

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ШУХТІНА ІРИНА МИКОЛАЇВНА

УДК 616.33/.342 – 092

ДИСЕРТАЦІЯ

**РОЛЬ ДИСБІОЗУ В РОЗВИТКУ ПАТОЛОГІЇ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ
СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕЛІКОБАКТЕРІОЗ**

(експериментально-клінічне дослідження)

«22 – Охорона здоров'я»

14.03.04 – патологічна фізіологія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

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

ОДЕСА – 2024

АНОТАЦІЯ

Шухтіна І.М. Роль дисбіозу в розвитку патології гепатобіліарної системи у хворих на хронічний гелікобактеріоз (експериментально-клінічне дослідження). – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук з галузі знань «22 – Охорона здоров'я» за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. – Одеський національний медичний університет, МОЗ України, Одеса, 2024.

Однією з найбільш актуальних проблем сучасної медицини є проблема дисбіозу. Це типовий, патологічний процес, що розгортається в шлунково-кишковому тракті внаслідок різноманітних порушень. До них насамперед належить інфекційна патологія, яка призводить до ураження слизової оболонки шлунково-кишкового тракту різної етіології. Однак спектр причин, через які виникає дисбіоз, значно ширший. Сюди відносять ще й ті зміни мікробіому, що виникають у процесі фармакотерапії як шлунково-кишкових, так і багатьох інших патологічних процесів.

Особливу роль у функціонуванні шлунково-кишкового тракту відіграє печінка. Це орган, що інтегрує роботу всього ШКТ, пов'язуючи його з іншими органами і системами. Відомо, що при дисбіозі, викликаному різними токсичними чинниками, включаючи фармакологічні препарати, виникають порушення мікробіому, які супроводжуються змінами функціонального стану печінки. Це пов'язано з тим, що при розвитку дисбіозу потік токсичних речовин та патогенних мікробів через ворітну вену до печінки зростає, що в свою чергу викликає можливість пошкодження печінки, зміни її функції, а вторинно, можливо, підтримує розвиток або наявність дисбіозу, і таким чином формується хибне патогенне коло.

До однієї із найпоширеніших хронічних інфекцій людини в сучасному суспільстві слід віднести гелікобактерну інфекцію. Інфікованість населення в різних країнах світу складає від 50 % до 80 %. При цьому хронічне існування гелікобактер пілорі на слизовій оболонці шлунка викликає низку патологічних процесів в організмі, це передусім розвиток гастриту, виразкової хвороби шлунка та виразкової хвороби дванадцятипалої кишки, а також розвиток онкозахворювань шлунково-кишкового тракту. Деякі автори вказують на зміни функції шлунково-кишкового тракту, що можуть призводити до розвитку порушень роботи печінки внаслідок хронічного гелікобактеріозу, яке слід розуміти як збірну групу пацієнтів хворих на хронічний неатрофічний гастрит, виразкову хворобу шлунка та виразкову хворобу дванадцятипалої кишки з наявністю підтвердженої НР-інфекції (гелікобактерної інфекції).

Таким чином, хронічна гелікобактерна інфекція може розглядатися як один з чинників, що сприяє розвитку дисбіозу, який також проявляється у вигляді розладів випорожнення. З іншого боку, функція шлунка досить тісно поєднана з роботою печінки зворотніми зв'язками і можна прогнозувати, що розвиток дисбіозу буде супроводжуватися змінами функціонального стану печінки, пов'язаними як з прямим впливом тих патогенних змін, які виникають на рівні шлунка, так і вторинним кишковим дисбіозом.

Водночас проблема стає ще більш актуальною через те, що для лікування гелікобактерної інфекції використовуються саме антибактеріальні препарати, які мають виражену дисбіотичну дію та спричиняють розвиток дисбіозу. Окрім того, всі ці препарати чинять пряму патогенну пошкоджувальну дію на печінку, що негативно впливає на її роботу. Отже, можна прогнозувати, що функціональний стан печінки у хворих на гелікобактеріоз може змінюватися як у результаті патогенного впливу, порушуючи її функції внаслідок розвитку кишкового дисбіозу, так і прямої токсичної дії фармакологічних препаратів, що застосовують при лікуванні гелікобактеріозу.

Мета роботи: дослідити та з'ясувати роль патофізіологічних механізмів дисбіозу в розвитку патології гепатобіліарної системи у хворих на хронічний гелікобактеріоз.

Основні завдання роботи:

1. Провести порівняльний аналіз ступеня та характеру обсіменіння слизової оболонки шлунка НР-інфекцією у хворих на хронічний гелікобактеріоз, які страждають та не страждають на закреп.

2. Вивчити наявність внутрішньоклітинного «депо» НР-інфекції у хворих на хронічний гелікобактеріоз.

3. Охарактеризувати функціональний стан гепатобіліарної системи у хворих на хронічний гелікобактеріоз.

4. Вивчити функцію та структуру гепатобіліарної системи у хворих на хронічний гелікобактеріоз на тлі проведеної антигелікобактерної терапії.

5. Експериментально дослідити розвиток дисбіозу та порушення гепатобіліарної системи у щурів при проведенні антигелікобактерної терапії.

6. Оцінити терапевтичну ефективність використання препаратів рослинних поліфенолів при експериментальному дисбіозі.

7. Визначити ступінь дисбіозу та стан гепатобіліарної системи у хворих на хронічний гелікобактеріоз після застосування рослинних поліфенолів.

Об'єкт дослідження: дисбіоз та роль дисбіозу у розвитку патології гепатобіліарної системи у хворих на хронічний гелікобактеріоз.

Предмет досліджень: клініко-лабораторні та інструментальні зміни показників шлунка та печінки у хворих на хронічний гелікобактеріоз.

Методи дослідження: загальноклінічні та патофізіологічні (експериментальне моделювання ураження печінки у щурів при використанні антибактеріальних препаратів, що входять до складу антигелікобактерної терапії та моделювання преднізолонового імунодефіциту), біохімічні (визначення біохімічних маркерів запалення печінки, дисбіозу, імунітету, антиоксидантного захисту); морфологічні (визначення стану слизової

оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки у хворих на хронічний гелікобактеріоз), статистичні.

Усі пацієнти при первинному зверненні проходили комплексне обстеження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Комплексне обстеження хворих проводилося згідно з наказом МОЗ України № 271, що включало покрокову внутрішньошлункову рН-метрію, езофагогастродуоденоскопію за допомогою торцевого фіброгастродуоденоскопа FG-29V фірми «PENTAX», подвійне тестування на НР (гелікобактер пілорі) (уреазний тест та мікроскопію забарвлених мазків-відбитків), забір біопсійного матеріалу для дослідження брали з чотирьох топографічних зон шлунка, гістологічне дослідження стану слизової оболонки шлунка проводилося в цих же зонах та ультразвукове дослідження органів черевної порожнини.

Усім пацієнтам проводили ультразвукове дослідження органів черевної порожнини за загальноприйнятою методикою за допомогою апарату LOGIC e R8. Обстеження виконували натще, проводили дослідження стану гепатобіліарної системи (печінка: оцінювали її розміри, структуру, форму, новоутворення (кісти, доброякісні та злоякісні пухлини, гемангіоми), цироз, застійні явища; жовчний міхур та жовчні протоки: оцінювали їх розміри, структуру, форму, визначали наявність каменів у жовчному міхурі, протоках, гострий та хронічний холецистит, доброякісні та злоякісні утворення жовчного міхура, поліпи, проблеми жовчних шляхів; підшлункова залоза: оцінювали її розміри, структуру, форму, що дозволяло діагностувати гострий та хронічний панкреатит, новоутворення, кістозні утворення, наявність абсцесів.

Крім комплексного обстеження, яке проводилося всім пацієнтам, виконувалися додаткові дослідження на виявлення НР такі як: стул-тест, визначення антитіл до НР в крові за допомогою імуноферментного аналізу, хелік-тест (дихальний тест), визначення рівня в крові натуральних кілерів (CD16 +).

Отримані дані були оброблені статистично за допомогою t-критерію Стьюдента з обчисленням середніх величин (M) та оцінкою ймовірності відхилень (m). Зміни вважалися статистично достовірними при $p < 0,05$. Статистичні розрахунки виконувалися за допомогою електронних таблиць Excel для Microsoft Office.

Біохімічні методи дослідження сироватки крові пацієнтів включали вивчення рівня загального білка, загального, непрямого та прямого білірубіну, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, лужної фосфатази, гамма-глутамілтрансферази, глюкози, холестерину, тимолової проби. Весь спектр досліджень проводився на автоматичному аналізаторі двома способами: фотоелектричною колориметрією та біохімічним аналізатором.

У кожній групі пацієнтів, які отримували антигелікобактерну терапію, проводилося динамічне спостереження за активністю гелікобактерної інфекції. Потім робили порівняльний аналіз даних до і після проведення лікування у хворих на хронічний гелікобактеріоз та виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки.

Експериментальне дослідження. Всього було проведено 5 серій досліджень на 110 білих щурах-самцях лінії Вістар живою масою 200-230 г віком 4-6 місяців згідно з біоетичними нормами.

У сироватці крові визначали рівень «печінкових» маркерів (активність аланінтрансамінази та лужної фосфатази), рівень маркерів запалення: вміст малонового діальдегіду та активність еластази, а також активність двох захистних ферментів: лізоциму (показник неспецифічного імунітету) та каталази (антиоксидантний фермент).

У гомогенатах печінки (50 мг / мл 0,05 М трис-НСІ буфера рН 7,5) визначали рівень біохімічних маркерів запалення: вміст малонового діальдегіду, активність еластази та уреазі (показники мікробного обсіменіння), лізоциму (показник неспецифічного імунітету), антиоксидантного ферменту каталази та лужної фосфатази.

За співвідношенням активності каталази та вмісту малонового діальдегіду розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс, а за співвідношенням відносних активностей уреазы та лізоциму – ступінь дисбіозу за Левицьким А.П.

