробних тіл у полі зору;
2. 2б. – 20-50;
3. 3б. – понад 50 у полі зору.

До недоліків цього методу належать тривале (від 5 до 7 діб) очікування результатів, неможливість достовірно судити про наявність кокових форм *H. pylori* у гістологічних зрізах, так як поперечно зрізані паличкоподібні мікроорганізми, як і сферичні, мають округлу форму.

Хибнопозитивні результати можуть бути отримані, коли під впливом рН середовища відбувається морфологічне диференціювання грамнегативних бактерій. Також цей метод дає хибнонегативні результати (4%-7%) при попередній антибактеріальній або антисекреторній терапії, яка сприяє переходу бактерій в кокову форму, або зміні розселення *H. pylori*, а також внаслідок технологічних особливостей процесу виготовлення препаратів, які пов'язані з відмивкою слизового шару в процесі фіксації та зневоднення біопсійного шматочка. Тому прийом антисекреторних препаратів необхідно призупинити за 2 тижні до обстеження.

Слід зауважити, що суттєво покращує збереження шару слизу додавання в фіксатор 1% танінової кислоти.

Метод культивування *H. pylori*.

Культивування займає кілька тижнів і забезпечує широкий спектр інформації про морфологічні, біологічні та біохімічні властивості *H. pylori*. Додатково ідентифікація чистої культури *H. pylori* в результаті культивування дозволяє визначити антибіотикорезистентність, так і її ретельний моніторинг. Це метод має специфічність 100%, але чутливість представляє широкий діапазон від 50% до 90% .

Хибнонегативні результати можливі через фактори, пов'язаних з організмом хазяїна та навколишнього середовища. Серед факторів, пов'язаних з господарем, згадаємо вживання алкоголю; низька бактеріальна щільність; крововилив з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту; лікування інгібіторами протонної помпи (ІПП), антагоністами H₂-рецепторів або антибіотиками. Фактори навколишнього середовища це такі як затримка транспортування біопсійних зразків, низька якість зразків, порушення умов герметичності при транспортуванні, недосвідченості мікробіолога.

Висока точність цього методу вимагає суворих умов транспортування для збереження бактерії в життєздатному стані, мікроаерофільних умов з вмістом кисню менше 5%, високою вартістю спеціального лабораторного обладнання та реактивів, конкретні поживні середовища та досвідчений персонал.

Незважаючи на безліч факторів, які обмежують його широке використання в клінічній практиці, культури *H. pylori* залишаються надзвичайно цінними і, згідно з Маастрихтським V консенсусним звітом, повинні використовуватися в географічних регіонах з первинною резистентністю до кларитроміцину вище, ніж 20%.

Спираючись на докази, ті самі експерти припустили, що цей метод слід застосовувати у випадках, коли друга лінія ерадикаційної терапії не вдалася, щоб належним чином вибирати наступні антибіотики з урахуванням особливостей чутливості *H. pylori*.

Переваги методу культивування.

1. Надає широкий спектр інформації про морфологічні, біологічні та біохімічні властивості *H. pylori*.
2. Визначення антибіотикорезистентності та її ретельний моніторинг.
3. Специфічність 100% •

Недоліки методу культивування.

1. Чутливість має широкий діапазон від 50% до 90%.
2. Хибнонегативні результати пов'язані із господарем та навколишнім середовищем.

Швидкий уреазний тест.

Грунтується на визначенні уреазної активності досліджуваного зразка. Бактерія виробляє фермент уреазу, який діє на сечовину. Це робиться на аналізаторі “URE - HPtest” фірми Erba Lachema; (Словачія).

Тест на уреазу розміщений в лунках 96-ти лункового мікротитрувального планшету (12 вертикальних однорядних стрипів по 8 лунок. У лунку стрипа вносять 0,2 мл стерильного фізіологічного розчину після чого тканина слизової оболонки шлунка кладеться у лунку стрипа. Фіксацію результатів здійснюється через 5-10 хвилин, 30-60 хвилин, і 3-4 години.

Інтерпретація реакції:

1. Позитивна реакція – забарвлення червоне або оранжеве.
2. Негативна реакція – забарвлення жовте.

Швидкий уреазний тест – це інвазивний, недорогий, швидкий і відносно високоспецифічний тест, який може виявити наявність *H. pylori* максимум через 12-24 години після ендоскопії на основі біопсії шлунка. Враховуючи те, що він заснований на виявленні уреазу, схильний як до хибнонегативних, так і до хибнопозитивних результатів. Відомо, що певні умови підвищують ризик хибнонегативних результатів, наприклад, низька бактеріальна колонізація, тобто менше 10^4 бактеріальних клітин; недавнє застосування антибіотиків, вісмуту, агоністів H_2 -рецепторів та інгібіторів протонної помпи; так само, як оцінка зразків біопсії шлунка, взятих із

ділянок метаплазії, атрофії або нещодавніх кровотеч гастроуденальних виразок [36,].

Окрім цього хибнопозитивні реакції зазвичай є результатом інших бактерій, що виробляють уреазу, які присутні в шлунку, таких як *Streptococcus salivarius*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii* або *Staphylococcus capitis*.

Слід зауважити, що тестування подвійного зразка (анtrum + тіло шлунку) є способом підвищення чутливості шлункового уреазного тесту. Незважаючи на це, залишається відносно специфічним, досягаючи 95-100%, і помірно чутливим, показник 85-95%.

До переваг усіх уреазних тестів необхідно віднести простоту виконання та швидкість.

До недоліків – не пряму сутність методу, тобто виявлення не самого *H.pylori*, а лише його уреазної активності. Тест дає хибнонегативні результати при невисокому ступеню обсіменіння тканин (< 1000 клітин у біопсійному шматочку), коли сумарна уреазна активність буде невисокою, а також при уреазонегативних штаммах *H.pylori*. З іншого боку, хибнопозитивні результати пов'язані з присутністю уреазопродуцентних мікроорганізмів (протей, псевдомонади, стрептококи та інші), особливо при тривалій 24-годинній експозиції в термостаті. В зв'язку з цим, більшу специфічність мають лише «холодні тести», тобто які проводяться при кімнатній температурі, що дозволяє отримати позитивну відповідь лише на уреазу, накопичену в тканині, специфічну для *H. pylori*, а не яку виробляють бактерії в процесі культивування.

Бактеріологічний метод.

Його специфічність є максимальною (100%). Дозволяє провести культуральний аналіз і встановити чутливість штаму до антибіотиків. Дослідження проводиться, коли починають антибіотикотерапію «першої лінії». Методика особливо актуальна в областях, де у населення низька сприйнятливості до такого поширеного препарату, як кларитроміцин. Вона

також проводиться, якщо передбачається стандартна ерадикаційна терапія. Даний метод актуальний і в тому випадку, якщо терапія «другої лінії» виявляється неефективною.

Уреазний дихальний тест.

Дана методика, переважно, використовується для контролю ірадикації *H. pylori*. Він є по суті біохімічним тестом *in vivo*, так як заснований на реєстрації у повітрі, що видихається, продуктів гідролізу сечовини уреазою *H. pylori* – ізоотопів вуглецю ^{14}C - або ^{13}C , що є складовою вуглекислого газу, або аміаку. Саме тому їх розділили на дві підгрупи: вуглецеві та аміачні.

Вуглецеві визначають ізоотопи вуглецю ^{14}C - або ^{13}C , що вивільняються після приймання порції сечовини, міченої цими ізоотопами, яка розщеплюється в шлунку хворого під дією уреазу *H. pylori*. Вуглекислий газ з кровотоком потрапляє в легені і виводиться з повітрям, що видихається. Пацієнт видихає в спеціальну пробірку-контейнер і пробу повітря направляють на аналіз. Мічені ізоотопи ^{14}C - або ^{13}C - двоокису вуглецю, який потім може бути виявлений в повітрі, що видихається, за допомогою вимірювання радіоактивності (у випадку мічення радіоактивним ізоотопом вуглецю C-14) через 20-120 хвилин або мас – спектрометрії (у випадку мічення стабільним ізоотопом вуглецю ^{13}C) через 20-120 хвилин.

Аміачні дихальні тести засновані на оцінці приросту концентрації аміаку в повітрі ротової порожнини після приймання пацієнтом сечовини. У порівнянні з гістологією та біопсійними тестами, дихальний уреазний тест відзначається високою чутливістю 94,9%, і 100% специфічністю і, отже, високою позитивною 100%), прогностичною цінністю.

Дихальні уреазні тести зручні для епідемічних досліджень (один мас-спектрометр за 10 годин роботи аналізує 100 проб дихання), дозволяють контролювати наслідки лікування, але обмежені в розповсюдженні через необхідність використання дорогого обладнання і ізоотопних препаратів [37, 38].

Серед інших недоліків: виявлення тільки активних форм *H. pylori*; ДУТ з радіоактивним ^{14}C не можна застосовувати у дітей, а ДУТ з ^{13}C , як показав

метааналіз Leal et al., не має достатньої точності у цій віковій категорії. У випадку колонізації ротової порожнини та глотки уреазопродуцентами стрептокок і стафілокок, можна отримати хибнопозитивні результати. Хибнонегативні відповіді тесту можуть бути отримані, якщо пацієнт приймає антибіотики, солі вісмуту, блокатори протонної помпи, а також у хворих після операції резекції шлунка.

Тест передбачає кількісне визначення видихуваного ^{14}C - або ^{13}C до та після проковтування сечовини. Отже, чотири зразки слід відбирати у пацієнта після травної перерви що найменше 6 годин: два до прийому сечовини і два після прийому сечовини. Після збору перших двох зразків у пробірки пацієнт отримає «дослідну масу», а потім розчин, що містить ^{13}C -мічену сечовину, змішану з водою. Наступні два зразки будуть зібрані через 30 хвилин після прийому радіоактивної сечовини. Тест вважається позитивним, якщо в другій парі виявлено вуглекислий газ у якому є ^{13}C . Чутливість цього тесту становить >95%, а специфічність також >95%.

Він є придатним тестом для діагностики інфекції *H. pylori* як у дорослих, так і у дітей віком від 3 до 11 років, за умови, що дітям слід призначати «тестовий стіл», що містить 100 мл апельсинового соку. Цитрусовий сік зазвичай рекомендується для збільшення часу контакту зі слизовою оболонкою шлунка шляхом затримки спорожнення шлунка. Крім того, цей тест також можна використовувати для моніторингу ліквідації інфекції щонайменше 4 тижні після завершення ерадикаційного лікування. Ще одна велика перевага дихального уреазного тесту над серологічним методом або тестом на антиген калу є те, що його можна використовувати у пацієнтів з анамнезом щодо перенесеної гастректомії або тих, хто нещодавно отримував антибіотики чи інгібітори протонної помпи. Тим не менш, Європейське товариство гастроентерологів рекомендує чекати щонайменше 2 тижні після прийому інгібіторів протонної помпи та 4 тижнів після застосування антибіотиків перед виконанням цього тесту на практиці.

Специфічність і чутливість можуть досягати навіть 100% .

Хибнопозитивні результати зустрічаються рідко, але вони можуть виникати у пацієнтів з недавнім проведенням ендоскопії з біопсією, пов'язаної з гастректомією або значною підлужнення рН шлунка, але їх також можна отримати, коли сечовина гідролізує інші бактерії, що містять уреазу, в ротовій порожнині або шлунку.

Серологічний метод.

Дана методика, переважно, використовується для контролю скринінгу в популяції *H. pylori*. Вона основана на визначенні у крові хворого антитіл до *H. pylori*, що відносяться до імуноглобулінів таких як IgA, IgM, IgG [39]. В даний час розроблено велику кількість методів серологічної діагностики *H. pylori*:

1. Реакція зв'язування комплементу.
2. Реакція гемаглютинації.
3. Імунофлюоресценція.
4. Імуноферментний аналіз (ІФА)

Чутливість методу коливається від 87 до 98%, специфічність - від 75 до 100%.

В останні роки були отримані діагностичні тест-системи на базі ІФА, які мають високу чутливість і дозволяють кількісно визначати антитіла різних класів до *H. pylori*, а також до CagA- білку *H. pylori*, гастрину і пепсиногену крові.

Серологічний метод є найбільш простим, найдешевшим і найбільш доступним для визначення інфікованості *H. pylori*. Він є єдиним тестом, на який не впливають місцеві зміни слизової шлунку, що може призвести до хибно негативних результатів.

Слід зауважити, що найчастіше використовуються анти-IgG *H. pylori*. Його рівень підвищується через два місяці після зараження і залишається на такому рівні протягом року після лікування. Рівень анти-IgM підвищується приблизно через 3-4 тижні після інфікування але через 2-3 місяці після лікування зникає. Рівні антитіл IgM та IgA знижуються після повного лікування приблизно через 4 тижні. При цьому лікування не впливає на рівень IgG.

Таким чином системна імунна відповідь запускається, коли *H. pylori* колонізує слизову оболонку шлунка, що призводить до появи циркулюючих анти-*H. pylori* антитіла через 3-4 тижні від інфекції. Таким чином, у крові інфікованої людини можуть бути виявлені всі три типи антитіл — IgA, IgM та IgG, але тільки підтверджений тест на IgG є встановленим фактом, що у даному випадку *H. pylori* є хронічною інфекцією. Тим не менш, проведені дослідження підтверджують, що як IgG, так і IgA мають високу точність у виявленні цієї інфекції [40].

Серологічні тести є неінвазивними широкодоступні, мають невисоку вартість і не вимагають спеціального обладнання та корисні як скринінгові тести.