За співвідношенням відносних активностей уреазы та лізоциму розраховували ступінь дисбіозу за Левицьким, а за співвідношенням активності каталази та вмісту малонового діальдегіду розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс.

Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали відповідно до рекомендацій, визначаючи середні величини (M), похибку середньої величини ($\pm m$) та достовірність відмінностей між середніми показниками за t-критерієм Стьюдента, приймаючи за достовірне значення $\leq 0,05$.

Наукова новизна роботи. Вперше встановлено наявність патології слизової оболонки шлунка при діагностиці гелікобактерної інфекції у вигляді рубцевої деформації цибулини дванадцятипалої кишки, перенесених у минулому виразок, різного ступеня вираженості у 10 % пацієнтів: помірна рубцева деформація у 7 %, незначна рубцева деформація – у 3 % пацієнтів. А також були виявленні випадки передракових змін слизової оболонки шлунка (атрофія, дисплазія, товстокишкова метаплазія) в антральному відділі – 56,2 % випадків; в середньо-верхній третині тіла шлунка по великій кривині 31,2 % випадків; в середньо-верхній третині тіла шлунка по малій кривині 29,2 % випадків.

Показано, що ступінь обсіменіння слизової оболонки шлунка активними формами НР-інфекції виявляється по топографічним зонам: антральний відділ шлунка, середня третина, велика кривина 52 %, антральний відділ шлунка, середня третина, мала кривина 50 %, тіло шлунка, середня третина, велика кривина 56,2 %, тіло шлунка, середня третина, мала кривина 52 %.

Вперше було виявлено 58 % випадків наявності внутрішньоклітинного «депо» НР-інфекції на слизовій оболонці шлунка.

Вперше у хворих на хронічний гелікобактеріоз було виявлено ознаки ураження гепатобіліарної системи у вигляді: потовщення стінки жовчного міхура у 45,67 % хворих, зміни структури підшлункової залози у 46,46 % хворих, дифузні зміни паренхіми печінки у 45,67 % хворих та ознаки наявності конкрементів у жовчному міхурі у 8,66 % хворих, що свідчить про залученість до запального процесу гепатобіліарної системи. Ці прояви ураження поєднувалися з біохімічними змінами і проявами клінічних порушень гепатобіліарної системи та шлунково-кишкової диспепсії.

При порівняльному аналізі отриманих даних за середнім ступенем обсіменіння слизової оболонки шлунка активними формами НР-інфекції достовірних відмінностей по топографічним зонам виявлено не було.

Встановлено, що проведення антигелікобактерної терапії у хворих на хронічний гелікобактеріоз супроводжувалось зростанням ознак ураження гепатобіліарної системи, про що свідчать явища цитолізу, збільшення рівня трансаміназ у крові переважно на тлі підвищення аланінамінотрансферази в 9 разів ($p < 0,05$). Слід відмітити посилення вираженості шлунково-кишкової диспепсії за наявністю таких клінічних симптомів: відчуття розпирання, важкість у правому підребр'ї, нудота, блювання, неприємний присмак гіркоти або металу в роті, метеоризм, здуття, розлад шлунка, відчуття дискомфорту у ділянці шлунка та кишечника, що є наслідком дисбіозу кишечника.

Вперше було відмічено різницю в ступені порушення функції гепатобіліарної системи у хворих на хронічний гелікобактеріоз, які скаржилися на закрепи, порівняно з хворими без розладів випорожнення, що проявлялося підвищеною кількістю аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази та лужної фосфатази в крові.

Вперше показано, що проведення антигелікобактерної терапії призводить до додаткових порушень з боку біохімічних функцій та морфологічних структур гепатобіліарної системи. Так, дослідження печінки у щурів після експериментального введення антибактеріальних препаратів, які використовуються при лікуванні хронічного гелікобактеріозу, виявило

підвищення вмісту аланінамінотрансферази та лужної фосфатази, що призвело до розвитку дисбіозу.

Вперше експериментально встановлено, що використання пробіотиків (фітопрепаратів) зменшувало ступінь дисбіозу і значно покращувало показники функціонально-біохімічного стану печінки, які виникали на тлі антигелікобактерної терапії, що свідчить про їх гепатопротекторну дію.

Вперше запропоновано комплексну схему патогенезу порушень гепатобіліарної системи у хворих на хронічний гелікобактеріоз з урахуванням ролі дисбіозу та обґрунтована доцільність його корекції за рахунок використання фітопрепаратів у комплексній антигелікобактерній терапії у хворих на хронічний гелікобактеріоз.

Ключові слова: хронічний гелікобактеріоз, шлунково-кишковий тракт, дисбіоз, гепатобіліарна система, антигелікобактерна терапія, слизова оболонка шлунка, виразкова хвороба шлунка, виразкова хвороба дванадцятипалої кишки.

ABSTRACT

Shukhtina I. M. The role of dysbiosis in the development of the hepatobiliary system pathology in patients with chronic helicobacteriosis (experimental - clinical study) - Qualification research paper within the rights of a manuscript.

The dissertation for obtaining the scientific degree of the doctor of medical sciences «22 – Medicine» on the specialty 14.03.04 – pathological physiology

The Odesa National Medical University, Odesa, 2024.

The problem of dysbiosis is among top urgency problems in modern medicine. In essence, dysbiosis is a typical, pathological process that unfolds in the gastrointestinal tract as a result of various disorders. They primarily include infectious pathology, this is a violation of the mucous membrane of the gastrointestinal tract of various etiologies, but the spectrum of these causes is quite wide, including those changes in the microbiome that occur during the pharmacotherapy of many, both gastrointestinal and other pathological processes.

Meanwhile, the liver plays a special role in the gastrointestinal tract, first of all, it is an organ that, thanks to its function, integrates the work of the entire intestine, connecting it, or is a bridge between other organs and systems and metabolism.

It is known that with dysbiosis, which can be caused by various toxic factors, including pharmacological drugs, microbiome disturbances occur, which are accompanied by changes in the functional state of the liver. It is shown that this is due to the fact that with the development of dysbiosis, the flow of toxic substances and pathogenic microbes passing through the portal vein to the liver increases. This, in turn, causes the possibility of liver damage, changes in its function, and secondarily it may support the development and presence of dysbiosis, and in such a way a pathogenic circle is formed.

Helicobacteriosis (Hb) is one of the most common chronic human infections in modern society. It occurs in various countries at 50% - 80% of the population, the chronic existence of *Helicobacter pylori* (HP) on the gastric mucosa causes a number of pathological processes in the body, primarily the development of gastritis, gastric ulcer and duodenal ulcer, as well as the development of gastrointestinal tract cancer. It should be noted that changes in the function of the gastrointestinal tract can lead to the development of hepatic disorders resulting from chronic Hb, and this can also be a pathoetiological factor in the development of dysbiosis in the human body.

Thus, chronic helicobacter infection can be considered as one of the factors contributing to the development of dysbiosis, which also manifests itself in the form of abnormal bowel pattern.

On the other hand, the function of the stomach is quite closely related to the functional state of the liver with feedback loops, and it can be predicted that the development of dysbiosis will be accompanied by changes in the functional state of the liver, which is related to the direct impact of those pathogenic changes that occur at the level of the stomach and secondary intestinal dysbiosis.

At the same time, the problem becomes even more urgent, taking into account that for the treatment of helicobacteriosis, drug regimens are used, which include medicinal substances, primarily antibacterial drugs, which have a pronounced dysbiotic effect and contribute to the development of dysbiosis.

In addition, it must be said that this in itself can increase a direct pathogenic damaging effect on the liver. That is, it can be predicted that the functional state of the liver in patients with helicobacteriosis may change, both as a result of the pathogenic effect of impaired function resulted from the development of intestinal dysbiosis, and the direct toxic effect of pharmacological drugs used in the treatment of helicobacteriosis.

The purpose of the work: to investigate and clarify the role and pathophysiological mechanisms of dysbiosis in the development of the hepatobiliary system pathology in chronic helicobacteriosis patients.

The main objectives of the research:

1. To conduct a comparative analysis of the degree and nature of HP-infection of the gastric mucosa in patients with chronic helicobacteriosis who suffer from constipation and those who do not.

2. To study the presence of an ‘intracellular depot’ of HP-infection in patients with chronic helicobacteriosis.

3. To characterise the functional state of the hepatobiliary system in patients with chronic helicobacteriosis.

4. To study the function and structure of the hepatobiliary system in patients with chronic helicobacteriosis against the background of antihelicobacter therapy.

5. To experimentally study the development of dysbiosis and disorders of the hepatobiliary system in rats under antihelicobacterial therapy.

6. To evaluate the therapeutic efficacy of the use of plant polyphenols in experimental dysbiosis.

7. To determine the degree of dysbiosis and the state of the hepatobiliary system in patients with chronic helicobacteriosis after the use of plant polyphenols.

Object of research: dysbiosis and its role in the development of hepatobiliary system pathology in chronic helicobacteriosis patients.

Subject of research: clinical, laboratory and instrumental changes in indicators of the stomach and liver in chronic helicobacteriosis patients.

Research methods: general clinical and pathophysiological (experimental modeling of liver damage in rats with the use of antibacterial drugs that are part of AHBT and modeling of prednisolone immunodeficiency), biochemical (determination of biochemical markers of liver inflammation, dysbiosis, immunity, antioxidant protection); morphological (determination of the condition of the stomach and duodenum mucous membrane in patients with chronic helicobacteriosis), statistical.

All patients underwent a comprehensive examination of the upper parts of the gastrointestinal tract at the initial visit. Comprehensive examination of patients was carried out in accordance with Order of the Ministry of Health of Ukraine 271 and

according to the methodology of A.A. Avramenko. The complex examination included step-by-step intragastric pH-metry, esophagogastroduodenoscopy, double testing for HP (urease test and microscopy of stained smears-imprints). Sampling of biopsy material for research was taken from 4 topographic zones of the stomach, histological examination of the state of the gastric mucosa was carried out in the same areas and as well as ultrasound examination of abdominal organs.

All patients underwent an ultrasound of the abdominal cavity according to the generally accepted method using a LOGIC e R8 machine. The examinations were performed on an empty stomach, the state of the hepatobiliary system was examined (the liver: size, structure, shape, neoplasms (cysts, benign and malignant tumors, hemangiomas), cirrhosis, congestion; gall bladder and bile ducts: their size, structure, and shape are evaluated, the presence of gall bladder stones, ducts, acute and chronic cholecystitis, benign and malignant formations of the gallbladder, polyps, biliary tract problems were determined; pancreas: size, structure, shape were evaluated; this allowed to diagnose acute and chronic pancreatitis, neoplasms, cystic formations, the presence of abscesses).

In addition to a comprehensive examination, which was performed on all patients, additional studies were conducted to detect HP – bowel movement – test; determination of antibodies to HP in the blood (ELISA), helic - test (breath test), determination of the level of natural killer cells (CD16 +) in the blood.

The data obtained were processed statistically using the Student's t-test with calculation of average values (M) and estimation of the probability of deviations (m). Changes were considered statistically significant at $p < 0.05$. Statistical calculations were performed using Excel spreadsheets for Microsoft Office.

Biochemical methods of the patients' blood serum testing included the study of the level of total protein; total, indirect and direct bilirubin, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, gammaglutamyltransferase, glucose, cholesterol, thymol test. The entire spectrum of research was carried out on an automatic analyzer in two ways: photoelectric colorimetry and a biochemical analyzer.

In each group, dynamic observation of the activity of Helicobacter infection was carried out in patients with Helicobacter infection who received anti-Helicobacter therapy. A comparative analysis of data before and after treatment was carried out in patients with chronic helicobacteriosis and peptic ulcer disease of the stomach and duodenum.

Experimental study. In total, 5 series of studies were conducted on 110 white male Wistar rats weighing 200-230 g at the age of 4-6 months in accordance with bioethical standards.

In blood serum, the liver values (activity of alanine aminotransferase and alkaline phosphatase, the level of inflammatory markers (the content of malondialdehyde and elastase activity, as well as the activity of two protective enzymes: lysozyme (indicator of non-specific immunity) were determined as well as an antioxidant enzyme catalase.

In liver homogenates (50 mg/ml 0.05 M Tris-HCl buffer pH 7.5) the level of inflammatory biochemical markers was determined: the content of malondialdehyde, the activity of elastase and urease (indicators of microbial insemination), lysozyme (indicator of non-specific immunity) by bacteriological method, antioxidant enzyme catalase and alkaline phosphatase.

The ratio of the relative activities of urease and lysozyme was used to calculate the degree of dysbiosis according to Levitskyi A.P., and the ratio of catalase activity and malondialdehyde content was used to calculate antioxidant prooxidant index.

The statistical processing of the research results was carried out in accordance with the recommendations, determining the mean values (M), the error of the mean value ($\pm m$) and the reliability of the differences between the means according to the Student's t-criterion, taking ≤ 0.05 as a reliable value.

Scientific novelty of the work. When diagnosing helicobacteriosis, the presence of the gastric mucosa pathology in the form of cicatricial deformation of the duodenum bulb and previous ulcers in 10 % patients of varying degrees of severity was established; moderate cicatricial deformation took place in 7 %, and minor cicatricial deformation was found in 3 % patient. Cases of precancerous

changes of the gastrointestinal tract (atrophy, dysplasia, metaplasia) in the stomach antral region amounted to 56.2 % cases; in the middle-upper third of the body of the stomach along the greater curvature there were 31.2 % cases; in the middle-upper third of the body of the stomach along the lesser curvature 29.2 % cases were found.

It is shown that the degree of insemination of the gastrointestinal tract with active forms of HP - infection is determined by topographic zones: antral part of the stomach, middle third, large curvature 52 %, antral part of the stomach, middle third, small curvature 50 %, body of the stomach, average third, major curvature 56.2 %, body of the stomach, middle third, minor curvature 52%.

For the first time, 58 % cases of intracellular "depot" of HP infection were detected in gastric mucosa.

For the first time in patients with chronic helicobacteriosis, signs of hepatobiliar system damage were detected in the form of: thickening of the gallbladder wall in 45.67 %, changes in the structure of the pancreas in 46.46 %, diffuse changes in the liver parenchyma 45.67 % and, accordingly, signs of the presence of calculi in the gallbladder in 8.66 %. The latter indicates involvement of the inflammatory process of hepatobiliar system. These indicators are combined with changes in the clinical manifestations of hepatobiliar disorders and gastrointestinal dyspepsia.

The comparative analysis of the data obtained about the average degree of insemination of mucosa membrane by active forms of HP infection by topographic zones, a significantly higher degree of insemination was found on the mucosa of the small curvature body ($p < 0.05$).

Anti-helicobacter therapy in chronic helicobacteriosis patients is accompanied by an increase in hepatobiliar system damages. This is confirmed by biochemical indicators, especially by transaminases level increase.

This is evidenced by the phenomena of cytolysis, judging by the increase in transaminases level, and with a predominant increase in alanine aminotransferase by 9 times, which is clinically accompanied by feeling of distension, heaviness in the right rib cage, gastrointestinal dyspepsia increases, which clinically consists in the

appearance of nausea, vomiting, an unpleasant taste of bitterness or metal in the mouth, flatulence, bloating, upset stomach, a feeling of discomfort in the stomach and intestines, which may be a consequence of intestinal dysbiosis.

For the first time, a difference in the degree of hepatobiliar system violation was found in patients with chronic helicobacteriosis who complained of constipation.

For the first time, a greater degree of hepatobiliar system violation was found in them compared to patients without defecation violations.

For the first time, it was shown that anihelicobacter therapy leads to additional violations of the biochemical and morphological functions of hepatobiliar system.

For the first time the study of liver pathology in laboratory animals after the experimental introduction of antibacterial preparations used in the treatment of chronic helicobacteriosis showed that it was accompanied by a violation of the liver function. It was reflected by biochemical indicators (alanine aminotransferase and alkaline phosphatase) increase and was accompanied by the development of dysbiosis.

This served as a justification for the use of drugs that affect the course of dysbiosis and reduce the manifestations of intestinal disturbances.

For the first time at experimental administration of *quercitin* and insulin in complex antihelicobacterial therapy, and it was established that it reduces the manifestations of dysbiosis and significantly improves the indicators of the functional and biochemical state of the liver. This indicates a hepatoprotective effect and the elimination of liver pathology with a decrease in the degree of dysbiosis that occurs during antihelicobacter therapy.

For the first time, it was shown that anti-helicobacter therapy leads to an additional violation of liver functional state and changes in biochemical indicators (alanine aminotransferase and alkaline phosphatase in patients with chronic helicobacteriosis

For the first time, the effectiveness of quercitin with insulin use in complex anti-helicobacter therapy in patients with chronic helicobacteriosis was shown.

For the first time a comprehensive analysis of hepatobiliar system disorders in patients with chronic helicobacteriosis is proposed, which takes into account the type of dysbiosis and justifies expediency of its correction.

Key words: chronic helicobacteriosis, gastrointestinal tract, dysbiosis, hepatobiliary system, anti-helicobacter therapy, gastric mucosa, gastric and duodenum ulcer.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Авраменко АА, Шухтина ИН. Достоверность тестов по выявлению хеликобактерной инфекции у больных хроническим хеликобактериозом. Клінічна та експериментальна патологія. 2012;XI.4(42):4-7. *(Внесок дисертанта – аналіз літератури, підготовка узагальнень і висновків, написання статті).*

2. Авраменко АА, Шухтина ИН. Частота выявления внутриклеточного депо хеликобактерной инфекции у больных хроническим хеликобактериозом при плановом тестировании (результаты 529 исследований). Загальна патологія та патологічна фізіологія. 2012;7(3):124-127. *(Внесок дисертанта – аналіз літератури та узагальнення даних, написання статті).*

3. Авраменко АА, Шухтина ИН. Частота выявления предраковых изменений слизистой желудка у больных хроническим хеликобактериозом с внутриклеточным «депо» хеликобактерной инфекции. Загальна патологія та патологічна фізіологія. 2012;7(2):121-124. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, участь у систематизації матеріалу, статистична обробка результатів та їх інтерпретація).*

4. Авраменко АА, Шухтина ИН, Ковалевская ЕС. Особенности стабилизации уровня кислотности желудочного сока после лечения у больных хроническим хеликобактериозом с внутриклеточным «депо» хеликобактерной инфекции и при его отсутствии. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2013;1(31):86-90. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, систематизація матеріалу, узагальнення даних, написання статті).*

5. Шухтин ВВ, Шухтина ИН. Эндоскопическая диагностика бессимптомных заболеваний желудочно-кишечного тракта с поражением кожи и слизистых оболочек у ВИЧ/ТБ-инфицированных больных на поздних стадиях. Одеський медичний журнал. 2013;2(136):65-68. *(Внесок дисертанта – аналіз літератури, підготовка узагальнень і висновків, написання статті).*

6. Шухтин ВВ, Гоженко АИ, Левицький АП, Шухтина ИН. Биохимические маркеры воспаления и дисбиоза в коже крыс с иммунодефицитом, кишечным дисбиозом и действии липополисахариды. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2013;2.П(32-П):90-94. *(Внесок дисертанта – участь у розробці загальної концепції роботи, аналіз літератури та узагальнення даних, написання статті).*

7. Шухтин ВВ, Гоженко АИ, Левицький АП, Шухтина ИН. Влияние квертулина на биохимические показатели сыворотки крови крыс с иммунодефицитом. Дерматологія та венерологія. 2013;3(61):38-44. *(Внесок дисертанта – аналіз літератури та узагальнення даних, написання статті).*

8. Авраменко АА, Шухтина ИН, Гоженко АИ, Zukow W. Влияние внутриклеточных «депо» хеликобактерной инфекции в слизистой желудка у больных хроническим хеликобактериозом на качество эрадикации. Journal of Health Sciences. 2013;3(4):68-86. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, систематизація матеріалу, узагальнення даних, написання статті).*

9. Шухтина ИН. Влияние препаратов растительных полифенолов на состояние печени крыс при экспериментальном преднизолоновом гастрите. Journal of Health Sciences. 2014;4(11):41-48.