Для виявлення цих антитіл доступні такі три методи:

1. Імун оферментний аналіз.
2. Вестерн-блот тест.
3. Латекс-аглютинація тест.

Одним з методів серологічної діагностики *H.pylori* інфекції, що володіє високою специфічністю, є Westernblot - зустрічна преципітація в гелі антитіл сироватки крові хворого з різними білками *H.pylori*, міченими зондами, підданими розділенню по молекулярній масі за допомогою електрофорезу і нанесеними на нітроцелюлозу.

За допомогою даного методу штами *H. pylori* в даний час поділяють на 4 серотипи залежно від продукції мікроорганізмами цитотоксину VacA і цитотоксинасоційованого білка CagA:

1. тип I (CagA +, VacA +),
2. тип Ia (CagA +, VacA-),
3. тип Ib (CagA-, VacA +) ,
4. Тип II (CagA-, VacA-).

У практиці найчастіше використовується імуноферментний аналіз (ІФА).

Окрім вказаного потрібно зауважити, що їх показники не порушуються нещодавнім введенням сполук вісмуту, інгібіторів протонної помпи, антибіотиків або нещодавно перенесеною шлунково-кишковою кровотечею.

Однак позитивний серологічний тест не обов'язково підтверджує гостру інфекцію *H.pylori*.

Літературні джерела свідчать, що антитіла до антигенів можуть виникати внаслідок перенесеної попередньо інфекції або це результат наявності неспецифічних перехресних антитіл. Саме тому ці тести є корисні для первинної діагностики або для підтвердження іншого діагностичного тесту, але вони не повинні використовуватись для моніторингу ерадикації інфекції *H.pylori*, бо доведено, що кількісні рівні антитіл не демонструють значного зниження протягом тривалого періоду часу навіть після викорінення інфекції. [41, 42].

Ще один фактор, який може вплинути на надійність серологічного тесту зумовлений низькою поширеністю *H.pylori*, що може призвести до хибно позитивних результатів, саме тому тут використовують ендоскопічну біопсію слизової оболонки шлунка для посіву, гістологічні тести, або калові антигени. Вище перераховані слід застосовувати в популяції з поширеністю <40%.

Сьогодні вчені вказують на таке занепокоєння, яке потрібно враховувати при лікуванні цих хворих, – це зростання тенденції імміграції населення в усьому світі. Виходячи з відмінностей в антигенності *H.pylori* серед людей на різних континентах або навіть у країнах, через різницю в поширеності, стандартні тести повинні бути розроблені таким чином, щоб усунути цей ризик. На основі всіх вищенаведених фактів дослідження виявили широкий діапазон відхилень щодо специфічності та чутливості серологічних тестів, між 76% і 80% для чутливості і від 79% до 90% для специфічності.

Переваги серологічних тестів.

1. Неінвазивні, широко доступні, недорогі та не вимагають спеціального обладнання для скринінгового тесту.

2. Три методи: імуноферментний аналіз, вестерн-блоттинг і реакція латекс-аглютинації, причому найчастіше використовують ІФА.
3. Не впливає на результат прийом сполук вісмуту, інгібіторів протонної помпи, антибіотиків, перенесених недавніх шлунково-кишкових кровотеч або наявності атрофічного гастриту
4. Метод корисний для первинної діагностики або для підтвердження іншого діагностичного тесту

Недоліки серологічних тестів.

1. Не можна використовувати для оцінки ефективності лікування або діагностики реінфекції, так як достовірне зниження титрів специфічних антитіл у крові після успішної ерадикації бактерій настає не раніше 6-9 місяців.
2. Неможливість визначення інфікування *H. pylori* в ранніх строках через інертність імунної системи (тест негативний приблизно до 18-60-го дня після зараження, поки ще невиникла гуморальна відповідь).
3. Ймовірність гіпердіагностики внаслідок перехресних реакцій з антигенами кампілобактерій інших видів.
4. Можливість хибнонегативних результатів через неадекватну відповідь імунної системи внаслідок її різкого пригнічення.
5. Виявлення *H. pylori* інфекції в інших діагностичних зразках.

Для виявлення антитіл до *H. pylori* слина використовується з обмеженим успіхом, так як точність таких методів не така висока, як серологічних. Тим не менш, слина або зубний наліт може виявитися корисним, коли молекулярні методи стануть більш дешевими і ширше розповсюдженими, так як їх легше збирати, чим кров або кал.

Виявлення *H. pylori* в зубному нальоті є складною задачею та привести до хибнопозитивних результатів, оскільки інші члени *Epsilonproteobacteriaceae* можуть бути присутніми. У дослідженні за допомогою ПЛР та Southern-блотингу виявили позитивну кореляцію між наявністю *H. pylori* в шлункових біопсіях і ротовій порожнині, що свідчить про існування орального резервуару інфекції *H. pylori* [43].

Тест на антиген калу.

Дана методика використовується для контролю ерадикації *H. pylori*.

1. Ідентифікує антиген *H. pylori* в калі, і для цього потрібен невеликий зразок калу, який можна зібрати вдома або його відправити в лабораторію, де він може зберігатися протягом тривалого часу при -20°C
2. Якщо зразок зберігається в неналежних умовах при кімнатній температурі протягом 72 год чутливість тесту знижується до 69%. А зберігання зразка в належних умовах тоді тест має чутливість 95,5% та специфічність 97,6%.
3. Завдяки хорошій чутливості та специфічності підходить як для первинної діагностики, так і для діагностики моніторингу ліквідації гелікобактерної інфекції.
4. Крім того, є недорогим, простим у використанні та швидким тестом, але його не рекомендують пацієнтам із гострою діареєю або рідким стільцем.

Сучасні моноклональні тести для визначення ДНК *H. pylori* у калі (Stool antigen tests - SAT) можуть широко використовуватись як для первинної діагностики, так і для контролю ерадикації *H. pylori* інфекції. Їх точність у порівнянні з ДУТ знаходиться на рівні 93,6-98,0%. SAT є корисним і надійним діагностичним методом навіть під час прийому інгібіторів протонної помпи (ІПП). Також встановлено, що SAT методом ELISA з використанням моноклональних антитіл є ефективним неінвазивним тестом для діагностики *H. pylori* інфекції у дітей [44].

Наразі доступні два типи тесту для діагностики *H. pylori* з використанням моноклональних або поліклональних антитіл:

- 1. Імунохроматографічний аналіз.**
- 2. Методи на основі імуноферментного аналізу.**

Проте тести, які використовують моноклональні антитіла, мають вищу точність порівняно з поліклональними антитілами та ефективні для виявлення інфекції *H. pylori* у дітей.

Подібно до інших тестів, згаданих вище, тест на антиген калу також вимагає періоду очікування в чотири тижні після прийому антибіотиків і

вісмуту та два тижні після останнього використання інгібіторів протонної помпи (ІПП).

Повідомлялося про хибнонегативні результати в кількох ситуаціях, таких як при наявності закрепу, постійних шлунково-кишкових кровотечах, наявності низького бактеріального навантаження або рівномірного розподілу антигену в зразку калу

Переваги методу на визначення антигену калу.

Моноклональні антитіла мають вищу точність порівняно з поліклональними і ефективні для виявлення інфекції *H. pylori* у дітей.

Недоліки методу на визначення антигену калу.

Потрібен чотиритижневий період після антибіотиків і вісмуту та два тижні після останнього використання інгібіторів протонної помпи (ІПП).

Молекулярні тести.

Це є найточніші сучасні методи діагностики *H. pylori* для визначення молекулярно-генетичних особливостей мікроорганізму, оцінки його вірулентності, прогнозування перебігу захворювання. Перераховані характеристики визначає полімеразна ланцюгова реакція, яка є єством цих методик [45].

Молекулярні тести можуть бути інвазивними або неінвазивними.

Ці методи є генетичними методами, які використовують для виявлення ДНК *H. pylori* в біопсії шлунка, фекаліях, слині або зубних зразках і мають високу специфічність і чутливість до 95%, але, на жаль, вони дорогі і вимагають високообладнаних лабораторій та досвідчений персонал. Основна перевага цих тестів полягає в тому, що вони корисні для виявлення вірулентності факторів *H. Pylori* [46].

Оцінка зразків біопсії шлунка за допомогою молекулярного тесту є трудомістким методом бо вимагає кількох зразків для культивування *H. pylori* та секвенування його ДНК. Таким чином, кілька колоній *H. pylori* повинні бути відібрані для екстракції ДНК, щоб отримати найбільш точну ідентифікацію

резистентних субпопуляцій. Зрештою, тест призведе до виявлення множинних чутливих і резистентних штамів *H. pylori*.

На основі біопсії шлунка було доведено, що кількісна полімерно ланцюгова реакція має вищу точність, ніж звичайна гістологія, посів або тільки уреазний тест для діагностики інфекції *H. pylori* завдяки його здатності виявляти низьке бактеріальне навантаження. Навпаки, секвенування ДНК зі зразків калу, результат менш ніж за 4 години; чутливий; точний і має нижчу вартість. в крім того, потрібен менший зразок з меншою кількістю бактерій, і він не вимагає особливого обладнання або спеціальні засоби для транспортування [47].

Тим не менш, недолік ДНК полімерно ланцюгової реакції калу пов'язаний зі збільшенням частки хибнопозитивних результатів, особливо у нещодавно пролікованих пацієнтів внаслідок персистенції в калі кокових форм *H. pylori*, які починають зменшуватися і повністю зникають лише через 8-12 тижнів після успішної ерадикаційної терапії.

Переваги молекулярного тесту.

1. Інвазивний молекулярний тест виявляє ДНК *H. pylori* в тканинах, взятої при біопсії шлунка або іншого органу. Висока специфічність і чутливість до 95%.
2. Інвазивний молекулярний тест дуже надійний та корисний для виявлення факторів вірулентності *H. pylori*.
3. Кількісна полімерно ланцюгова реакція на основі біопсії шлунка це значно вища точність, ніж звичайна гістологія, посів або швидкий уреазний тест та здатність виявлення низького бактеріального навантаження.
4. Секвенування наступного покоління визначає мутацію в гени, пов'язані зі стійкістю до антибіотиків. Саме цими тестами мультирезистентні штами можуть бути виявлені в культурально-негативних біоптатах шляхом оцінки мутації в 23S гені рРНК, 16S рРНК.
5. Неінвазивний молекулярний тест може виявити ДНК *H. pylori* у калі, слині або зубних зразках з досить високою специфічністю і чутливістю до 95%
6. Секвенування ДНК зі зразків калу є швидким, забезпечуючи результати менш ніж за 4 години, чутливим і точним та має менші витрати.

7. Проведення полімерно ланцюгової реакції калу у пацієнтів з *H. pylori* інфекцією проводиться з орієнтацією на ерадикаційну терапію. Вона також вивчає керовану резистентність і моніторинг а також появу резистентності до кларитроміцину після режиму ерадикації.

Недоліки молекулярного тесту.

1. Дорогий та вимагає добре обладнаних лабораторій і досвідченого персоналу.
2. Трудомісткий метод, який вимагає кількох зразків для культивування *H. pylori* та секвенування його ДНК.
3. Хибнопозитивні результати, які зустрічаються у нещодавно пролікованих пацієнтів через персистенцію в калі кокови форм *H. pylori*, які починають зменшуватися і повністю зникають лише через 8-12 тижнів після успішної ерадикаційної терапії.

Метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

В основі методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) лежить виявлення специфічного фрагменту ДНК мікроорганізму шляхом накопичення (ампліфікації) копій даного фрагмента (ДНК-мішені) у процесі синтезу нових ланцюгів ДНК [48,49].

Метод дозволяє оцінити властивості *H. pylori* по виявленню генів *CagA*, *VacA*, *IceA*, *BabA*, виявити мікроорганізм у будь-якій формі, в тому числі коковій, а також виявляти різні по токсигенності та антигенній структурі штами. Також цей метод дає змогу покращити виявлення *H. pylori* у хворих під час кровотечі.

Переваги методу полімерно ланцюгової реакції (ПЛР) у швидкості, високій чутливості, специфічності, можливості дослідження великої кількості клінічного матеріалу (біопсії слизової шлунка, шлунковий сік, змиви з порожнини рота, зубний наліт з субгінгівальних кишень, копрофільтрат). Цей метод дає можливість типувати і диференціювати штами бактерій, що дозволяє здійснювати їх епідеміологічне вивчення, відрізняти випадки реінфекції від рецидиву, визначати стійкість до антибіотиків.

Генетично-молекулярні тести.

Найбільш поширеною ДНК-мішенню *H. Pylori* є 16S рДНК і *ureC*, мутація N87I в *gylA*, *sagA* та його мотиви фосфорилування EPIYA, ген *ureC*, мутації A2142C, A2142G і A2143G, 16S рДНК, 23S рибосомальна РНК і *H. Pylori*, а також мутації стійкості до CLA. Поточні рекомендації рекомендують проводити тестування на чутливість до кларитроміцину фенотипічними та молекулярними методами для лікування інфекцій *H. pylori*. Надмірне використання кларитроміцину для лікування гострих інфекцій верхніх дихальних шляхів призвело до встановлення стійкості до цього антибіотика. Виявлено точкові мутації в гені рибосомальної РНК *H. pylori* 23S рРНК (рРНК), такі як A2143G, A2142G і A2142C, які знижують зв'язування макролідів із субодиницею рибосомальної рРНК 23S, що вважається основною причиною стійкості бактерій. кларитроміцину та неефективність ерадикації інфекції . Простота тестування та відносно низька вартість, час 5 хвилин для виділення ДНК та 10 хвилин для ампліфікації, орієнтовний час для отримання та підтвердження результатів становить приблизно 3 години 45 хвилин. Окрім того дуже хороша прихильність пацієнтів до неінвазивних тестів рекомендує проводити ці дослідження у всіх випадках, коли немає необхідності в дослідженні гістології слизової оболонки шлунка [50].