10. Авраменко АА, Короленко РН, Шухтина ИН. Влияние дискинезии желчевыводящих путей на достоверность дыхательного теста при тестировании больных хроническим неатрофическим гастритом. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2015;3.1(41-1):35-39. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, участь у систематизації матеріалу, статистична обробка результатів та їх інтерпретація).*

11. Гоженко АИ, Шухтина ИН, Петренко АА. Дисбиотические осложнения в желудке крыс при анти хеликобактерной терапии и их профилактика кверцетин – содержащими препаратами. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2015;2(40):131-136. *(Внесок дисертанта – участь у розробці загальної концепції роботи, аналіз літератури та узагальнення даних, написання статті).*

12. Шухтина ИН, Васюк ВЛ, Бобрик ЛМ. Влияние антихеликобактерной терапии на состояние печени у крыс. Клінічна та експериментальна патологія. 2015;XIV.1(51):200-204. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, участь у систематизації матеріалу, статистична обробка результатів та їх інтерпретація).*

13. Шухтина ИН. Гепатопротекторное свойства квертулина при экспериментальной антихеликобактерной терапии. Journal of Education, Health and Sport. 2015;5(3):47-54.

14. Успенский ОУ Шухтина ИН. Экспериментальная профилактика с помощью кверцетин содержащих оральных гелей дисбиотических осложнений у крыс, получавших антихеликобактерную терапию. Вісник морської медицини. 2015;1(66):76-81. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, участь у систематизації матеріалу, статистична обробка результатів та їх інтерпретація).*

15. Шухтина ИН. Профилактика печеночных осложнений при антихеликобактерной терапии с помощью орального антидисбиотического геля. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2015;4.1(42-1):157-162.

16. Авраменко АА, Короленко РН, Шухтина ИН. Влияние дискинезии желчевыводящих путей на достоверность стул-теста у больных хроническим неатрофическим гастритом. Клінічна та експериментальна патологія. 2015;XIV.2(52):3-5. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, систематизація матеріалу, узагальнення даних, написання статті).*

17. Авраменко АА, Короленко РН, Шухтина ИН. Влияние длительного психоэмоционального стресса на достоверность выявления хеликобактерной инфекции методом иммуноферментного анализа у больных хроническим неатрофическим гастритом. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2015;4.1(42-1):45-49. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, систематизація матеріалу, узагальнення даних, написання статті).*

18. Шухтина ИН, Петренко АА, Успенский ОЕ, Гоженко АИ, Шухтин ВВ, Бобрик ЛМ, Борис РН. Развитие дисбиоза и воспаления в организме крыс,

получавших антихеликобактерную терапию и их профилактика антидисбиотическим препаратом «Квертулидон». *Journal of Education, Health and Sport*. 2015;5(11):227-237. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, участь у систематизації матеріалу, статистична обробка результатів та їх інтерпретація).*

19. Авраменко АА, Короленко РН, Шухтина ИН. Влияние дискинезии желчевыводящих путей на выявление хеликобактерной инфекции при тестировании больных хроническим неатрофическим гастритом. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2015;XIV.3(53):5-8. *(Внесок дисертанта – участь в систематизації результатів та їх інтерпретація).*

20. Авраменко АА, Шухтина ИН, Шухтин ВВ. Влияние температурного режима на уреазную активность хеликобактерной инфекции. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2015;4.2(42-2):102-104. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, систематизація матеріалу, узагальнення даних, написання статті).*

21. Авраменко АА, Шухтина ИН, Шухтин ВВ, Шарипов КО, Жетписбай ДШ, Яхин РФ. Частота выявления хронического неатрофического гастрита у больных, страдающих хроническим запором. *Вестник Казахского национального медицинского университета*. 2015;4:42-45. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, систематизація матеріалу, узагальнення даних, написання статті).*

22. Шухтина ИН, Петренко АА, Успенский ОЕ, Гоженко АИ. Развитие дисбиоза и воспаления в организме крыс, получавших антихеликобактерную терапию и их профилактика антидисбиотическим препаратом «Квертулидон». *Journal of Education, Health and Sport*. 2016;6(6):619-628. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, систематизація матеріалу, узагальнення даних, написання статті).*

23. Shukhtina IN, Avramenko AA. Features of the distribution of the concentration on the mucous stomach of active and inactive forms of helicobacterial infection in patients with chronic non-atrophic gastritis, suffering and not suffering

from chronic constipation. Journal of Education, Health and Sport. 2019;9(9):1254-1264. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, систематизація матеріалу, узагальнення даних, написання статті).*

24. Shukhtina IN, Avramenko AA, Badiuk NS, Vasiuk VL. Credibility of application of various testing methods for helicobacterial infection in patients with chronic non-atrophic gastritis, sufficient and not sufficient of chronic constipation. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2021;2(64):45-55. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.5110583> *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, участь у систематизації матеріалу, статистична обробка результатів та їх інтерпретація).*

25. Shukhtina IN, Avramenko AA, Gozhenko A.I, Shukhtin VV, Kotiuzhynska SG, Badiuk NS. Features of the distribution of the concentration on the mucous stomach of active and inactive form of helicobacterial infection in patients with chronic non – atrophic gastritis, suffering and not suffering from chronic constipation. Pharmacology On Line. 2021;1:136-144. **(Scopus, Q4)** *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, систематизація матеріалу, узагальнення даних, написання статті).*

26. Shukhtina IN, Gozhenko AI, Shukhtin VV, Kotiuzhynska SG, Avramenko A A, Badiuk NS. Effect antidisbotic drugs on the liver condition in rats after anti – helicobacter therapy. Pharmacology On Line. 2021;3:1572-1584. <https://pharmacologyonline.silae.it/files/archives/2021/vol3> **(Scopus, Q4)** *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, участь у систематизації матеріалу, статистична обробка результатів та їх інтерпретація).*

27. Гоженко АІ, Шухтіна ІМ. Дисбіотичні ускладнення в шлунку щурів, які отримували антигелікобактерну терапію та їх профілактика кверцитинвмісними препаратами. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2023;12(71-72):305–310. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo10436577> *(Внесок дисертанта – самостійно проведено пошук та узагальнення даних джерел вітчизняної та зарубіжних джерел літератури, підготовку матеріалів до друку).*

28. Шухтіна ІМ. Гепатопротекторні властивості орального антидисбіотичного гелю квертулідон при антигелікобактерній трапії. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2023;3(73):209–214. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo10436587> (Внесок дисертанта – самостійно проведено пошук та узагальнення даних джерел вітчизняної та зарубіжних джерел літератури, підготовку матеріалів до друку).

29. Шухтіна ІМ, Авраменко АА, Шухтін ВВ. Вивчення уреазної активності *H. Pylori* при різних температурах. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2023;4(74):160–162. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo10436569> (Внесок дисертанта – самостійно проведено пошук та узагальнення даних джерел вітчизняної та зарубіжних джерел літератури, підготовку матеріалів до друку).

30. Shukhtina IM, Shukhtin VV, Bachynska OV. Morpho-functional state of the hepatobiliary system in patients with stomach and duodenum peptic ulcer at chronic helicobacteriosis. *Світ медицини та біології*. 2023;3 (85):180–185. DOI 10.26724/2079-8334-2023-3-85-180-185. (**Web of Science**) (Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, участь у систематизації матеріалу, статистична обробка результатів та їх інтерпретація).

31. Шухтін ВВ, Левицький АП, Гоженко АИ, Шухтіна ІН, Томилина ТВ. Спосіб профілактики дисбіозу на тлі імунодефіциту в експерименті. Патент на корисну модель № 88116 від 25.02.2014 р. (Внесок дисертанта – участь в систематизації результатів та їх інтерпретація).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

32. Шухтіна ІН, Науменко ЕЛ. Роль хеликобактеріоза в розвитку дисбіоза. *Актуальні проблеми внутрішньої медицини – класичні уявлення і сучасні тенденції: ІХ Південноукраїнська науково-практична конференція*; 2014 квіт. 2; Одеса. Одеса; 2014, с. 153. (Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, систематизація матеріалу, узагальнення даних, написання статті).

33. Шухтина ИН, Науменко ЕЛ. Роль дисбиоза при хроническом хеликобактериозе. XIII-е чтения им. В.В. Подвысоцкого: научно-практическая конференция; 2014 июнь 19-20; Одесса. Одеса; 2014, с. 283-285. *Внесок дисертанта – участь в систематизації результатів та їх інтерпретація.*

34. Шухтина ИН, Шухтин ВВ. Реакция печени крыс при экспериментальном преднизолоновом гастрите, коррекция препаратом, содержащим растительные полифенолы. Вища школа в рішенні проблем внутрішньої медицині: X Ювілейна Південноукраїнська науково-практична конференція; 2015 квіт. 9; Одесса. Одеса; 2015, с. 140-141. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, участь у систематизації матеріалу, статистична обробка результатів та їх інтерпретація).*

35. Шухтина ИН, Успенский ОЭ, Кнава ОЭ, Томилина ТВ. Дисбиотические осложнения антихеликобактерной терапии и их профилактика кверцитинсодержащими препаратами. XIV-е чтения им. В.В. Подвысоцкого: научно-практическая конференция; 2015 май 27-28; Одесса. Одеса; 2015, с. 215-216. *Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, участь у систематизації матеріалу, статистична обробка результатів та їх інтерпретація.*

36. Успенский ОЭ, Шухтина ИН, Томилина ТВ, Кнава ОЭ. Развитие дисбиоза в полости рта после экспериментальной антихеликобактерной терапии. Досягнення клінічної фармакології та фармакотерапії на шляхах доказової медицини: науково-практична конференція. з міжнародною участю; 2015 листоп. 9-10; Вінниця. Вінниця; 2015, с. 45-47. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, участь у систематизації матеріалу, статистична обробка результатів та їх інтерпретація).*

37. Шухтина ИН, Котюжинская СГ, Авраменко АА. Частота выявления хеликобактер пилори у больных с хроническим запором. Профілактична медицина: здобутки сьогодення та погляд у майбутнє: науково-практична конференція з міжнародною участю; 2016 травн. 19-20; Дніпропетровськ.