MALDI-TOF MS – біомаркер “відбитків пальців” *H pylori*.

Сучасні технологічні досягнення в діагностиці MALDI-TOF MS (matrix-assisted laser desorption/ionization–time-of-flight–mass spectrometry) це новий, точний і недорогий підхід, який використовує молекулярні особливості конкретних біомаркерів (“відбитків пальців”) *H.pylori*. Основними перевагами цієї методики є швидка процедура та менша вартість порівняно з іншими звичайними тестами, високий ступінь точності та чутливості, можливість ідентифікації нових видів *H. pylori*, можливість диференціації видів *Helicobacter* та для діагностики антимікробної резистентності. Окрім того, для аналізу потрібна невелика кількість мікробної біомаси від 10^4 до 10^6 КУО/мл (загальна кількість мікроорганізмів або мікробне число у 1 мл). Визначаючи точне співвідношення маси/заряду пептидів і білків, цей підхід

створює первинний спектральний профіль усіх доступних видів, що призводить до створення бази даних складних “відбитків пальців” конкретних молекул біомаркерів.

База даних (Bruker Daltonics, Бремен, Німеччина) з видами *H. pylori*, ідентифікованими за допомогою цієї процедури, включає 24 види, більшість з яких належать до кишково-печінкового типу, і лише деякі з них мають тип шлункового тропізму. Алгоритми, перевірені для класифікації, це генетичний алгоритм, геометричний алгоритм, інформаційний алгоритм і алгоритм статистичного аналізу. Можливо, що ізоляти одного виду *Helicobacter* відрізняються [51].

Оптоелектричні нано-біосенсори для виявлення *H. pylori*.

Фундаментальні оптичні властивості, такі як флуоресценція, хемілюмінесценція, колориметрія, поверхнево-підсилене комбінаційне розсіювання (SERS) і поверхневий плазмонний резонанс (SPR), є оптичними інструментами, які використовуються для виявлення та посилення вихідного сигналу, метод є неруйнівним і високочутливим. Чудові флуоресцентні властивості функціоналізованих наноматеріалів (наночастинок золота, квантових точок і графену) широко використовувалися завдяки їхнім властивостям.

Shanehsaz та ін. розробили флуоресцентний нанобіосенсор з використанням квантових точок CdTe (фрагмент провідника або напівпровідника які є носієм заряду електрону чітко визначеного розміру) та двох мічених олігонуклеотидів, QD-(NH₂) як донора та Tamra-олігонуклеотиду як акцептора, а також подальшої ампліфікації гена уреазы 210 bp бактерії *H. pylori*. Комбінація ПЛР та Феномен FRET забезпечив високу специфічність для виявлення *H. pylori*, а також був ефективним і швидким. Подібним чином КТ з ядра CdSe/ZnS використовувалися для розробки тест-смужок на антитіла до ферменту сечовини. У цьому випадку був інтегрований модуль Wi-Fi, що дозволяє виявити *H. pylori* з 97% специфічністю та 95% чутливістю. Більш складну конструкцію було розроблено з використанням квантових точок CuInS₂, кон'югованих на ДНК та адсорбованих на оксиді графену (для отримання чистого спектрального кольору — це порівняно недорогий спосіб забезпечити близьку до природної передачу кольору для рідкокристалічних матриць), демонструючи потужне флуоресцентне випромінювання.

Таким чином рання діагностика інфекції *H. pylori* має вирішальне значення для запобігання супутніх ускладнень, особливо початку процесів канцерогенезу. Без правильного діагнозу неможлива належна ерадикація, тому вибір діагностичного інструменту повинен бути спрямований на основі показників які отримали в процесі всебічного обстеження пацієнта.

Інвазивні діагностичні інструменти, такі як ендоскопія, гістологія, посів або полімеразно ланцюгова реакція на основі біопсії, безумовно, більш точні, ніж неінвазивні, але вони повинні залишатися останнім вибором лише для невеликої групи пацієнтів, оскільки сучасна медична ера все більше і більше зосереджується на неінвазивних діагностичних підходах, пов'язаних з меншими дискомфортом для пацієнтів. Тим не менш, неінвазивні діагностичні методи слід обирати на основі їх точності та пов'язаних з ними витрат.

Серед неінвазивних тестів, мабуть, найкращим вибором для діагностики інфекції *H. pylori* у є уреазний тест і кал на антиген. Крім того, молекулярні неінвазивні методи можуть посилити діагностику в окремих випадках. Окрім вище сказаного слід пам'ятати що, під час проведення багатьох порівняльних досліджень в практичній площині було виявлено, розбіжність результатів від різних методів визначення інфекції *H. pylori*. Існує думка, щоб уникнути отримання хибно позитивних чи хибно негативних результатів, для більш точнішої діагностики *H. pylori* потрібно використовувати, як мінімум, два методи і результат вважати позитивним чи негативним при збіганні обох методів дослідження.

18. Лікування хворих інфікованих *Helicobacter pylori* інфекції.

На сьогодні інфекція *Helicobacter pylori* офіційно визнана інфекційною хворобою, яка зараз включена до Міжнародної класифікації хвороб 11-го перегляду. Це призводить до рекомендації, що всі інфіковані пацієнти повинні отримувати лікування. У контексті широкого клінічного спектру, пов'язаного з гастритом, спричиненим *Helicobacter pylori*, зберігаються специфічні проблеми, які потребують регулярних оновлень для оптимізації лікування.

Основним методом лікування *H. pylori* асоційованих захворювань є ерадикаційна терапія, яка за умови успішності дозволить запобігти прогресуванню передракових змін слизової оболонки шлунка. Саме ерадикація *H. pylori* усуває запалення, знижує ступінь атрофії, але не кишкової метаплазії, як в антральному відділі, так і в тілі шлунка. Її ключовою метою є лікування виразкової хвороби та зниження ризику розвитку раку шлунка. У той час як частота раку шлунка зростає — в основному в країнах, що розвиваються, за рахунок збільшення продовження життя населення — ерадикація *H. pylori* потенційно знижує ризик її розвитку. Бо згідно із положеннями Маастрихта VI/Флорентійського консенсусу ерадикація показана всім інфікованим пацієнтам, оскільки *H. pylori* асоційований гастрит є інфекційним захворюванням, що спричинює канцерогенез. Ерадикаційна терапія є канцеропревенцією в будь-якому віці в дорослих, але її ефективність зменшується з віком. Отже, проведення своєчасної ефективної антигелікобактерної терапії дає змогу запобігти негативним наслідкам у *H. pylori* інфікованих пацієнтів. Поріг ерадикації *H. pylori* у більшості країн і зокрема в Україні не досягає 85% [52].

Етап виникнення інфекційних захворювань, на якому виявляється ризик раку шлунка після ерадикації *H. pylori*, точно не встановлений. Дослідники припускають, що може існувати «критична точка», перед якою ерадикаційна терапія буде успішною щодо попередження подальшого розвитку раку. Такою критичною точкою можуть слугувати попередні пошкодження слизової

оболонки шлунка. При появі таких пошкоджень ерадикація *H. pylori* вже може бути неефективною у запобіганні розвитку раку.

Покази до лікування

- виразка шлунка та ДПК на даний момент або в анамнезі, з/без супутніх ускладнень;
- резекція шлунка, асоційована з раком;
- лімфома лімфоїдної тканини, асоційована із слизовою оболонкою шлунка (MALT-лімфома);
- атрофічний гастрит;
- диспепсія;
- пацієнти високого ризику розвитку раку шлунка (сімейний анамнез);
- побажання пацієнта.

Ефективність ерадикації *H. pylori* підтверджується численними міжнародними консенсусними документами, які вказують, що ерадикаційна терапія в цілому безпечно і добре переноситься пацієнтами. Загальні рекомендації при менеджменті пацієнтів включають дотримання правил особистої гігієни, ретельне миття рук, збалансований харчовий раціон, вживання достатньої кількості води з безпечних та чистих джерел [53].

Педіатричні пацієнти із супутніми аномальними симптомами, які потребують розширеної діагностики *H. pylori*, повинні бути направлені на консультацію до відповідного фахівця. Також клініцист повинен поінформувати пацієнта, що ерадикація *H. pylori* не асоційована із розвитком гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ).

При виборі лікування потрібно враховувати наступні фактори:

- високу частоту *H. pylori*-інфекції;
- високу частоту розвитку раку шлунка;
- антибіотикорезистентність;
- вартість та доступність діагностики та лікування;
- етнічність;
- переносимість лікарських засобів та алергію на них;

- попереднє лікування та результат;
- ефективність локальної терапії;
- відповідь на лікування;
- рекомендовані дози та тривалість терапії.

Клініцист повинен узгодити з пацієнтом схему лікування, включно з 3–4 препаратами, які приймаються в комбінації, протягом доби та курс лікування, включно з оцінкою ризику розвитку побічних ефектів, наприклад слабкості, нудоти або діареї [54].

Зауваження. Пацієнт обов'язково повинен знати, що успішна ерадикація залежить від повного узгодження з методом лікування. Необхідно проводити певний час, пояснюючи пацієнту варіанти ускладнень та методи їх лікування, що може покращити прихильність пацієнта до лікування та його кінцевий результат.

На сьогодні основна схема першої лінії ерадикаційної терапії, визнана у всьому світі, представлена трикомпонентним (інгібітор протонної помпи (ІПП) + два антибіотики — кларитроміцин + амоксицилін або метронідазол + кларитроміцин) та чотирикомпонентним лікуванням (вісмуту трикалій дицитрат + ІПП + амоксицилін + кларитроміцин, або метронідазол + тетрациклін), тривалістю 7–14 днів.

Однак дані літератури свідчать, що за останні роки частково знизився рівень ерадикації (до 70-80%), що пов'язано з розвитком антибіотикорезистентності до кларитроміцину і недостатньою прихильністю до лікування хворих, а саме: недотриманням режиму, дози і тривалості прийому лікарських засобів.

Серед ключових причин розвитку антибіотикорезистентності найбільше значення мають безконтрольне застосування антибіотиків і неадекватно проведена ерадикаційна терапія (застосування низьких доз антибіотиків, невиправдано короткі курси лікування, застосування в схемах препаратів, не рекомендованих для ерадикації *H. pylori*) [55].

Крім цього, чутливість *H. pylori* безперервно знижується внаслідок широкого, часом необґрунтованого, застосування антибактеріальних препаратів для лікування інших захворювань, колонізації слизової оболонки шлунка декількома штамми *H. pylori*, співіснування сприйнятливих бактерій з бактеріями, стійкими до антибіотиків, а також персистування високопатогенних штамів *H. pylori*, що містять гени CagA, VacA, IceA і BabA [56].

На сьогодні визначено десять каскадних зауважень щодо менеджменту *H. pylori* інфекції:

Зауваження 1. У регіонах з високою частотою інфікування та обмеженими ресурсами, оцінка ерадикації *H. pylori* може застосовуватися у відповідних клінічних умовах. Через високу вартість лікарських засобів можливе застосування альтернативних методів трикомпонентної терапії, наприклад, з використанням генериків, таких як фуразолідон.

Зауваження 2. Антибіотикорезистентність має високу частоту в усьому світі. Відповідно, питання призначення антибактеріальних препаратів при ерадикації *H. pylori* повинно ретельно оцінюватися, особливо при наявності резистентності до даного лікарського засобу.

Зауваження 3. Існує географічна варіабельність в ефективності інгібіторів протонної помпи (ІПП) при лікуванні пептичної виразки, яка асоційована з генетичним поліморфізмом CYP 2C19 і відповіддю на лікування. Як відомо, терапія із застосуванням інгібіторів протонної помпи забезпечує покращення перебігу хвороби і здатна пригнічувати пептичні виразки швидше, ніж блокатори H₂-гістамінових рецепторів, які пригнічують секрецію соляної кислоти.

Зауваження 4. У висновку Маастрихтського консенсусного повідомлення III йдеться, що результат лікування між стандартною терапією та терапією з вісмутом в цілому однаковий, але лікування, що включає застосування вісмуту, значно дешевше.

Зауваження 5. Фуразолідон показаний для лікування *H. pylori* в країнах, що розвиваються, при високому рівні інфікування та обмежених ресурсах.

Зауваження 6. Тетрациклін також є ефективним препаратом при *H. pylori* інфекції і може бути рекомендований для проведення ерадикації. Тетрацикліни не лише ефективні при лікуванні *H. pylori* інфекцій, але також мають низький ступінь резистентності та невисоку вартість.

Зауваження 7. У багатьох країнах широко застосовуються генерики, відповідно, відсутність належного контролю якості може призвести до неефективності терапії.

Зауваження 8. У Бразилії пацієнти з алергією на пеніцилін в анамнезі отримують інгібітори протонної помпи + кларитроміцин у дозі 500 мг і фуразолідон у дозі 200 мг 2 рази на добу протягом 7 днів.

Зауваження 9. Деякі дані азіатських досліджень дозволяють припустити, що терапія із застосуванням інгібіторів протонної помпи з кларитроміцином та амоксициліном протягом 7 днів продовжує бути ефективним методом лікування *H. pylori* інфекції.

Зауваження 10. Клініцисти, що призначають лікування *H. pylori* інфекції, повинні пам'ятати про схеми резистентності, які існують в їх регіонах (особливо це стосується кларитроміцину) до призначення конкретного методу лікування.

Консенсусний звіт Маастрихт VI (Флоренція-серпень 2021)

Лікування *H. pylori* ускладнюється постійно зростаючою резистентністю до антибіотиків і вимогами до тестування чутливості з урахуванням нових молекулярних технологій і ретельного вибору терапії першого ряду та екстреної терапії.

Сорок один експерт із 29 країн, які представляють світову спільноту, досліджували нові дані щодо інфекції *H. pylori* у п'яти робочих групах:

(1) показання/асоціації, (2) діагностика, (3) лікування, (4) профілактика/шлункові рак, (5) *H. Pylori* та кишкова мікробіота.

Зроблено акцент на молекулярне тестування, що стає дедалі доступнішим методом дослідження у світі як виявлення *H. pylori*, так оцінки чутливості цієї бактерії до антибіотиків. Зростання резистентності штамів *H. Pylori* до раніше

ефективних антибактеріальних засобів сприяє впровадженню в клінічну практику нової стратегії лікування, що передбачає визначення чутливості *H. pylori* до антибактеріальних засобів перед призначенням терапії у конкретного пацієнта.

Поряд із персоналізованим підходом до лікування запропоновано стратегії вибору емпіричної терапії, що ґрунтуються на оцінці локальної резистентності *H. pylori* до антибіотиків, а також на систематизації даних про ефективність схем терапії в регіоні [57].

1.9. Профілактика захворювань, які викликає *Helicobacter pylori*.

Профілактика гелікобактеріозу спрямована на запобігання зараженню бактерією *Helicobacter pylori*. Уникання недостатньо термічно оброблених продуктів, пероральних практик, які можуть сприяти передачі інфекції, та вживання чистої води також є ключовими заходами обережності. Крім того, дотримання гігієни, профілактика передачі бактерії від людини до людини, особливо в сімейному середовищі, також сприяє зменшенню ризику інфікування.

Хоча бактерія *Helicobacter pylori* зазвичай асоціюється з розвитком захворювань шлунково-кишкового тракту, деякі дослідження пов'язують її присутність з позитивними ефектами на здоров'я, такими як зниження ймовірності розвитку захворювань алергічного походження. Цей парадоксальний аспект пов'язаний з впливом *Helicobacter pylori* на імунну систему та її реакцію на інші патогени та алергени. Ці дослідження тривають, і їх результати можуть змінити наше розуміння ролі *Helicobacter pylori* в організмі людини.

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Матеріал досліджень.

У відповідності з метою та завданнями роботи, було проведено аналіз 35 медичних карт стаціонарних оперованих хворих, які перебували на лікуванні у хірургічному відділенні ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня» із різними формами холециститу, серед яких чоловіків – 11 (28,94%), жінок – 24 (71,06%), віком від 21 до 79 років. У 26 пацієнтів діагностовано хронічний калькульозний холецистит, у 9 – гострий флегмонозний калькульозний холецистит.

Відповідно до вікової класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я 35 хворих, які були залучені до цього обстеження були у таких вікових групах:

1. До 21 року – юнаки та юнки, 1 хвора;
2. 22-44 років – молодий вік, 10 хворих. Жіночої статі 6 (середній вік 34,67 років, діапазон 27–43 років). Чоловічої статі 4 хворих (середній вік 40,25 років, діапазон 35–43 років);
3. 44-60 років – середній вік, 12 хворих. Жіночої статі 8 (середній вік 50,5 років, діапазон 47 – 56 років). Чоловічої статі 5 хворих (середній вік 48,6 років, діапазон 44 – 54 років);
4. 60-75 років – похилий вік, 11 хворих. Жіночої статі 11 (середній вік 66,64 років, діапазон 61–74 років),. Чоловічої статі 2 хворих (середній вік 65 років, діапазон 60 - 70 років);
5. 75-90 років – старечий вік, 1 хвора.

Особи, які досягли 90 років – довгожителі, у цій віковій групі не було хворих.

Окрім стандартних методів дослідження показників крові периферійної та ворітної вен, біохімічних досліджень крові, параметрів згортальної, протизгортальної та фібринолітичної систем крові, хворим до операції:

- за допомогою ГДФС проводили забір слизової оболонки цибулини дванадцятипалої кишки, шлунка та стравохода для оцінки наявності *H. pylori* за допомогою швидкого уреазного тесту;
- після операції проводили забір слизової оболонки стінки різних відділів (шийка, тіло, дно) видаленого жовчного міхура для оцінки наявності *H. pylori* за допомогою швидкого уреазного тесту.

На підставі гетерогенності серологічного профілю обстежених хворих було сформовано дві групи порівняння:

1. Першу (I) клінічну групу (основну) сформували 26 хворих у яких верифікували *H. pylori* з підтверджувальними позитивними результатами лабораторних серологічних досліджень швидкого уреазного тесту;
2. До другої (II) клінічної групи (контрольної групи порівняння) увійшли 9 хворих у яких не верифікований *H. pylori* з підтверджувальними негативними результатами лабораторних серологічних досліджень швидкого уреазного тесту;

Таким чином, I клінічну групу сформували хворі на калькульозний холецистит із бактеріальною колонізацією тканин *H. pylori* жовчного міхура, цибулини дванадцятипалої кишки, шлунку та стравоходу, а до II групи порівняння (контролю) увійшли пацієнти, що страждали на калькульозний холецистит без бактеріальної колонізації тканин *H. pylori* жовчного міхура, цибулини дванадцятипалої кишки, шлунку та стравоходу.

Окрім цього ми провели ще дослідження з урахуванням груп крові та Rh фактору у 35 хворих, які розмістились наступним чином:

- O(I) Rh + було 8 хворих, із них чоловічої статі 4 особи, жіночої статі 4;
- O(I)Rh – не було хворих;
- A(II) Rh + було 15 хворих, із них чоловічої статі 4 особи, жіночої статі 11;
- A(II) Rh - було 3 хворих, із них чоловічої статі 1 особа, жіночої статі 2;
- B(III) Rh + було 3 хворих жіночої статі;
- B(III) Rh - було 2 хворих, із них чоловічої статі 1 особа, жіночої статі 1;
- AB(IV) Rh + було 3 хворих, із них чоловічої статі 2 особи, жіночої статі 1;

AB(IV) Rh - була 1 хвора жіночої статі.

I клінічна група 26 хворих.

У групі було 6 хворих на гострий калькульозний холецистит A(II) Rh + - 5 хворих жіночої статі, A(II) Rh - 1 хворий чоловічої статі та 20 хворих на хронічний калькульозний холецистит O(I) Rh + - 4 хворих чоловічої статі, O(I) Rh + - 3 хворих жіночої статі, B(III) Rh - 1 хвора жіночої статі, AB(IV) Rh + 2 хворих (1 Ч. 1 Ж), AB(IV) Rh - 1 хвора жіночої статі, A(II) Rh + - 3 хворих чоловічої статі та 4 хвора жіночої статі, A(II) Rh - 2 хворих жіночої статі.

II контрольна група 9 хворих.

У групі було 3 хворих на гострий калькульозний холецистит B(III) Rh – 1 хвора жіночої статі, O(I) Rh + - 1 хвора жіночої статі, A(II) Rh + - 1 хворий чоловічої статі та 6 хворих на хронічний калькульозний холецистит B(III) Rh + - 3 хворих жіночої статі, AB(IV) Rh + - 1 хвора жіночої статі, A(II) Rh + - 2 хворих жіночої статі.

2.2 Методи досліджень.

Загальний аналіз крові досліджували на гематологічному аналізаторі “Celtras-11” фірми “Baer” (Австрія). Біохімічні дослідження крові проводились на аналізаторі “Ultra” фірми “Kone” (Фінляндія) за допомогою стандартних реактивів. Електролітний склад крові досліджували на аналізаторі “System E 2 A” фірми “Becton” (США).

Н. Ругорі визначали за допомогою швидкого уреазного тесту на аналізаторі “URE - HPtest” фірми Erba Lachema; (Словачія).

Лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) вираховували за формулою Я.Я. Кальф-Каліфа (1941):

$$\text{ЛІІ} = \frac{(4 \text{ мц} + 3 \text{ ю} + 2 \text{ п} + \text{с}) \times (\text{пл} + 1)}{(\text{мон} + \text{лімф}) \times (\text{е} + 1)},$$

де: мц - мієлоцити; ю - юні нейтрофіли; п - паличкоядерні нейтрофіли; с - сегментоядерні нейтрофіли; пл - плазмоцити; мон - моноцити; лімф - лімфоцити; е - еозинофіли.

Для оцінки імунологічної реактивності організму використовували визначення індексу імунологічної реактивності - ІР (І.Ю. Полянський та співавт., 1999) за формулою:

$$ІР = \frac{Лф}{Вік \times ЛІІ} ,$$

де: ІР - індекс імунологічної реактивності;

Лф – загальна кількість лімфоцитів;

Вік – вік хворого;

ЛІІ – лейкоцитарний індекс інтоксикації.

2.3. Методи аналізу.

Статистичний аналіз. Отримані дані представляли у вигляді середнього значення (М) та його похибки (m), а перевірку на нормальність розподілу здійснювали за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Оскільки більшість вибірок мала розподіл, відмінний від нормального, для перевірки статистичних гіпотез використовували двосторонні непараметричні критерії – критерій Мана-Уїтні для порівняння незалежних вибірок (основна група та контрольна) та парний критерій Уїлкоксона для порівняння залежних вибірок (хворі до лікування та на 3,5 та 19-13 добу після операції). Результати вважали достовірними при $p < 0,05$.

2.4. Забезпечення вимог біоетики.

При виконанні роботи витримувались основні вимоги Гельсінської декларації прав людини "Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження" (перегляд 2008р), а також «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених ІСН GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012р., та Ванкуверської конвенції (1979, 1994) про біомедичні експерименти.

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Нами обстежено оперованих 35 хворих із різними формами холециститу серед них чоловіків було 11 (30,56%), жінок – 24 (69,44%), віком від 21 до 79 років. У 26 хворих діагностовано хронічний калькульозний холецистит, у 9 – гострий флегмонозний калькульозний холецистит.

За результатами співставлення отриманих даних до - та післяопераційного обстеження сформовані 2 групи хворих:

1-а група (n = 9), у якої в хворих Н. pylori в стінках обстежених органів не виявлено - контрольна група.

2-а група (n = 26), у яких Н. pylori в стінках обстежених органів виявлено - основна група.

3.1 Клінічний аналіз клітинної ланки імунітету у хірургічних хворих контрольної групи.

У контрольній групі на гострий калькульозний холецистит було 3 хворих, а на хронічний калькульозний холецистит 6 хворих.

Аналіз досліджувальних показників у хворих на гострий калькульозний холецистит контрольної групи викладені у таблиці №3.1.1.

Лейкоцити до операції було $19,48 \pm 5,09$ на 3-у добу спостерігається спад до $10,63 \pm 2,57$ а з 5-ої доби зберігається на рівні $10,17 \pm 2,8$ і на 10-у добу складає $7,92 \pm 0,56$ $p > 0,05$.

Палочкоядерні нейтрофіли до операції $17 \pm 3,08$, на 3-у добу $9 \pm 2,08$, на 5-у добу $6 \pm 2,31$ і на 10-у добу $4,33 \pm 0,67$ за критерієм Уїлкоксона $p < 0,05$.

Сегментноядерні нейтрофіли до операції $67,5 \pm 3,58$, на 3-у добу $69,33 \pm 8,09$, на 5-у добу $70,33 \pm 7,69$, і на 10-у добу $72,17 \pm 2,15$ за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$.

Моноцити до операції $2,75 \pm 0,85$, на 3-у добу $4 \pm 2,08$, на 5-у добу $2,33 \pm 0,33$, і на 10-у добу $3,33 \pm 0,49$ за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$.

Лімфоцити до операції $11,25 \pm 7,39$, на 3-у добу $16 \pm 6,35$ а на 5-у добу $20 \pm 9,17$ і на 10-у добу $19,33 \pm 2,06$ за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$.

ЛПІ до операції $5,75 \pm 2,3$, на 3-у добу $2,4 \pm 0,79$, на 5-у добу $2,74 \pm 1,29$, на 10-у добу $1,73 \pm 0,33$ за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$.

ІРР до операції $0,34 \pm 0,33$ та на 3-у добу $0,24 \pm 0,16$, на 5-у добу $0,81 \pm 0,76$, і на 10-у добу $0,18 \pm 0,04$ за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$.

У контрольній групі на хронічний калькульозний холецистит було 6 хворих.

Аналіз досліджувальних показників у хворих на хронічний калькульозний холецистит контрольної групи викладені у таблиці №3.1.2.

Таблиці №3.1.2.

Лейкоцити до операції було $8,79 \pm 1,55$ на 3-у добу $8,13 \pm 1,21$ а з 5-ої доби - $10,6 \pm 2,84$ і на 10-у добу складає $7,92 \pm 0,56$ $p > 0,05$.

Палочкоядерні нейтрофіли до операції $8,43 \pm 2,66$, на 3-у добу $7 \pm 3,32$, на 5-у добу 6 ± 2 , і на 10-у добу $4,33 \pm 0,67$ за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$.

Сегментноядерні нейтрофіли до операції $56,86 \pm 4,63$, на 3-у добу $62,5 \pm 2,25$, на 5-у добу $68 \pm 3,06$, і на 10-у добу $72,17 \pm 2,15$ за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$.

Моноцити до операції $3,86 \pm 1,01$, на 3-у добу $3,5 \pm 0,87$, на 5-у добу $4,67 \pm 0,88$, і на 10-у добу $3,33 \pm 0,49$ за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$.