Дніпропетровськ; 2016, с. 202-203. *Внесок дисертанта – участь в систематизації результатів та їх інтерпритація.*

38. Шухтина ИН, Петренко АА, Успенский ОЭ, Шухтин ВВ. Профилактика дисбиоза при антихеликобактерной терапии. XV-е чтения им. В.В. Подвысоцкого: научно-практическая конференция; 2016 май 26-27; Одесса. Одесса; 2016, с. 225-226. *Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, участь у систематизації матеріалу, статистична обробка результатів та їх інтерпретація.*

39. Макаренко ОА, Гинжол ИВ, Петренко АА, Шухтина ИН. Профилактика дисбиоза при антихеликобактерной терапии. Патофизиология і фармація: шляхи інтеграції: Національний конгрес патофізіологів України; 2016 жовт. 5-7; Харків. Харків; 2016, с. 148. *(Внесок дисертанта – участь в систематизації результатів та їх інтерпритація).*

40. Шухтина ИН, Шухтин ВВ, Авраменко АА. Связь температурного режима и уреазной активности хеликобактер пилори при хроническом хеликобактериозе. XVI-е чтения им. В.В. Подвысоцкого: научно-практическая конференция; 2017 май 18-19; Одеса. Одеса; 2017, с. 391-393. *Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, систематизація матеріалу, узагальнення даних.*

41. Шухтина ИН. Частота выявления хронического запора у больных с хроническим неатрофическим гастритом. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини: науково-практична конференція з міжнародною участю; 2018 квіт. 19-20; Одеса. Одеса; 2018, с. 85.

42. Шухтина ИН, Шухтин ВВ, Лиходед АН. Роль дисбиоза кишечника у больных хроническим хеликобактериозом. Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку: науково-практична конференція; 2018 бер.-трав.; Одеса. Одеса; 2018, с. 80-81. *(Внесок дисертанта – участь в систематизації результатів та їх інтерпритація).*

43. Шухтіна ІМ, Шухтін ВВ. Helicobacter pylori та порушення мікробіоценозу кишечника. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної

медицини: науково-практична конференція з міжнародною участю; 2019 квітн. 18-19; Одеса. Одеса; 2019, с. 54. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, систематизація матеріалу, узагальнення даних).*

44. Шухтіна ІМ, Шухтін ВВ, Котюжинська СГ, Ухань ВВ, Гончарова ЛВ. Стан печінки у хворих на виразкову хворобу шлунка та виразову хворобу дванадцятипалої кишки при хронічному гелікобактеріозі. XXI читання ім. В.В. Підвисоцького: науково-практична конференція; 2022 черв. 23-24; Одеса. Одеса; 2022, с. 119. *(Внесок дисертанта – участь в систематизації результатів та їх інтерпритація).*

ЗМІСТ

	ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	30
	ВСТУП.....	32
РОЗДІЛ 1	СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРОБЛЕМУ ВПЛИВУ ДИСБІОЗУ НА ГЕПАТОБІЛІАРНУ СИСТЕМУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕЛІКОБАКТЕРІОЗ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	41
РОЗДІЛ 2	МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	89
2.1.	Матеріали і методи проведення клінічних досліджень. .	89
2.1.1.	Характеристика об'єктів досліджень.	89
2.1.2.	Критерії включення та виключення пацієнтів до дослідження.	90
2.1.3.	Методи обстеження пацієнтів.	91
2.2.	Біохімічне дослідження сироватки крові пацієнтів.	98
2.3.	Методи впливу на активність гелікобактерної інфекції.	100
2.4.	Експериментальне дослідження.	106
2.5.	Статистичні дослідження.	114
РОЗДІЛ 3	ОСОБЛИВОСТІ ЕТІОЛОГІЇ ТА ПАТОГЕНЕЗУ ХРОНІЧНОГО ГЕЛІКОБАКТЕРІОЗУ У ХВОРИХ.	116
3.1.	Характеристика показників комплексного обстеження хворих на хронічний гелікобактеріоз.	116
3.2.	Порівняльна характеристика достовірності різних методів виявлення НР-інфекції у хворих на хронічний гелікобактеріоз.	127
3.2.1.	Рівень виявленості НР-інфекції у хворих на хронічний гелікобактеріоз за допомогою стул-тесту.	127
3.2.2.	Визначення НР-інфекції у хворих на хронічний гелікобактеріоз за допомогою методики ІФА.	132
3.2.3.	Ефективність використання хелік-тесту для визначення наявності НР-інфекції у хворих на хронічний гелікобактеріоз.	137
3.2.4.	Проведення тесту (визначення рівня натуральних кілерів CD16+ у крові) для визначення наявності внутрішньоклітинного «депо» НР-інфекції у хворих на хронічний гелікобактеріоз.	143

РОЗДІЛ 4	ОСОБЛИВОСТІ ЕТІОЛОГІЇ ТА ПАТОГЕНЕЗУ ХРОНІЧНОГО ГЕЛІКОБАКТЕРІОЗУ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМИ ЗАКРЕПАМИ.	152
4.1.	Характеристика показників комплексного обстеження у хворих на хронічний гелікобактеріоз з хронічними закрепамми.	152
4.2.	Порівняльна характеристика достовірності різних методів виявлення НР-інфекції у хворих на хронічний гелікобактеріоз з хронічними закрепамми.	164
4.2.1.	Рівень виявленості НР-інфекції у хворих на хронічний гелікобактеріоз з хронічними закрепамми за допомогою стул-тесту.	164
4.2.2.	Визначення НР-інфекції у хворих на хронічний гелікобактеріоз з хронічними закрепамми за допомогою методики ІФА.	169
4.2.3.	Ефективність використання хелік-тесту для визначення наявності НР-інфекції у хворих на хронічний гелікобактеріоз з хронічними закрепамми. . .	175
4.2.4.	Проведення тесту (визначення рівня натуральних кілерів CD16+ у крові) для визначення наявності внутрішньоклітинного «депо» НР-інфекції у хворих на хронічний гелікобактеріоз з хронічними закрепамми. . .	181
РОЗДІЛ 5	СТАН ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ВИРАЗКОВУ ХВОРОБУ ШЛУНКА ТА ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ГЕЛІКОБАКТЕРІОЗІ.	190
РОЗДІЛ 6	ФУНКЦІОНАЛЬНО-БІОХІМІЧНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ ПРИ АНТИГЕЛІКОБАКТЕРНІЙ ТЕРАПІЇ, ПРЕНІЗОЛОНОВОМУ ІМУНОДЕФЦИТІ ТА МЕТАБОЛІЧНОМУ СИНДРОМІ.	220
6.1.	Вплив антигелікобактерної терапії на стан печінки у щурів.	220
6.2.	Вплив фітопрепаратів рослинних поліфенолів на стан печінки у дослідних щурів при експериментальному пренізолоновому гастриті.	228

6.3.	Розвиток дисбіозу кишечника та гепатиту у щурів з експериментальним метаболічним синдромом.	231
РОЗДІЛ 7	ВПЛИВ АНТИДИСБІОТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ НА СТАН ПЕЧІНКИ У ЩУРІВ ПІСЛЯ АНТИГЕЛІКОБАКТЕРНОЇ ТЕРАПІЇ	239
7.1.	Гепатопротекторні властивості фітогелю квертулін при експериментальній антигелікобактерній терапії. . .	239
7.2.	Профілактика печінкових ускладнень при проведенні антигелікобактерної терапії за допомогою аплікацій орального антидисбіотичного фітогелю квертулін. . . .	247
РОЗДІЛ 8	АНТИГЕЛІКОБАКТЕРНА ТЕРАПІЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕЛІКОБАКТЕРІОЗ З ВИКОРИСТАННЯМ ФІТОПРЕПАРАТУ КВЕРТУЛІН	258
РОЗДІЛ 9	АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ.	277
	ВИСНОВКИ.	299
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.	302
	<i>Додаток А СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧКИ.</i>	<i>336</i>
	<i>Додаток Б ПАТЕНТ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ.</i>	<i>345</i>
	<i>Додаток В АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ.</i>	<i>347</i>

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АБП	– антибактеріальні препарати
АГБТ	– антигелікобактерна терапія
АЛТ	– аланін-трансаміназа
АПІ	– антиоксидантно-прооксидантний індекс
АСТ	– аспартат-трансаміназа
ВХ	– виразкова хвороба
ВХДПК	– виразкова хвороба дванадцятипалої кишки
ВХШ	– виразкова хвороба шлунка
ГБС	– гепатобіліарна система
ГІ	– гелікобактерна інфекція
ДК	– дисбактеріоз кишечника
ЕФГДС	– езофагогастродуоденоскопія
ЗХ	– загальний холестерин
ІКШ	– індикатор кислотності шлунка
ІПП	– інгібітор протонної помпи
ІФА	– імуноферментний аналіз
ЛІ	– лімфоцитарний індекс
ЛФ	– лужна фосфатаза
МДА	– малоновий діальдегід
МС	– метаболічний синдром
НР	– гелікобактер пілорі
НСІ	– соляна кислота
ПЕ	– побічні ефекти
РШ	– рак шлунка
СО	– слизова оболонка
СОШ	– слизова оболонка шлунка
ТБК	– тіобарбітуртова кислота

ТГ	– тригліцерид
ТКХ	– трихлороцтова кислота
УЗД	– ультразвукове дослідження
УО	– умовні одиниці
ФІ	– функціональні інтервали
ХГБ	– хронічний гелікобактеріоз
ХНГ	– хронічний неатрофічний гастрит
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт
NADN	– нікотинамідаденіндинуклеотид

ВСТУП

Актуальність теми. Однією з найбільш актуальних проблем сучасної медицини є проблема дисбіозу. Відомо, що типове порушення шлунково-кишкового тракту (ШКТ), що пов'язане зі зміною властивої організму людини нормальної мікробіоти, визначається як дисбіоз [30, 63, 97, 122, 177, 208, 232, 251]. Це типовий, патологічний процес, що розгортається в ШКТ внаслідок різноманітних порушень. До них насамперед належить інфекційна патологія, яка призводить до ураження слизової оболонки (СО) ШКТ різної етіології. Однак спектр причин, через які виникає дисбіоз, значно ширший. Сюди відносять ще й ті зміни мікробіому, що виникають у процесі фармакотерапії як шлунково-кишкових, так і багатьох інших патологічних процесів [39, 54, 67, 89, 121, 168, 252].