Лімфоцити до операції $27,57 \pm 4,56$, на 3-у добу $26,25 \pm 5,51$ а на 5-у добу $20,33 \pm 4,98$ і на 10-у добу $19,33 \pm 2,06$ за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$.

ЛПІ до операції $1,44 \pm 0,66$, на 3-у добу $2,12 \pm 1,01$, на 5-у добу $1,77 \pm 0,47$, на 10-у добу $1,73 \pm 0,33$ за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$.

ІРР до операції $2,05 \pm 1,03$ та на 3-у добу $0,46 \pm 0,2$, на 5-у добу $0,28 \pm 0,13$, і на 10-у добу $0,18 \pm 0,04$ за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$.

3.2 Клінічний аналіз клітинної ланки імунітету у хірургічних хворих основної групи.

У основній групі на гострий калькульозний холецистит було 6 хворих, а з хронічним калькульозним холециститом 20 хворих.

Аналіз досліджувальних показників у хворих на гострий калькульозний холецистит основної групи викладені у таблиці №3.2.1.

Таблица №3.2.1.

Лейкоцити до операції було $8,74 \pm 1,4$ на 3-у добу $7,64 \pm 0,84$ а з 5-ої доби - $9,7 \pm 2,84$ і на 10-у добу складає $7,62 \pm 0,37$ $p > 0,05$.

Палочкоядерні нейтрофіли, до операції $10,14 \pm 1,87$, на 3-у добу $3,6 \pm 0,51$ за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$;

Сегментноядерні нейтрофіли до операції $54,5 \pm 2,7$ а на 3-у добу $61,8 \pm 2,2$ за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$;

Моноцити до операції $5,71 \pm 1,69$, на 3-у добу $2,4 \pm 0,51$, на 5-у добу 3 ± 1 за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$.

Лімфоцити до операції $27 \pm 3,15$, та 3-у добу $30,8 \pm 2,31$, а на 5-у $23,67 \pm 4,67$ за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$.

Низькі показники ЛП до операції $1,45 \pm 0,48$, та на 3-у добу $1,17 \pm 0,33$, і на 5-у добу $1,61 \pm 0,64$, а на 10-у добу $1,49 \pm 0,29$, за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$.

Низькі показники ІРР до операції $0,83 \pm 0,27$, та на 3-у добу $0,83 \pm 0,45$, і подальше зниження на 5-у добу до $0,38 \pm 0,2$, і на 10-у добу $0,36 \pm 0,09$, за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$.

Аналіз досліджувальних показників у хворих на хронічний калькульозний холецистит основної групи викладені у таблиці №3.2.2.

Таблица №3.2.2.

Лейкоцити до операції було $7,54 \pm 0,64$ на 3-у добу $6,4 \pm 1,5$ а з 5-ої доби - $9,54 \pm 1,38$ і на 10-у добу складає $7,62 \pm 0,37$ $p > 0,05$.

Палочкоядерні нейтрофіли, до операції $6,62 \pm 1,03$, на 3-у добу 3 ± 1 а із 5-ої доби - $7,19 \pm 1,89$ і на 10-у добу складає $4 \pm 0,58$ за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$.

Сегментноядерні нейтрофіли до операції $56,76 \pm 2,29$ а на 3-у добу 8 ± 1 , на 5-у добу до $7,19 \pm 1,89$, і на 10-у добу $4 \pm 0,58$ за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$.

Моноцити до операції $5,32 \pm 0,64$, на 3-у добу $4 \pm 0,1$, на 5-у добу $3,67 \pm 0,54$ за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$.

Лімфоцити до операції $30,29 \pm 2,44$, на 3-у добу $26 \pm 0,2$, а на 5-у $22,13 \pm 2,27$ за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$.

Низькі показники ЛПІ до операції $1,1 \pm 0,18$, та на 3-у добу $1,32 \pm 0,02$, і на 5-у добу $2,6 \pm 0,89$, а на 10-у добу $1,49 \pm 0,29$, за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$.

Низькі показники ІРР до операції $1,94 \pm 0,21$, та на 3-у добу $0,38 \pm 0,07$, і на 5-у добу до $0,6 \pm 0,17$, і на 10-у добу $0,36 \pm 0,09$, за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$.

У основній групі у половини хворих ($n = 13$) у шлунку до операції *H. Pylori* не визначався, а у стінці жовчного міхура був виявлений.

3.3 Клінічний аналіз клітинної ланки імунітету у хірургічних хворих де виявлено *H. pylori* у жовчному міхурі.

У основній групі у половини хворих ($n = 13$) у шлунку до операції *H. pylori* не визначався, а у стінці жовчного міхура був виявлений. На гострий калькульозний холецистит у цій групі було 3 хворих, а з хронічним калькульозним холециститом 10.

Аналіз досліджувальних показників у хворих на гострий калькульозний холецистит де виявлено *H. pylori* у жовчному міхурі ($n = 3$) групи викладені у таблиці №3.3.1.

Лейкоцити до операції було $10,87 \pm 3,09$ на 3-у добу $12,17 \pm 3,47$ а з 5-ої доби - $9,37 \pm 2,77$ і на 10-у добу складає $7,8 \pm 0,77$ $p > 0,05$.

Палочкоядерні нейтрофіли, до операції $10 \pm 3,06$ на 3-у добу 5 ± 1 а із 5-ої доби - $5 \pm 2,52$ і на 10-у добу складає $3 \pm 0,41$ за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$.

Сегментноядерні нейтрофіли до операції $56,67 \pm 2,4$ а на 3-у добу $61,67 \pm 7,67$ на 5-у добу до $70,67 \pm 0,88$, і на 10-у добу $67,75 \pm 1,89$ за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$.

Моноцити до операції $7,33 \pm 3,33$, на 3-у добу $3,67 \pm 1,67$, на 5-у добу 3 ± 1 і на 10-у добу $3,75 \pm 0,75$ за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$.

Лімфоцити до операції $24,33 \pm 4,7$ на 3-у добу $28 \pm 7,21$, а на 5-у $20 \pm 2,89$ і на 10-у добу $24 \pm 1,68$ за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$.

Низькі показники ЛП до операції $5,09 \pm 1,12$, та на 3-у добу $19,35 \pm 13,28$ і на 5-у добу $8,89 \pm 7,43$ а на 10-у добу $1,14 \pm 0,19$, за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$.

Низькі показники ІРР до операції $0,15 \pm 0,04$, та на 3-у добу $0,13 \pm 0,07$, і на 5-у добу до $0,29 \pm 0,18$ і на 10-у добу $0,65 \pm 0,25$, за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$.

Аналіз досліджувальних показників у хворих на хронічний калькульозний холецистит де виявлено Н. Ругі у жовчному міхурі ($n = 10$) групи викладені у таблиці №3.3.2.

Таблица №3.3.2.

Лейкоцити до операції було $7,45 \pm 0,83$ на 3-у добу $6,4 \pm 0,96$ а з 5-ої доби - $7,58 \pm 0,74$ і на 10-у добу складає $7,8 \pm 0,77$ $p > 0,05$.

Палочкоядерні нейтрофіли, до операції $4,5 \pm 0,56$ на 3-у добу $3,67 \pm 0,88$ а із 5-ої доби – $4,44 \pm 0,71$ і на 10-у добу складає $3 \pm 0,41$ за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$.

Сегментноядерні нейтрофіли до операції $57,2 \pm 3,49$ а на 3-у добу $64 \pm 5,57$ на 5-у добу до $63,89 \pm 2,61$ і на 10 -у добу $67,75 \pm 1,89$ за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$.

Моноцити до операції $5,7 \pm 0,84$ на 3-у добу 4 ± 1 на 5-у добу $3,56 \pm 0,8$ і на 10-у добу $3,75 \pm 0,75$ за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$.

Лімфоцити до операції $30,6 \pm 3,39$ на 3-у добу $26,67 \pm 4,67$, а на 5-у $26,11 \pm 2,94$ і на 10-у добу $24 \pm 1,68$ за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$.

Низькі показники ЛПІ до операції $5,03 \pm 1,14$ та на 3-у добу $7,33 \pm 1,07$ і на 5-у добу $4,76 \pm 1,77$ а на 10-у добу $1,14 \pm 0,19$, за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$.

Низькі показники ІРР до операції $0,3 \pm 0,12$, та на 3-у добу $0,07 \pm 0,02$, і на 5-у добу до $0,49 \pm 0,19$ і на 10-у добу $0,65 \pm 0,25$, за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$.

3.4 Клінічний аналіз клітинної ланки імунітету у хірургічних хворих де виявлено Н. Рpylori у жовчному міхурі та шлунку.

У групі ($n = 13$) де виявлено Н. рylori у жовчному міхурі та шлунку на гострий калькульозний холецистит було 3 хворих, а з хронічним калькульозним холециститом 10.

Аналіз досліджувальних показників у хворих на гострий калькульозний холецистит де виявлено Н. рylori у жовчному міхурі та шлунку ($n = 3$) групи викладені у таблиці №3.4.1

Таблица №3.4.1.

Лейкоцити до операції було $7,15 \pm 0,32$, на 3-у добу $6,93 \pm 1,31$ а з 5-ої доби - $7,1 \pm 2$ і на 10-у добу складає $11,55 \pm 3,91$ $p > 0,05$.

Палочкоядерні нейтрофіли до операції - $10,25 \pm 2,75$ на 3-у добу $3,33 \pm 0,88$ а із 5-ої доби – 4 ± 2 і на 10-у добу складає $7,75 \pm 4,44$ за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$.

Сегментноядерні нейтрофіли до операції $52,25 \pm 3,61$ а на 3-у добу $63,33 \pm 1,76$ на 5-у добу до 63 ± 3 і на 10-у добу $71 \pm 0,41$ за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$.

Моноцити до операції $5,25 \pm 1,44$ на 3-у добу $3 \pm 0,58$ на 5-у добу $3,5 \pm 1,5$ і на 10-у добу $3,5 \pm 0,5$ за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$.

Лімфоцити до операції $30,75 \pm 3,79$ на 3-у добу $29 \pm 2,65$, а на 5-у 28 ± 3 і на 10-у добу $16,5 \pm 3,5$ за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$.

Низькі показники ЛШ до операції $1,7 \pm 0,86$ та на 3-у добу $0,97 \pm 0,07$ і на 5-у добу $1,02 \pm 0,43$ а на 10-у добу $4,4 \pm 3,13$, за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$.

Низькі показники ІРР до операції $0,92 \pm 0,39$ та на 3-у добу $0,45 \pm 0,06$ і на 5-у добу до $0,51 \pm 0,26$ і на 10-у добу $0,22 \pm 0,08$, за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$.

Аналіз досліджувальних показників у хворих на хронічний калькульозний холецистит де виявлено Н. pylori у жовчному міхурі та шлунку ($n = 10$) групи викладені у таблиці №3.4.2

Таблица №3.4.2.

Лейкоцити до операції було $7,63 \pm 1$, на 3-у добу $7,33 \pm 0,78$ а з 5-ої доби - $14,16 \pm 3,6$ і на 10-у добу складає $7,8 \pm 0,77$ $p > 0,05$.

Палочкоядерні нейтрофіли до операції – $9 \pm 1,62$ на 3-у добу $4,17 \pm 0,75$ а із 5-ої доби – $13,8 \pm 4,99$ і на 10-у добу складає $3 \pm 0,41$ за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$.

Сегментноядерні нейтрофіли до операції $56,09 \pm 3,19$ а на 3-у добу $69,67 \pm 1,5$ на 5-у добу до $65,4 \pm 3,17$ і на 10-у добу $67,75 \pm 1,89$ за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$.

Моноцити до операції $5 \pm 0,91$, на 3-у добу $3,67 \pm 1,12$ на 5-у добу $4,5 \pm 0,87$ і на 10-у добу $3,75 \pm 0,75$ за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$.

Лімфоцити до операції $28,91 \pm 3,38$ на 3-у добу $21,5 \pm 1,45$, а на 5-у $15,6 \pm 3,53$ і на 10-у добу $24 \pm 1,68$ за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$.

Низькі показники ЛШ до операції $1,29 \pm 0,32$ та на 3-у добу $1,59 \pm 0,13$ і на 5-у добу $5,88 \pm 2,33$ а на 10-у добу $1,14 \pm 0,19$ за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$.

Низькі показники ІРР до операції $0,87 \pm 0,25$ та на 3-у добу $0,29 \pm 0,04$ і на 5-у добу до $0,14 \pm 0,07$ і на 10-у добу $0,65 \pm 0,25$ за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$.

3.5 Порівняльний клінічний аналіз клітинної ланки імунітету у хірургічних хворих контрольної групи із основною групою.

У контрольній групі на гострий калькульозний холецистит було 3 хворих, а у основній групі 7 хворих.

Порівняльний клінічний аналіз обстежень у хворих на гострий калькульозний холецистит контрольної групи ($n=3$) із такими хворими основної групи ($n=7$) викладені у таблиці №3.5.1.

Таблица №3.5.1.

Лейкоцити до операції у контрольній групі були $19,48 \pm 0,09$ а у основній $8,74 \pm 1,4$, на 3-у добу у контрольній групі були $10,63 \pm 2,57$ а у основній $7,64 \pm 0,84$, а з 5-ої доби у контрольній групі були $10,17 \pm 2,8$ а у основній $9,7 \pm 2,84$, і на 10-у добу у контрольній групі були $7,92 \pm 0,56$ а у основній $7,62 \pm 0,37$ $p > 0,05$.