Між тим, будучи типовим процесом, щодо дії етіологічних чинників, порушення нормального мікробіому, яке виникає при дисбіозі, супроводжується низкою патологічних змін в організмі людини. На сьогодні ми можемо сказати, що це зміни як функції органів ШКТ, так і обміну речовин, погіршення імунітету і навіть порушення з боку головного мозку. Тобто, типові зміни мікробіому у людини викликають цілий спектр різноманітних порушень в організмі.

Особливу роль у функціонуванні ШКТ відіграє печінка. Це орган, що інтегрує роботу всього ШКТ, пов'язуючи його між іншими органами і системами та обміном речовин. [21, 66, 73, 93, 94]. З іншого боку, функція перетворення печінкою шкідливих для організму речовин сприяє тому, що цей орган стає об'єктом пошкодження при різноманітних захворюваннях в тому числі і при дисбіозі [49, 76, 94, 115, 129, 137, 175].

Відомо, що при дисбіозі, викликаному різними токсичними чинниками, включаючи фармакологічні препарати, виникають порушення мікробіому, які супроводжуються змінами функціонального стану печінки [77, 92, 244]. Це

пов'язано з тим, що потік токсичних речовин та патогенних мікробів через ворітну вену до печінки зростає, що викликає можливість пошкодження печінки, зміни її функції, а також вторинно підтримує розвиток наявного дисбіозу. Таким чином формується патогенне коло.

До однієї із найпоширеніших хронічних інфекцій людини в сучасному суспільстві слід віднести гелікобактерну інфекцію. Гелікобактерна інфекція спостерігається в різних країнах, а інфікованість населення становить від 50 % до 80 %. При цьому хронічне існування гелікобактер пілорі (НР) на слизовій оболонці шлунка (СОШ) викликає низку патологічних процесів в організмі, це насамперед розвиток неатрофічного гастриту, виразкової хвороби шлунка (ВХШ) та виразкової хвороби дванадцятипалої кишки (ВХДПК), а також розвиток онкозахворювань ШКТ [5, 38, 42, 186, 277].

Деякі автори вказують на зміни функції ШКТ, що можуть призводити до розвитку порушень роботи печінки внаслідок хронічного гелікобактеріозу (ХГБ). Це збірна група пацієнтів хворих на хронічний неатрофічний гастрит, виразкову хворобу шлунка та виразкову хворобу дванадцятипалої кишки з наявністю підтвердженої НР-інфекції, що також може бути патоетіологічним чинником посилення розвитку дисбіозу в організмі людини [86, 96, 132, 135, 184, 199].

Таким чином, хронічна гелікобактерна інфекція (ГІ) може розглядатися як один з чинників, що сприяє розвитку дисбіозу. З іншого боку, функція шлунка досить тісно пов'язана з функціональним станом печінки зворотніми зв'язками і можна прогнозувати, що розвиток дисбіозу буде супроводжуватися змінами і у роботі печінки, що пов'язано як з прямим впливом тих патогенних змін, які виникають на рівні шлунка, так і вторинним кишковим дисбіозом.

Водночас проблема стає ще більш актуальною через те, що для лікування гелікобактерної інфекції використовуються саме антибактеріальні препарати (АБП), які мають виражену дисбіотичну дію та сприяють розвитку дисбіозу [53, 65, 138, 192, 207, 223, 308].

Окрім того, всі ці препарати чинять пряму патогенну пошкоджувальну дію на печінку, що негативно впливає на її роботу. Можна прогнозувати, що функціональний стан печінки у хворих на ХГБ може змінюватися як у результаті патогенного впливу внаслідок розвитку кишкового дисбіозу, так і прямої токсичної дії фармакологічних препаратів, що застосовують при лікуванні гелікобактеріозу.

Це, в свою чергу, дозволяє припустити, що виникнення порушень функції печінки можуть сприяти та підтримувати ті порушення, що виникають при гелікобактеріозі, а особливо підсилювати та сприяти розвитку дисбіозу, тобто можуть формувати специфічні патофізіологічні хибні кола, які поряд з загальними механізмами можуть враховувати і залежати від особливостей ГП.

Незважаючи на актуальність цієї проблеми в літературі обмаль даних, в яких би вивчався функціональний стан печінки, гепатобіліарної системи, характер її порушення, залежність від гелікобактерного процесу, дисбіозу, а також хіміотерапії цього захворювання. Між тим, визначення цих питань є дуже важливим в плані подальшого розуміння патогенезу гелікобактеріозу і особливо розробки удосконалення існуючих схем лікування. Вищенаведені відомості обумовлюють актуальність проблеми і необхідність виконання нашого дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи ДП "Український науково-дослідний інститут медицини транспорту", МОЗ України з теми: «Удосконалення профілактики та лікування основних екозалежних та професійно-обумовлених захворювань на основі вивчення особливостей їх етіології та патогенезу» (№ держреєстрації 0116U008822).¹ Дисертант є співвиконавцем даної теми.

¹ На підставі договору від 11 грудня 2016 року про творчу співпрацю між Одеським національним медичним університетом та ДП "Український науково-дослідний інститут медицини транспорту", МОЗ України

Мета та основні завдання роботи. Дослідити та з'ясувати роль патофізіологічних механізмів дисбіозу в розвитку патології гепатобіліарної системи у хворих на хронічний гелікобактеріоз.

Для досягнення вказаної мети були поставлені такі задачі:

1. Провести порівняльний аналіз ступеня та характеру обсіменіння слизової оболонки шлунка НР-інфекцією у хворих на хронічний гелікобактеріоз, які страждають та не страждають на закреп.
2. Вивчити наявність внутрішньоклітинного «депо» НР-інфекції у хворих на хронічний гелікобактеріоз.
3. Охарактеризувати функціональний стан гепатобіліарної системи у хворих на хронічний гелікобактеріоз.
4. Вивчити функцію та структуру гепатобіліарної системи у хворих на хронічний гелікобактеріоз на тлі проведеної антигелікобактерної терапії.
5. Експериментально дослідити розвиток дисбіозу та порушення гепатобіліарної системи у щурів при проведенні антигелікобактерної терапії.
6. Оцінити терапевтичну ефективність використання препаратів рослинних поліфенолів при експериментальному дисбіозі.
7. Визначити ступінь дисбіозу та стан гепатобіліарної системи у хворих на хронічний гелікобактеріоз після застосування рослинних поліфенолів.

Об'єкт дослідження: дисбіоз та роль дисбіозу у розвитку патології гепатобіліарної системи у хворих на хронічний гелікобактеріоз.

Предмет досліджень: клініко-лабораторні та інструментальні зміни показників шлунка та печінки у хворих на хронічний гелікобактеріоз.

Методи дослідження: загально-клінічні та патофізіологічні, біохімічні, морфологічні, статистичні.

Методи дослідження та обладнання.

Були використані такі методи дослідження:

- *клінічні* – збір скарг, анамнез, фізикальне обстеження пацієнтів;
- *лабораторні* – вивчення рівня гемоглобіну, кількості еритроцитів, лейкоцитів, лімфоцитів, швидкості осідання еритроцитів;

– *біохімічні* – вивчення рівня білірубину, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, гамма-глутамілтранспептидази, лактатдегідрогенази, загального білка плазми крові, креатиніну, сечовини, амілази, глюкози, тригліцеридів, холестерину, тимолової проби, активність уреазы, каталази та лізоциму в сироватці крові;

– *імунологічні* – імуноферментне вивчення рівня CD 16+;

– *патофізіологічні* – моделювання антигелікобактерної терапії, преднізолонового імунодефіциту та метаболічного синдрому у щурів;

– *морфологічні* – дослідження стану печінки у щурів при експериментальному дисбіозі.

– *статистичні*.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше встановлено наявність патології СОШ при діагностиці гелікобактеріозу у вигляді рубцевої деформації цибулини дванадцятипалої кишки, перенесених у минулому виразок у 10 % пацієнтів, різного ступеня вираженості: помірна рубцева деформація у 7 %, незначна рубцева деформація – у 3 % пацієнтів. А також виявлено випадки передракових змін СОШ (атрофія, дисплазія, товстокишечна метаплазія) в антральному відділі склав 56,2 % випадків; в середньо-верхній третині тіла шлунка по великій кривині 31,2 % випадків; в середньо-верхній третині тіла шлунка по малій кривині 29,2 % випадків.

Показано, що ступінь обсіменіння СОШ активними формами НР-інфекції виявляється по топографічним зонам: антральний відділ шлунка, середня третина, велика кривина 52 %; антральний відділ шлунка, середня третина, мала кривина 50 %; тіло шлунка, середня третина, велика кривина 56,2 %; тіло шлунка, середня третина, мала кривина 52 %.

Вперше було виявлено 58 % випадків наявності внутрішньоклітинного «депо» НР-інфекції на слизовій оболонці шлунка.

Вперше у хворих на хронічний гелікобактеріоз виявлено ознаки ураження гепатобіліарної системи (ГБС) у вигляді: потовщення стінки

жовчного міхура у 45,67 % хворих, зміни структури підшлункової залози у 46,46 % хворих, дифузні зміни паренхіми печінки у 45,67 % хворих та ознаки наявності конкрементів у жовчному міхурі у 8,66 % хворих, що свідчить про залученість до запального процесу ГБС. Ці прояви ураження поєднувалися з біохімічними змінами і проявами клінічних порушень ГБС та шлунково-кишковою диспепсією.

При порівняльному аналізі отриманих даних щодо середнього ступеня обсіменіння СОШ активними формами НР-інфекції достовірних відмінностей по топографічним зонам виявлено не було.

Встановлено, що проведення антигелікобактерної терапії (АГБТ) у хворих на ХГБ супроводжувалось зростанням ознак ураження ГБС, про що свідчать явища цитолізу, збільшення рівня трансаміназ у крові переважно на тлі підвищення аланінтрансферази (АЛТ) в 9 разів ($p < 0,05$). Слід відмітити посилення вираженості шлунково-кишкової диспепсії за наявністю таких клінічних симптомів: відчуття розпирання, важкості в правому підребр'ї, нудота, блювання, неприємний присмак гіркоти або металу в роті, метеоризм, здуття, розлад шлунка, відчуття дискомфорту у ділянці шлунка та кишечника, що є наслідком дисбіозу кишечника.

Вперше було відмічено різницю в ступені порушення функції ГБС у хворих на ХГБ, які скаржаться на закрепи порівняно з хворими без розладів випорожнення, що проявлялося підвищеною кількістю АЛТ, аспартатамінотрансферази (АСТ) та лужної фосфатази (ЛФ) в крові.

Вперше показано, що проведення АГБТ призводить до додаткових порушень з боку біохімічних функцій та морфологічних структур ГБС. Так, дослідження печінки у щурів після експериментального введення антибактеріальних препаратів, що використовуються при лікуванні ХГБ, виявило підвищення вмісту АЛТ та ЛФ, які призводять до розвитку дисбіозу.

Вперше експериментально встановлено, що використання пробіотиків (фітопрепаратів) зменшувало ступінь дисбіозу і значно покращувало

показники функціонально-біохімічного стану печінки, які виникли на тлі АГБТ, що свідчить про їх гепатопротекторну дію.

Вперше запропоновано комплексну схему патогенезу порушень ГБС у хворих на ХГБ з урахуванням ролі дисбіозу та обґрунтовано доцільність його корекції за рахунок використання фітопрепаратів у комплексній АГБТ у хворих на ХГБ.

Науково-практичне значення отриманих результатів.

Патогенетично обґрунтована необхідність діагностики та корекції порушень ГБС у хворих на ХГБ. Запропоновано та патогенетично обґрунтовано використання препаратів для лікування дисбіозу в комплексній антигелікобактерній терапії у хворих на хронічний гелікобактеріоз. Отримано патент України на корисну модель 88116 від 25.02.2014 Україна, МПК А61 В19/00. Спосіб профілактики дисбіозу на тлі імунодефіциту в експерименті.

Матеріали роботи впроваджені в освітній процес та наукову роботу кафедр патологічної фізіології Одеського національного медичного університету, Міжнародного європейського університету, Буковинського державного медичного університету, Івано-Франківського національного медичного університету, Тернопільського національного медичного університету, Харківського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз даних наукової літератури з теми дисертації, визначена мета та завдання роботи. Здобувач самостійно розробила етапи та протокол дослідження. Самостійно проведені комплексні обстеження хворих. Спільно з професором Анатолієм Павловичем Левицьким виконана експериментальна робота в ході якої був визначений стан печінки щурів при антигелікобактерній терапії, преднізолоновому імунодефіциті та метаболічному синдромі, а також вплив антидисбіотичних препаратів на стан печінки у щурів після антигелікобактерної терапії. Дисертантом особисто проведено аналіз, систематизацію та статистичну обробку отриманих результатів у вигляді таблиць і графіків, написано всі розділи роботи,

сформульовано висновки. Інтерпретація результатів, основні наукові положення належать автору. Особисто підготувала до друку наукові статті та тези доповідей. Здобувачем не були використані результати та ідеї співавторів публікацій, конфлікти інтересів відсутні.

Апробація результатів дослідження. Результати досліджень та основні положення роботи викладені та обговорені на науково-практичних конференціях: «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини»: науково-практична конференція (Одеса, 2013 р.), «Традиции и инновации внутренней медицины»: VIII Южно-украинская научно-практическая конференция (Одеса, 2013 р.), «Актуальні проблеми внутрішньої медицини – класичні уявлення і сучасні тенденції»: IX Південноукраїнська науково-практична конференція (Одеса, 2014 р.), XIII-е чтения им. В.В. Подвысоцкого: науково-практична конференція (Одеса, 2014 р.), «Вища школа в рішенні проблем внутрішньої медицини»: X ювілейна Південноукраїнська науково-практична конференція (Одеса, 2015 р.), XIV-е чтения им. В.В. Подвысоцкого, науково-практична конференція (Одеса, 2015 р.), «Досягнення клінічної фармакології та фармакотерапії на шляхах доказової медицини»: науково-практична конференція з міжнародною участю (Вінниця, 2015 р.), «Профілактична медицина: здобутки сьогодення та погляд у майбутнє»: науково-практична конференція з міжнародною участю (Дніпропетровськ, 2016 р.), XV-е чтения им. В.В. Подвысоцкого: науково-практична конференція (Одеса, 2016 р.), «Патофізіологія і фармація: шляхи інтеграції»: національний конгрес патофізіологів України (Харків, 2016 р.), XVI-е чтения им. В.В. Подвысоцкого: науково-практична конференція (Одеса, 2017 р.), «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини»: науково-практична конференція з міжнародною участю (Одеса, 2018 р.), «Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку»: науково-практична конференція (Одеса, 2018 р.), «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини»: науково-практична конференція з

міжнародною участю (Одеса, 2019 р.), XXI читання ім. В.В. Підвисоцького: науково-практична конференція (Одеса, 2022 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації «Роль дисбіозу в розвитку патології гепатобіліарної системи у хворих на хронічний гелікобактеріоз» опубліковано 44 наукових роботи: 30 статей (20 – категорії Б в журналах, рекомендованих МОН України, 3 – в журналах, що індексуються в Scopus/Web of Science, 7 – у зарубіжних наукометричних виданнях); 13 тез – в збірниках матеріалів з'їздів, конгресів та науково-практичних конференцій, 1 патент України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 352 сторінках машинописного тексту та складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 9 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків та списку використаних джерел, що складає 323 джерела обсягом 36 сторінок, з них кирилицею – 57, латиницею – 266. Дисертація ілюстрована 92 таблицями та 40 рисунками.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРОБЛЕМУ ВПЛИВУ ДИСБІОЗУ НА ГЕПАТОБІЛІАРНУ СИСТЕМУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕЛІКОБАКТЕРІОЗ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Останнім часом приділяється велика увага взаємозв'язку гелікобактеріозу та методів його ерадикації з розвитком дисбіотичних процесів у складі аутохтонної мікрофлори.

Встановлено, що ГП є однією з найпоширеніших на земній кулі інфекцій. 1,5-2 млрд. жителів планети інфіковані НР, особливо в країнах Африки, Азії та Латинської Америки, що розвиваються, [71, 114, 126, 217], де вже до 10-річного віку у 80 % населення виявляють колонізацію СОШ ГП [190]. Як встановлено, нині ця інфекція є причиною 100 % випадків хронічного антрального неатрофічного гастриту, над 95 % усіх дуоденальних виразок, майже 90 % доброякісних виразок шлунка, не пов'язаних з прийомом лікарських препаратів, та 60-70 % випадків раку шлунка [5, 38, 42, 186, 277], а також ініціює розвиток поліпоподібних утворень СОШ [6, 36, 90, 105, 185]. Заселення СОШ НР не завжди викликає розгорнуту картину хронічного гастриту типу В (неатрофічного гастриту). Дуже часто захворювання має прихований (латентний) характер або набуває характеру носійства. Носійство у практично здорових людей може бути пов'язано з заселенням СОШ слабковірулентними штамми або зменшенням кількості рецепторів на поверхні шлунка, що сприяє адгезії мікроорганізму [143, 195, 248].

Не викликає сумнівів, що контамінація СОШ людини НР відбувається з давніх часів. Так, за допомогою полімеразної ланцюгової реакції антигени НР виявлені у південно-американських мумій в Колумбії, яким налічується 1700 років [231, 256]. Дані з вивчення гелікобактеріозу в Австралії, Великобританії, Бельгії, Нідерландів, ФРН, Данії, Італії, Ізраїлю, Ірландії, Перу, Польщі, Саудівської Аравії, США, Тайваню, України, Фінляндії, Франції, Швеції,

Шотландії, Естонії, а також Індії, Малайзії та Японії, свідчать про велику поширеність гелікобактеріозу. Найменша ураженість НР відзначена в Малайзії, де серед здорових осіб антитіла до НР виявлені тільки у 4,6 %; у хворих із патологією ШКТ ця цифра була вищою, ніж у здорових, але нижчою, ніж в інших країнах. У Швеції, наприклад, антитіла до НР виявлені у 48 % людей, які вважають себе здоровими, а в Японії - у 74,7 % обстежених. Забрудненість «здорових» дітей становить від 0 до 27 % [224].