Палочкоядерні нейтрофіли до операції у контрольній групі були $17 \pm 3,08$ а у основній $10,14 \pm 1,87$, на 3-у добу у контрольній групі були $9 \pm 2,08$ а у основній $3,6 \pm 0,51$, а з 5-ої доби у контрольній групі були $6 \pm 2,31$ а у основній $6 \pm 2,31$, і на 10-у добу у контрольній групі були $4,33 \pm 0,67$ а у основній $4 \pm 0,58$ за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$.

Сегментноядерні нейтрофіли до операції у контрольній групі були $67,5 \pm 4,63$ а у основній $54,5 \pm 2,7$, на 3-у добу у контрольній групі були $69,33 \pm 8,09$ а у основній $61,8 \pm 2,2$, а з 5-ої доби у контрольній групі були $70,33 \pm 7,69$ а у основній $65,67 \pm 3,81$, і на 10-у добу у контрольній групі були $72,17 \pm 2,15$ а у основній $71,33 \pm 2,01$ за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$.

Моноцити до операції у контрольній групі були $2,75 \pm 0,85$ а у основній $5,71 \pm 1,69$, на 3-у добу у контрольній групі були $4 \pm 2,08$ а у основній $2,4 \pm 0,51$, а з 5-ої доби у контрольній групі були $2,33 \pm 0,33$ а у основній 3 ± 1 , і на 10-у добу у контрольній групі були $3,33 \pm 0,49$ а у основній $3,5 \pm 0,43$ за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$.

Лімфоцити до операції у контрольній групі були $11,25 \pm 7,39$ а у основній $27 \pm 3,15$, на 3-у добу у контрольній групі були $16 \pm 6,35$ а у основній $30,8 \pm 2,31$, а з 5-ої доби у контрольній групі були $20 \pm 9,17$ а у основній $23,67 \pm 4,67$, і на 10-у добу у контрольній групі були $19,33 \pm 2,06$ а у основній $20,17 \pm 1,87$ за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$.

Показники ЛПІ до операції у контрольній групі були $5,75 \pm 2,3$ а у основній $1,45 \pm 0,48$, на 3-у добу у контрольній групі були $2,4 \pm 0,79$ а у основній $1,17 \pm 0,33$, а з 5-ої доби у контрольній групі були $2,74 \pm 1,29$ а у основній $1,61 \pm 0,64$, і на 10-у добу у контрольній групі були $1,73 \pm 0,33$ а у основній $1,49 \pm 0,29$ за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$.

Показники IPR до операції у контрольній групі були $0,34 \pm 0,33$ а у основній $0,83 \pm 0,27$, на 3-у добу у контрольній групі були $0,24 \pm 0,16$ а у основній $0,83 \pm 0,45$, а з 5-ої доби у контрольній групі були $0,81 \pm 0,76$ а у основній $0,38 \pm 0,2$, і на 10-у добу у контрольній групі були $0,18 \pm 0,04$ а у основній $0,36 \pm 0,09$ за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$.

У контрольній групі на хронічний калькульозний холецистит було 6 хворих, а у основній групі 20 хворих.

Порівняльний клінічний аналіз обстежень у хворих на хронічний калькульозний холецистит контрольної групи ($n=6$) із такими хворими основної групи ($n=20$) викладені у таблиці №3.5.2.

Таблица №3.5.2.

Лейкоцити до операції у контрольній групі були $9,79 \pm 1,55$ а у основній $7,54 \pm 0,64$, на 3-у добу у контрольній групі були $8,13 \pm 1,21$ а у основній $6,4 \pm 1,5$, а з 5-ої доби у контрольній групі були $10,6 \pm 2,84$ а у основній $9,54 \pm 1,39$, і на 10-у добу у контрольній групі не було результатів а у основній $7,62 \pm 0,37$ $p > 0,05$.

Палочкоядерні нейтрофіли до операції у контрольній групі були $8,43 \pm 2,66$ а у основній $6,62 \pm 1,03$, на 3-у добу у контрольній групі були $7 \pm 3,32$ а у основній 3 ± 1 , а з 5-ої доби у контрольній групі були 6 ± 2 а у основній $7,19 \pm 1,89$, і на 10-у добу у контрольній групі не було результатів а у основній $4 \pm 0,58$ за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$.

Сегментноядерні нейтрофіли до операції у контрольній групі були $56,86 \pm 4,54$ а у основній $56,76 \pm 2,29$, на 3-у добу у контрольній групі були $62,5 \pm 2,25$ а у основній 68 ± 1 , а з 5-ої доби у контрольній групі були $68 \pm 3,06$ а у основній $65,44 \pm 1,87$, і на 10-у добу у контрольній групі не було результатів а у основній $71,33 \pm 2,01$ за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$.

Моноцити до операції у контрольній групі були $3,86 \pm 1,01$ а у основній $5,32 \pm 0,64$, на 3-у добу у контрольній групі були $3,5 \pm 0,87$ а у основній $2 \pm 0,1$, а з 5-ої доби у контрольній групі були $4,67 \pm 0,88$ а у основній $3,67 \pm 0, \%$; і на 10-у добу у контрольній групі не було результатів а у основній $3,5 \pm 0,43$ за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$.

Лімфоцити до операції у контрольній групі були $27,57 \pm 4,56$ а у основній $30,29 \pm 2,44$, на 3-у добу у контрольній групі були $26,25 \pm 5,51$ а у основній $26 \pm 0,02$, а з 5-ої доби у контрольній групі були $20,33 \pm 4,98$ а у основній $22,13 \pm 2,27$, і на 10-у добу у контрольній групі не було результатів а у основній $20,17 \pm 1,87$ за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$.

Показники ЛПІ до операції у контрольній групі були $1,44 \pm 0,66$ а у основній $1,1 \pm 0,18$, на 3-у добу у контрольній групі були $2,12 \pm 1,01$ а у основній $1,32 \pm 0,02$, а з 5-ої доби у контрольній групі були $1,77 \pm 0,47$ а у основній $2,6 \pm 0,89$, і на 10-у добу у контрольній групі не було результатів а у основній $1,49 \pm 0,29$ за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$.

Показники IPR до операції у контрольній групі були $2,05 \pm 1,03$ а у основній $1,04 \pm 0,21$, на 3-у добу у контрольній групі були $0,46 \pm 0,2$ а у основній $0,38 \pm 0,07$, а з 5-ої доби у контрольній групі були $0,28 \pm 0,13$ а у основній $0,6 \pm 0,17$, і на 10-у добу у контрольній групі не було результатів а у основній $0,36 \pm 0,09$ за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$.

3.6. Порівняльний клінічний аналіз клітинної ланки імунітету у хірургічних хворих контрольної групи із основною групою де виявлено *H. pylori* у жовчному міхурі.

У контрольній групі на гострий калькульозний холецистит було 3 хворих і у основній групі 3 хворих.

Порівняльний клінічний аналіз обстежень у хворих на гострий калькульозний холецистит контрольної групи ($n=3$) із такими хворими основної групи ($n=3$) викладені у таблиці №3.6.1

Лейкоцити до операції у контрольній групі були $19,48 \pm 0,09$ а у основній $10,87 \pm 3,09$, на 3-у добу у контрольній групі були $10,63 \pm 2,57$ а у основній $12,17 \pm 3,47$, а з 5-ої доби у контрольній групі були $10,17 \pm 2,8$ а у основній $9,37 \pm 2,77$, і на 10-у добу у контрольній групі були $7,92 \pm 0,56$ а у основній $7,8 \pm 0,77$ $p > 0,05$.

Палочкоядерні нейтрофіли до операції у контрольній групі були $17 \pm 3,08$ а у основній $10 \pm 3,06$, на 3-у добу у контрольній групі були $9 \pm 2,08$ а у основній 5 ± 1 , а з 5-ої доби у контрольній групі були $6 \pm 2,31$ а у основній $5 \pm 2,52$, і на 10-у добу у контрольній групі були $4,33 \pm 0,67$ а у основній $3 \pm 0,41$ за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$.

Сегментноядерні нейтрофіли до операції у контрольній групі були $67,5 \pm 4,63$ а у основній $56,67 \pm 2,4$, на 3-у добу у контрольній групі були $69,33 \pm 8,09$ а у основній $61,67 \pm 7,67$, а з 5-ої доби у контрольній групі були $70,33 \pm 7,69$ а у основній $70,67 \pm 0,88$, і на 10-у добу у контрольній групі були $72,17 \pm 2,15$ а у основній $67,75 \pm 1,89$ за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$.

Моноцити до операції у контрольній групі були $2,75 \pm 0,85$ а у основній $7,33 \pm 3,33$, на 3-у добу у контрольній групі були $4 \pm 2,08$ а у основній $3,67 \pm 1,67$, а з 5-ої доби у контрольній групі були $2,33 \pm 0,33$ а у основній 3 ± 1 , і на 10-у добу у контрольній групі були $3,33 \pm 0,49$ а у основній $3,75 \pm 0,75$ за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$.

Лімфоцити до операції у контрольній групі були $11,25 \pm 7,39$ а у основній $24,33 \pm 4,7$, на 3-у добу у контрольній групі були $16 \pm 6,35$ а у основній $28 \pm 7,21$, а з 5-ої доби у контрольній групі були $20 \pm 9,17$ а у основній $20 \pm 2,89$, і на 10-у добу у контрольній групі були $19,33 \pm 2,06$ а у основній $24 \pm 1,68$ за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$.

Показники ЛП до операції у контрольній групі були $5,75 \pm 2,3$ а у основній $5,09 \pm 1,12$, на 3-у добу у контрольній групі були $2,4 \pm 0,79$ а у основній $19,35 \pm 13,28$, а з 5-ої доби у контрольній групі були $2,74 \pm 1,29$ а у основній $8,89 \pm 7,43$, і на 10-у добу у контрольній групі були $1,73 \pm 0,33$ а у основній $1,14 \pm 0,19$ за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$.

Показники IPR до операції у контрольній групі були $0,34 \pm 0,33$ а у основній $0,15 \pm 0,04$, на 3-у добу у контрольній групі були $0,24 \pm 0,16$ а у основній $0,13 \pm 0,07$, а з 5-ої доби у контрольній групі були $0,81 \pm 0,76$ а у основній $0,29 \pm 0,18$, і на 10-у добу у контрольній групі були $0,18 \pm 0,04$ а у основній $0,65 \pm 0,25$ за критерієм Уїлкоксона $p > 0,05$.

У контрольній групі на хронічний калькульозний холецистит було 6 хворих а у основній групі 10 хворих.

Порівняльний клінічний аналіз обстежень у хворих на хронічний калькульозний холецистит контрольної групи ($n=6$) із такими хворими основної групи ($n=10$) викладені у таблиці №3.6.2.

Таблица №3.6.2.

Лейкоцити до операції у контрольній групі були $9,79 \pm 1,55$ а у основній $7,45 \pm 0,83$, на 3-у добу у контрольній групі були $8,13 \pm 1,21$ а у основній $6,4 \pm 0,96$, а з 5-ої доби у контрольній групі були $10,6 \pm 2,84$ а у основній $7,58 \pm 0,74$, і на 10-у добу у контрольній групі та основній не було результатів. $p > 0,05$.

Палочкоядерні нейтрофіли до операції у контрольній групі були $8,43 \pm 2,66$ а у основній $4,5 \pm 0,56$, на 3-у добу у контрольній групі були $7 \pm 3,32$ а у основній $3,67 \pm 0,88$ а з 5-ої доби у контрольній групі були 6 ± 2 а у основній $4,44 \pm 0,79$, і на 10-у добу у контрольній групі та основній не було результатів. $p > 0,05$.

Сегментноядерні нейтрофіли до операції у контрольній групі були $56,86 \pm 4,54$ а у основній $57,2 \pm 3,49$, на 3-у добу у контрольній групі були $62,5 \pm 2,25$ а у основній $64 \pm 5,51$ а з 5-ої доби у контрольній групі були $68 \pm 3,06$ а у основній $63,89 \pm 2,61$, і на 10-у добу у контрольній групі та основній не було результатів. $p > 0,05$.

Моноцити до операції у контрольній групі були $3,86 \pm 1,01$ а у основній $5,07 \pm 0,84$, на 3-у добу у контрольній групі були $3,5 \pm 0,87$ а у основній 4 ± 1 , а з 5-ої доби у контрольній групі були $4,67 \pm 0,88$ а у основній $3,56 \pm 0,8$, і на 10-у добу у контрольній групі та основній не було результатів. $p > 0,05$.

Лімфоцити до операції у контрольній групі були $27,57 \pm 4,56$ а у основній $30,6 \pm 3,39$, на 3-у добу у контрольній групі були $26,25 \pm 5,51$ а у основній $26,67 \pm 4,67$, а з 5-ої доби у контрольній групі були $20,33 \pm 4,98$ а у основній $26,11 \pm 2,94$, і на 10-у добу у контрольній групі та основній не було результатів. $p > 0,05$.

Показники ЛШ до операції у контрольній групі були $1,44 \pm 0,66$ а у основній $5,03 \pm 1,14$, на 3-у добу у контрольній групі були $2,12 \pm 1,01$ а у основній $7,33 \pm 1,07$, а з 5-ої доби у контрольній групі були $1,77 \pm 0,47$ а у основній $4,76 \pm 1,77$, і на 10-у добу у контрольній групі та основній не було результатів. $p > 0,05$.

Показники ІРР до операції у контрольній групі були $2,05 \pm 1,03$ а у основній $0,3 \pm 0,12$, на 3-у добу у контрольній групі були $0,46 \pm 0,2$ а у основній $0,07 \pm 0,02$, а з 5-ої доби у контрольній групі були $0,28 \pm 0,13$ а у основній

0,49±0,19, і на 10-у добу у контрольній групі та основній не було результатів. $p > 0,05$.

3.7 Порівняльний клінічний аналіз досліджувальних показників у хірургічних хворих контрольної групи із основною групою де виявлено *H. pylori* у жовчному міхурі та шлунка.

У контрольній групі на гострий калькульозний холецистит було 3 хворих і у основній групі 3 хворих.

Порівняльний клінічний аналіз обстежень у хворих на гострий калькульозний холецистит контрольної групи ($n=3$) із такими хворими основної групи ($n=3$) викладені у таблиці №3.7.1.

Лейкоцити до операції у контрольній групі були $19,48 \pm 0,09$ а у основній $7,15 \pm 0,32$, на 3-у добу у контрольній групі були $10,63 \pm 2,57$ а у основній $6,93 \pm 1,3$, а з 5-ої доби у контрольній групі були $10,17 \pm 2,8$ а у основній $7,1 \pm 2$, і на 10-у добу у контрольній групі були $7,92 \pm 0,56$ а у основній не має результатів. $p > 0,05$.

Палочкоядерні нейтрофіли до операції у контрольній групі були $17 \pm 3,08$ а у основній $10,25 \pm 2,75$, на 3-у добу у контрольній групі були $9 \pm 2,08$ а у основній $3,33 \pm 0,88$ а з 5-ої доби у контрольній групі були $6 \pm 2,31$ а у основній 4 ± 2 , і на 10-у добу у контрольній групі були $4,33 \pm 0,67$ а у основній не має результатів. $p > 0,05$.

Сегментноядерні нейтрофіли до операції у контрольній групі були $67,5 \pm 4,63$ а у основній $52,25 \pm 3,61$ на 3-у добу у контрольній групі були $69,33 \pm 8,09$ а у основній $63,33 \pm 1,76$, а з 5-ої доби у контрольній групі були $70,33 \pm 7,69$ а у основній 63 ± 3 , і на 10-у добу у контрольній групі були $72,17 \pm 2,15$ а у основній не було результатів. $p > 0,05$.

Моноцити до операції у контрольній групі були $2,75 \pm 0,85$ а у основній $5,25 \pm 1,44$, на 3-у добу у контрольній групі були $4 \pm 2,08$ а у основній $3 \pm 0,58$, а з 5-ої доби у контрольній групі були $2,33 \pm 0,33$ а у основній $3,5 \pm 1,5$ і на 10-у добу у контрольній групі були $3,33 \pm 0,49$ а у основній не було результатів. $p > 0,05$.

Лімфоцити до операції у контрольній групі були $11,25 \pm 7,39$ а у основній $30,75 \pm 3,79$, на 3-у добу у контрольній групі були $16 \pm 6,35$ а у основній $29 \pm 2,65$, а з 5-ої доби у контрольній групі були $20 \pm 9,17$ а у основній 28 ± 3 , і на 10-у добу у контрольній групі були $19,33 \pm 2,06$ а у основній не було результатів. $p > 0,05$.

Показники ЛПІ до операції у контрольній групі були $5,75 \pm 2,3$ а у основній $1,7 \pm 0,86$, на 3-у добу у контрольній групі були $2,4 \pm 0,79$ а у основній $0,97 \pm 0,07$, а з 5-ої доби у контрольній групі були $2,74 \pm 1,29$ а у основній $1,02 \pm 0,43$, і на 10-у добу у контрольній групі були $1,73 \pm 0,33$ а у основній не було результатів. $p > 0,05$.

Показники ІРР до операції у контрольній групі були $0,34 \pm 0,33$ а у основній $0,92 \pm 0,39$, на 3-у добу у контрольній групі були $0,24 \pm 0,16$ а у основній

0,45±0,06, а з 5-ої доби у контрольній групі були 0,81±0,76 а у основній 0,51±0,26, і на 10-у добу у контрольній групі були 0,18±0,04 а у основній не було результатів. $p > 0,05$.

У контрольній групі на хронічний калькульозний холецистит було 6 хворих а у основній групі 10 хворих.

Порівняльний клінічний аналіз обстежень у хворих на хронічний калькульозний холецистит контрольної групи (n=6) із такими хворими основної групи (n=10) викладені у таблиці № 3.7.2.

Лейкоцити до операції у контрольній групі були $9,79 \pm 1,55$ а у основній $7,2 \pm 1$, на 3-у добу у контрольній групі були $8,13 \pm 1,21$ а у основній $7,33 \pm 0,78$, а з 5-ої доби у контрольній групі були $10,6 \pm 2,84$ а у основній $14,16 \pm 3,6$, і на 10-у добу у контрольній групі не було результатів а у основній $11,55 \pm 3,91$. $p > 0,05$.

Палочкоядерні нейтрофіли до операції у контрольній групі були $8,43 \pm 2,66$ а у основній $9 \pm 1,62$, на 3-у добу у контрольній групі були $7 \pm 3,32$ а у основній $4,17 \pm 0,75$ а з 5-ої доби у контрольній групі були 6 ± 2 а у основній $13,81 \pm 0,79$, і на 10-у добу у контрольній групі не було результатів а у та основній $7,75 \pm 4,44$. $p > 0,05$.

Сегментноядерні нейтрофіли до операції у контрольній групі були $56,86 \pm 4,54$ а у основній $56,09 \pm 3,19$, на 3-у добу у контрольній групі були $62,5 \pm 2,25$ а у основній $69,67 \pm 1,5$ а з 5-ої доби у контрольній групі були $68 \pm 3,06$ а у основній $65,4 \pm 3,17$, і на 10-у добу у контрольній групі не було результатів а у та основній $71 \pm 0,41$. $p > 0,05$.

Моноцити до операції у контрольній групі були $3,86 \pm 1,01$ а у основній $5 \pm 0,91$, на 3-у добу у контрольній групі були $3,5 \pm 0,87$ а у основній $3,67 \pm 1,12$ а з 5-ої доби у контрольній групі були $4,67 \pm 0,88$ а у основній $4,5 \pm 0,87$, і на 10-у добу у контрольній групі не було результатів а у основній $3,5 \pm 0,5$. $p > 0,05$.

Лімфоцити до операції у контрольній групі були $27,57 \pm 4,56$ а у основній $28,91 \pm 3,38$, на 3-у добу у контрольній групі були $26,25 \pm 5,51$ а у основній $21,5 \pm 1,45$, а з 5-ої доби у контрольній групі були $20,33 \pm 4,98$ а у основній $15,6 \pm 3,53$, і на 10-у добу у контрольній групі не було результатів а у та основній $16,5 \pm 3,5$. $p > 0,05$.

Показники ЛШ до операції у контрольній групі були $1,44 \pm 0,66$ а у основній $1,29 \pm 0,32$, на 3-у добу у контрольній групі були $2,12 \pm 1,01$ а у основній $1,59 \pm 0,13$, а з 5-ої доби у контрольній групі були $1,77 \pm 0,47$ а у основній $5,88 \pm 2,33$, і на 10-у добу у контрольній групі не було результатів а у основній $4,4 \pm 3,13$. $p > 0,05$.

Показники ІРР до операції у контрольній групі були $2,05 \pm 1,03$ а у основній $0,87 \pm 0,25$, на 3-у добу у контрольній групі були $0,46 \pm 0,2$ а у основній

0,29±0,04, а з 5-ої доби у контрольній групі були 0,28±0,13 а у основній 0,14±0,07, і на 10-у добу у контрольній групі не було результатів а у основній 0,22±0,08. $p > 0,05$.

РОЗДІЛ 4 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Захворювання, що супроводжуються клінікою калькульозного холецистити і виявлення *H. pylori* у організмі хворого, зокрема *H. pylori* інфекція, посідають чільне місце в структурі захворюваності хірургічних хворих. Це зумовлено як зі збільшенням відносної частки тяжких форм захворювання, так і з виявленим зв'язком між персистувальним в організмі людини *H. pylori* та низкою тяжких станів, що важко піддаються лікуванню і значно погіршують якість життя.

Незважаючи на те, що дане захворювання відоме медичній науці близько, пів століття, клініцисти досі стикаються з певними труднощами в аспекті менеджменту синдрому *H.pylori* в плані визначення етіологічного фактору, раціонального призначення додаткових методів обстеження, диференційованого підходу до лікування та спостереження за станом пацієнта в період реконвалесценції.

Як було констатовано у Консенсусному звіті Маастрихт VI (Флоренція-серпень 2021) «Лікування *H. pylori* інфекції ускладнюється постійно зростаючою резистентністю до антибіотиків і вимогами до тестування чутливості з урахуванням нових молекулярних технологій і ретельного вибору терапії першого ряду та екстреної терапії.

Зроблено акцент на молекулярне тестування, що стає дедалі доступнішим методом дослідження у світі як виявлення *H. pylori*, так оцінки чутливості цієї бактерії до антибіотиків. Зростання резистентності штамів *H. pylori* до раніше ефективних антибактеріальних засобів сприяє впровадженню в клінічну практику нової стратегії лікування, що передбачає визначення чутливості *H. pylori* до антибактеріальних засобів перед призначенням терапії у конкретного пацієнта. Поряд із персоналізованим підходом до лікування запропоновано стратегії вибору емпіричної терапії, що ґрунтуються на оцінці локальної резистентності *H. pylori* до антибіотиків, а також на систематизації даних про ефективність схем терапі.

Невирішеними залишаються питання щодо диференційованого спостереження за пацієнтами, які перенесли *H. pylori* інфекцію, так як у більшості випадків лікарі не приділяють цьому питанню належної уваги. Рекомендовані міжнародні рекомендації не дають вичерпних вказівок щодо диференціації лікування в залежності від запідозреного збудника, зазвичай обмежуючись лише визначенням що стосується призначенням кларіоміцину.

Також варто звернути увагу на певні суперечності європейських рекомендацій щодо ведення *H. pylori* інфекції та рекомендацій щодо лабораторної діагностики Центру з контролю та профілактики захворювань у США. Перші вважають за раціональним призначенням тесту на *H. pylori* здоровим людям і навіть це роблять. Виникає питання у експертів чи є користь від такого тестування, якщо відсутні ознаки або симптоми гелікобактерної інфекції.

Невирішеними залишаються питання щодо диференційованого спостереження за пацієнтами, які перенесли гелікобактерну інфекцію. Можливо саме трактування так званої «точки не повернення» і пов'язано із даним питанням.

Аналіз з позицій біостатистики одержаних клініко-лабораторних результатів обстеження, на наш погляд, вважається обґрунтованим як з точки зору визначення доцільності використання певних діагностичних тестів у верифікації етіології *H. pylori*. Виходячи з цього, метою нашої роботи було покращення виявлення етіологічного чинника *H. pylori* на підставі аналізу клінічних, інструментальних та лабораторних характеристик перебігу захворювання у хворих на калькульозний холецистит.

Для вирішення поставлених задач, були вивчені анамнестичні, фізикальні, загально-клінічні, біохімічні та статистичні показники у клінічних групах хворих з клінічним діагнозом калькульозний холецистит, які перебували на стаціонарному лікуванні в хірургічному відділенні ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня» та отримували комплексне клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження. Популяційний аналіз отриманих даних

проводився з позиції клінічної епідеміології та біостатистики. Отримані результати аналізувалися з використанням принципів клінічної епідеміології.

Таким чином, загальну когорту обстежених склали, у більшості, жінки 25-60 річного віку, які проживали в містах області, що корелює з даними літератури щодо епідеміології захворювання. Аналогічна кореляція щодо особливостей *H. pylori* інфекції, в залежності від пізнього ушпиталення було характерним для основної клінічної групи, у яких калькульозний холецистит був зумовленим більш гострим початком або затримкою звернення до лікаря. Водночас, у нашому дослідженні середня тривалість стаціонарного лікування була дещо вищою, ніж в огляді літератури, що, імовірно, пов'язано з різницею в критеріях виписки в Україні та в світі.

Порівнюючи діагностичну цінність лабораторних ознак для *H. pylori* інфекції, нами були встановлені зміни у клітинній відповіді імунної системи, а саме лейкоцитах, палочкоядерних нейтрофілах, сегментно ядерних нейтрофілах, лімфоцитах та моноцитах.

ВИСНОВКИ

1. Хворим на калькульозний холецистит з поєднаною *H. pylori* інфекцією, притаманний клінічний симптомокомплекс ураження клітинної імунної системи, що є прямим впливом на імунну відповідь організму хворого і зумовлювало торпідний (спотворений) перебіг захворювання.
2. Відсутність чіткої залежності між наявністю *H. pylori* у жовчному міхурі та шлунку зумовлює необхідність використання не локальних, а загальних методів діагностики інфікування організму цим збудником.
3. Інформативними для оцінки імунологічних порушень при холециститі, асоційованим з гелікобактерною інфекцією, є лейкоцитарний індекс інтоксикації Кальф Каліфа (1941) та індекс імунологічної реактивності Полянського (1991).
4. Встановлено, що частота ізольованого враження жовчного міхура *H. pylori* складає 37,1%, поєднане враження жовчного міхура та шлунка *H. pylori* складає 37,1%, і тільки у 25,7% хворих не було виявлено *H. pylori*. Перспективними є подальші дослідження впливу *H. pylori* на виникнення післяопераційних ускладнень холецистити таких як у першу чергу постхолецистектомічного синдрому.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Установлена діагностична цінність використаних клініко-анамнестичних та лабораторних показників клітинного імунітету, складових лейкоцитарної формули у хворих ЖКХ, що за умови труднощів та/або відтермінованості специфічної верифікації етіології захворювання, дозволяє підвищити своєчасність діагностики, покращити ефективність лікування захворювання та прогнозування віддалених наслідків

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Інфекція *Helicobacter pylori*: сучасні уявлення, проблеми та рішення // Полянський І. Ю., Гресько М. М., Гресько А. М. XIX Конгрес світової федерації українських лікарських товариств (СФУЛТ). -27–29.10.2022. – С.105.
2. Leja, M., Grinberga-Derica, I., Bilgilier, C., Steininger, C. (2019). Review: Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*, 24 Suppl 1, e12635.
3. Charitos, I.A., D'Agostino, D., Topi, S., Bottalico, L. // 40 Years of *Helicobacter pylori*: A Revolution in Biomedical Thought. *Gastroenterol. Insights* 2021, 12, 111–135.
4. Malfertheiner, P., Megraud, F., Rokkas, T., et al. & European *Helicobacter* and Microbiota Study group (2022). Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*, [gutjnl-2022-327745](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327745). Advance online publication. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327745>.
5. Kamboj A.K., Cotter T.G., Oxentenko A.S. (2017) *Helicobacter pylori*: The Past, Present, and Future in Management. *Mayo Clin. Proc.*; 92(4): 599–604. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.11.017.
6. Інфекція *Helicobacter pylori*: сучасний погляд на фактори вірулентності та патогенності // Сорокман Т.В., Попелюк Н.О., Колеснік Д.І. - «Здоров'я України 21 сторіччя» № 5 (450), березень 2019 р.
7. Benktander J., Barone A., Johansson M.M., Teneberg S. *Helicobacter pylori* SabA binding gangliosides of human stomach. *Virulence*. 2018, Dec 31. 9(1). P. 738-751. doi: 10.1080/21505594.2018.1440171.
8. Інфекція *Helicobacter pylori*: сучасний погляд на фактори вірулентності та патогенності // Сорокман Т.В., Попелюк Н.О., Колеснік Д.І. - «Здоров'я України 21 сторіччя» № 5 (450), березень 2019 р.
9. Panni RZ, Strasberg SM. Preoperative predictors of conversion as indicators of local inflammation in acute cholecystitis: strategies for future studies to develop quantitative predictors. *J. Hepatobiliary. Pancreat. Sci.* 2018; 25(1): 101-8. DOI: 10.1002/jhbp.493.

10. Hong Li, Tiankuo Yang, Hong Tang / *Helicobacter pylori* infection is an infectious disease and the empiric therapy paradigm should be changed. - *Precis Clin Med.* - 2019 Jun;2(2):77-80. doi: 10.1093/pcmedi/pbz009. Epub 2019 Jun 19.
11. Franceschi F, Gasbarrini A, Polyzos SA, Kountouras J. Extragastric Diseases and *Helicobacter pylori*. *Helicobacter.* 2015; 20 Suppl 1:40-46. doi:10.1111/hel.12256.
12. Simon OA, Görbe A, Hegyi P, et al. *Helicobacter pylori* Infection Is Associated With Carotid Intima and Media Thickening: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(3):e022919. doi:10.1161/JAHA.121.022919.
13. Pisano M., Allievi N., Gurusamy K. et al. (2020) World Society of Emergency Surgery updated guidelines for the diagnosis and treatment of acute calculus cholecystitis. *World J. Emerg. Surg.*, 15:61.
14. Camilo V., Sugiyama T., Touati E. (2017) Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*, 22, Suppl. 1. doi:10.1111/hel.12405.
15. Matsuo Y., Kido Y., Yamaoka Y. (2017) *Helicobacter pylori* Outer Membrane Protein-Related Pathogenesis. *Toxins (Basel)*; 9(3). pii: E101. doi: 10.3390/toxins9030101.
16. *Helicobacter Pylori* infection of the gallbladder and the risk of chronic cholecystitis and cholelithiasis: A systematic review and meta-analysis. - Li Cen, Jiaqi Pan, Boyan Zhou, Chaohui Yu et al.-*Helicobacter* // Volume23, Issue1.- February 2018. e12457.
17. Martin-Nuñez GM, Cornejo-Pareja I, Clemente-Postigo M, Tinahones FJ. Gut microbiota: The missing link between *Helicobacter pylori* infection and metabolic disorders? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:639856.
18. Fitz Gerald, R., Smith, S.M. (2021). An Overview of *Helicobacter pylori* Infection. In: Smith, S.M. (eds) *Helicobacter Pylori. Methods in Molecular Biology*, vol 2283. Humana, New York, NY.
19. Chauhan N., Tay A.C.Y., Marshall B.J., Jain U. *Helicobacter pylori* VacA, a distinct toxin exerts diverse functionalities in numerous cells: An overview. *Helicobacter.* 2019 Feb. 24(1). e12544. doi: 10.1111/hel.12544.

20. Camilo V., Sugiyama T., Touati E. (2017) Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*, 22, Suppl. 1. doi:10.1111/hel.12405.
21. Tanyingoh, D., Malfertheiner, P., Graham, D. Y., et al. C. (2017). Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*, 153(2), 420–429.
22. Whitmire, J. M., & Merrell, D. S. (2019). *Helicobacter pylori* Genetic Polymorphisms in Gastric Disease Development. *Advances in experimental medicine and biology*, 1149, 173–194.
23. Hirukawa S., Sagara H., Kaneto S. et al. Characterization of morphological conversion of *Helicobacter pylori* under anaerobic conditions. *Microbiol. Immunol.* 2018. 62(4). P. 221-228. doi: 10.1111/1348-0421.12582.
24. Grahama D.Y., Miftahussurur M. *Helicobacter pylori* urease for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: A mini review. *J. Adv. Res.* 2018. 13. P. 51-57. doi: 10.1016/j.jare.2018.01.006.
25. *Helicobacter pylori* in Gastric biopsy: A Histochemical and Immunohistochemical Assessment. *Annals of the College of Medicine, Mosul*, (2020). 41(2), 139-147. doi: 10.33899/mmed.2020.164156.
26. Cardos, A. I., Maghiar, A., Zaha, D. C., et al. (2022). Evolution of Diagnostic Methods for *Helicobacter pylori* Infections: From Traditional Tests to High Technology, Advanced Sensitivity and Discrimination Tools. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 12(2), 508. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12020508>.
27. Zhou, Q., Li, L., Ai, Y., Pan, Z., Guo, M., & Han, J. (2017). Diagnostic accuracy of the 14 C-urea breath test in *Helicobacter pylori* infections: a meta-analysis. *Wiener klinische Wochenschrift*, 129(1-2), 38–45.
28. Dore, M. P., & Pes, G. M. (2021). What Is New in *Helicobacter pylori* Diagnosis. An Overview. *Journal of clinical medicine*, 10(10), 2091.
29. Best, L. M., Takwoingi, Y., Siddique, S., et al. (2018). Non-invasive diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection. *The Cochrane database of systematic reviews*, 3(3), CD012080. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012080.pub2>.

30. Ferwana, M., Abdulmajeed, I., Alhajiahmed, A., et al. (2015). Accuracy of urea breath test in *Helicobacter pylori* infection: meta-analysis. *World journal of gastroenterology*, 21(4), 1305–1314. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i4.1305>.
31. Goni E, Franceschi F. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases. *Helicobacter*. 2016;21(Suppl 1):45-8.
32. Boys J.A., Doorly M.G., Zehetner J. et al. (2020) Can ultrasound common bile duct diameter predict common bile duct stones in the setting of acute cholecystitis *Am. J. Surg.*, 207(3): 432–435.
33. Діагностично-лікувальний алгоритм при гострому холециститі // Ю.С. Семенюк, І.Я. Дзюбановський, О. В. Потійко, Ю. М. Ординський, К. Г. Поляцко.- ISSN 1681–2778. ШПИТАЛЬНА ХІРУРГІЯ. Журнал імені Л. Я. Ковальчука. 2016. № 3. – с. 57-60.
34. Kenshi Yao, et al. Guidelines for endoscopic diagnosis of early gastric cancer. *Japan Gastroenterological Endoscopy Society Digestive Endoscopy* 2020; 32: 663–698
35. Liou J-M, Malfertheiner P, Lee Y-C, et al. Screening and eradication of *Helicobacter pylori* for gastric cancer prevention: the Taipei global consensus. *Gut* 2020;69:2093–112.
36. Pohl, D., Keller, P. M., Bordier, V., & Wagner, K. (2019). Review of current diagnostic methods and advances in *Helicobacter pylori* diagnostics in the era of next generation sequencing. *World journal of gastroenterology*, 25(32), 4629–4660. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i32.4629>.
37. Beresniak A, Malfertheiner P, Franceschi F, et al. *Helicobacter pylori* "Test-and-Treat" strategy with urea breath test: A cost-effective strategy for the management of dyspepsia and the prevention of ulcer and gastric cancer in Spain-Results of the Hp-Breath initiative. *Helicobacter* 2020;25:e12693
38. Золотухіна О.Л. (2019) Особливості методів діагностики інфекції *Helicobacter pylori* у шлунку і порожнині рота у пацієнтів з хронічним гастритом. *Вісник проблем біології і медицини*, Вип. 1, т. 2 (149). DOI 10.29254/2077-4214-2019-1-2-149-246-249.

39. *Helicobacter pylori*: сучасна ерадикаційна терапія у світлі останніх світових гайдлайнів // Хиць А.Р. - 2 листопада 2021.
40. Koeppe M., Garcia-Alcalde F., Glowinski F. et al. (2015) *Helicobacter pylori* infection causes characteristic DNA damage patterns in human cells. *Cell. Rep.*, Jun 10 [Epub ahead of print].
41. Chen L, Xu W, Lee A, et al. The impact of *Helicobacter pylori* infection, eradication therapy and probiotic supplementation on gut microenvironment homeostasis: An open-label, randomized clinical trial. *EBioMedicine*. 2018;35:87-96. <http://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.08.028>.
42. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection the Maastricht V/Florence consensus report. *Gut* 2017;66:6–30.
43. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut* 2022;0:1–39. doi:10.1136/gutjnl-2022-327745
44. Kohga A, Suzuki K, Okumura T, et al. Outcomes of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis performed at a single institution. *Asian. J. Endosc. Surg.* 2018;13(8): 551-8.
45. Wakabayashi G, Iwashita Y, Hibi T, et al. Tokyo Guidelines 2018: surgical management of acute cholecystitis: safe steps in laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis (with videos). *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* 2018;25(1): 73-86.
46. Polo M, Duclos A, Polazzi S, et al. Acute cholecystitis – optimal timing for early cholecystectomy: a french nationwide study. *Gastrointest. Surg.* 2016;19(11): 2003-10.
47. Yoshimoto M. Emergent cholecystectomy in patients on antithrombotic therapy. *Sci Rep.* 2020;10(1):1–9. DOI: 10.1038/s41598-020-67272-3.
48. Koeppe M., Garcia-Alcalde F., Glowinski F. et al. (2015) *Helicobacter pylori* infection causes characteristic DNA damage patterns in human cells. *Cell. Rep.*, Jun 10 [Epub ahead of print].
49. Журнал «Український медичний часопис», 02.11.2021 “*Helicobacter pylori*: сучасна ерадикаційна терапія у світлі останніх світових гайдлайнів”, Хиць А.Р.,

<https://www.umj.com.ua/article/219380/em-helicobacter-pylori-em-suchasna-eradikatsijna-terapiya-u-svitli-ostannih-svitovih-gajdlajnivm>

50. Rokkas, T., Gisbert, J. P., Malfertheiner, P., et al. - (2021). Comparative Effectiveness of Multiple Different First-Line Treatment Regimens for Helicobacter pylori Infection: A Network Meta-analysis. *Gastroenterology*, 161(2), 495–507.e4.
51. Zhao Z., Zou P. Y., Su, N. Y., et al. (2022). High-dose dual therapy versus culture-based susceptibility-guided therapy as a rescue regimen for Helicobacter pylori infection: a randomized controlled trial. - *Therapeutic advances in gastroenterology*, <https://doi.org/10.1177/17562848221145566>.
52. Гресько М. М., Гресько М. Д. Аналіз ускладнень при лапароскопічній холецистектомії (досвід клініки за 10 років). *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*, 2019, т. 18, No 3, С. 31–36.
53. Особливості профілактики венозного тромбоемболізму у хворих на гострий калькульозний холецистит // А. П. Жилінський А. В. Павлишин. - *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2025. No 1. –с. 104-108.
54. Жилінський, А. П., Павлишин, А. В., Дейкало, І. М. Профілактика тромбоемболічних ускладнень при лікуванні гострого калькульозного холециститу за умов коморбідності. *Освітні та наукові інновації у сфері біології і збереження здоров'я людини: матеріали наук.-практ. конф., м. Рівне, 14 груд. 2023 р. Рівне, 2023. С. 25–33.*
55. Yoshimoto, M. Emergent cholecystectomy in patients on antithrombotic therapy. *Scientific Reports*. 2020. Vol. 10, No. 1. P. 1–9. DOI: 10.1038/s41598-020-67272-3.
56. Savoldi, A., Carrara, E., Graham, D. Y., Conti, M., & Tacconelli, E. (2018). Prevalence of Antibiotic Resistance in Helicobacter pylori: A Systematic Review and Meta-analysis in World Health Organization Regions. *Gastroenterology*, 155(5), 1372–1382.e17. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.07.007>.
57. Li H, Yang T, Tang H, et al. Helicobacter pylori infection is an infectious disease and the empiric therapy paradigm should be changed. *Precis Clin Med* 2019;2:77–80.