Останнім часом число дітей, які страждають на хронічні запальні захворювання верхніх відділів ШКТ неухильно зростає [141]. Вже у новонароджених дітей НР виявляють у 5,4 % і до 13-15 років інфікованість сягає 58-72 %. НР-інфекція виявляється на поверхні СОШ у дітей, починаючи з 2-місячного віку, а серопозитивні реакції на наявність НР були позитивними у 28-денних немовлят, матері яких були інфіковані цим мікробом [182]. Як показали дослідження багатьох авторів, однією з основних ланок поширення ГІ є сімейний чинник, при якому передача інфекції відбувається в результаті тісного контакту між членами сім'ї, наймовірніше, фекально-оральним шляхом передачі, враховуючи здатність НР переходити при несприятливих умовах в кокову форму, здатну виводитися з організму з фекаліями [72, 101, 154]. Так, зокрема НР визначався у всіх батьків і у 70 % братів і сестер у групі дітей від 1 року до 14 років, які перебували на лікуванні з приводу різних захворювань верхніх відділів ШКТ і у яких на поверхні слизової визначали НР, хоча 46 % родичів не скаржилися на стан органів травлення. Після проведеного лікування та ерадикації ГІ у хворих дітей рецидив гелікобактеріозу в 2 рази частіше спостерігався в тих родинях, де лікувалися тільки обстежувані діти порівняно з сім'ями, в яких терапію отримували всі родичі. Причому в родинях, де було кілька дітей (2 і більше), рецидив наступав на 12 % раніше, ніж у сім'ях з однією дитиною [174]. Доказ фекально-орального шляху передачі знайшло відображення в роботах з обстеження пацієнтів, що проживали в тривалому тісному контакті, і, як правило, однакові штами виділялися у дітей, які перебували в одній кімнаті [142, 174] та у

подружніх пар [144, 230]. Також, доказом цього шляху передачі стали дослідження дорослих індивідуумів у закритих колективах (військові підрозділи, екіпажі кораблів і т.д.), де тривалий час всі члени цих колективів користувалися загальними столовими приборами та санвузлами, що призводило до швидкого масового інфікування [16, 70, 124, 148, 230]. Так, при проведенні досліджень зі швидкості зараження ГІ з'ясували, що швидкість зараження залежить від простору, в якому знаходяться члени колективу.

Helicobacter pylori – одна із найпоширеніших інфекцій у світі. Доведено клінічну значимість ГІ в розвитку захворювань гастродуоденальної зони, таких як хронічний гастрит, ВХШ та ВХДПК, MALT-лімфома та рак шлунка. Підтверджено також дані, що ГІ асоційована з розвитком ряду шлунково-кишкових захворювань.

Helicobacter pylori – це грамнегативні, неспороутворювальні, спіралеподібної форми бактерії довжиною 2,2-5,0 мкм та діаметром 0,5-1 мкм із закругленими кінцями. Мікроорганізм здійснює рухи за рахунок наявності на одному з полюсів від 2 до 6 джгутиків. Джгутики оточені мембраноподібним чохлам, що захищає їх від деполаризації при зниженні значень рН шлунка. Однополярність джгутиків бактерії забезпечує високий поворотний момент, необхідний для переміщення у в'язкому середовищі шлунка, та штопороподібну рухливість.

Дані про НР вказують на існування трьох морфологічних форм: S-, C- та U- кокоподібних форм. *In vivo* та при оптимальних умовах культивування *in vitro* НР існує у вигляді S-подібної зігнутої бактерії з 1-3 завитками та пучком з 5-7 джгутиків. Під впливом несприятливих умов (температура, рН, нестача поживних речовин, дія антибіотиків) мікроорганізми можуть трансформуватися в кокоподібні форми. Saito N. та співавт. (2003) виділили 3 типи кокоподібних форм: нежиттєздатні, життєздатні культивовані та некультивовані. C- та U-подібні форми є проміжними при трансформації мікроорганізму в неактивну (сплячу) фазу за несприятливих умов. Морфологічні зміни супроводжуються зниженням метаболічної активності,

зокрема уреазної активності, але при цьому гени, що кодують її синтез, продовжують виявлятися. Ці дані вказують на те, що процес морфологічної та біохімічної трансформації має фенотипічний характер і не охоплює генотип. Можлива також реверсія неактивних форм в вегетативні. За несприятливих умов у НР вмикаються адаптаційні механізми, спрямовані на збереження виду, при цьому проміжні та кокові форми не втрачають інфекційних властивостей та здатні викликати рецидиви.

Культуральні властивості НР заключаються в тому, що вони є мікроаерофілами (оптимальна концентрація кисню – 3-15 %) та капнофілами (оптимальна концентрація вуглекислого газу – 10-15 %). Хіа Н. і співавт. (1994) отримали культуру бактерій *H. pylori*, що виростає в аеробних умовах, але відрізнялася меншим розміром колоній та низькою частотою поділу мікробних клітин. Цей феномен можна пояснити тим, що при низькій концентрації бактеріальної популяції НР є мікроаерофілами, а при високій можуть рости в аеробних умовах.

Бактерія НР вимоглива до живильних середовищ, у складі яких необхідна наявність крові або сироватки. На кров'яному агарі спостерігаються зростання через 2-5 доби у вигляді дрібних (діаметром 1-2 мм), вологих, прозорих колоній. Деякі штами проявляють гемолітичну активність (а-гемоліз). Оптимальна температура росту становить 37 °С, але деякі штами можуть рости при + 30 °С і + 42 °С [7]. Оптимальне значення рН - нейтральне, ближче до слабколужного (8,5) середовища.

Культивування НР не можливе без використання амінокислот, таких як аргінін, гістидин, ізолейцин, лейцин, метіонін, фенілаланін, валін та серин, які виступають в якості факторів росту та розмноження та необхідні не тільки для синтезу білків, але й є основним джерелом енергії. Культивування НР можна здійснювати як на щільних, так і на рідких середовищах, але у зв'язку з труднощами виділення цих бактерій на рідких середовищах на практиці використовують агар. Для культивування НР середовища можна розділити умовно на селективні та неселективні. В даний час для виділення НР

рекомендована комбінація неселективного та селективного середовища або двох селективних. Обов'язковими компонентами є базовий агар, а для селективних – інгібітор росту супутньої мікрофлори (ванкоміцин для пригнічення росту грампозитивних коків; поліміксин, налідиксова кислота, колістин, триметоприм, цефсулодин для пригнічення росту грамнегативних бактерій; ністатин, амфотерицин В для гальмування росту грибів). НР – дуже примхливий мікроорганізм, що вимагає додаткових факторів (вітамінів, мікроелементів), які підсилюють його ріст. Обов'язковим компонентом середовища повинна бути добавка 5-10 % крові або сироватки тварин (коня, барана). Використання крові людини обмежено наявністю у більшості дорослого населення захисних антитіл, здатних пригнічувати ріст НР. При цьому еритроцити можуть бути лізовані, щоб ростові речовини могли бути використані швидше, що досягається при застосуванні «шоколадного агару» (лізис еритроцитів відбувається при нагріванні крові, у зв'язку з чим вона набуває кольору шоколаду). Запропоновано використання інших ростових добавок: ячний жовток, вугілля, крохмаль, альбумін бичачої сироватки, циклодекстрин [218]. Cellini L. і співавт. (1992) розробили середовище з додаванням 2 % ізовіталексу та геміну (10 мг/л). Інша добавка 2, 3, 5 - трифенілтетразолінхлорид сприяє швидкій ідентифікації колоній НР. У результаті метаболічного використання бактерією цієї речовини вона перетворюється в нерозчинний формазан, і колонії НР фарбуються в золотистий колір. Jiang X. і співавт. (2000) в якості ростових добавок запропонували використання сульфату заліза, пірувату натрію і свинячого муцину. Для виділення НР запропоновані диференційно-діагностичні середовища, що містять сечовину та індикатор.

Схожий зі щільними середовищами склад (основи, ростові та селективні добавки), умови культивування НР використовуються і в рідких середовищах, однак цей процес доволі трудомісткий та в лабораторіях не знайшов широкого застосування. Але спосіб культивування НР на рідких поживних середовищах незамінний в наукових цілях для вивчення фізіології, метаболізму, експресії

генів, що кодують фактори патогенності. Його використовують переважно за необхідності отримання великих кількостей мікробної маси при субкультивуванні для вивчення ферментів, екзо- і ендотоксинів. Запропоновано різні основи рідких середовищ: Brucella-бульйон, серцево-мозковий бульйон, соєвий бульйон з ростовими добавками (сироватка, дріжджовий екстракт, циклодекстрин та інші) і антимікробними препаратами (ванкоміцин, налідиксова кислота, амфотерицин В). Запропоноване також середовище, що має постійний склад вітамінів і мікроелементів без додавання сироватки – serum-free Nam's F-12. При зростанні на рідких поживних середовищах бактерії мають типову звивисту форму, рухливі та біохімічно активні, повноцінні в антигенному відношенні властивості.

Helicobacter pylori продукує каталазу і оксидазу, однак описані й каталазонегативні види. У великій кількості виділяє уреазу, розкладає вуглеводи. Тести на утворення H_2S , відновлення нітратів в нітрити варіабельні. Також бактерії виділяють ЛФ, гамма-глутамілтранспептидазу, лейцинамінопептидазу. Для диференціювання від бактерій родини Campylobacteriaceae використовують тести на визначення здатності НР рости в присутності 2, 3, 5 - трифенілтетразолін хлориду (0,4 і 1 мг/л), селеніту натрію (0,1 %), гліцину (1 %); відсутність зростання у 8 % розчині глюкози та 3,5 % хлориду натрію; чутливості до цефалотину та стійкості до налідиксової кислоти.

Данна бактерія продукує також широкий спектр ферментів: уреазу, цитохромоксидазу, каталазу, лужну фосфатазу, алкогольдегідрогеназу, ліпазу, у-глутамілтранспептидазу, лейцинамінопептидазу, протеази та ліпази, але не виділяє цукроволітичні ферменти. Метаболізм НР забезпечується енергією при метаболізмі трикарбонних кислот та амінокислот. У ході еволюції ця бактерія набула властивостей, що дозволяють їй виживати в несприятливих умовах навколишнього середовища, вона здатна змінювати умови свого мікрооточення. В умовах кислого середовища «вмикається» потужна система залучення - відбувається вироблення великої кількості уреазу, але при рН = 8

відбувається загибель бактерії, тому в умовах нейтрального середовища НР «включає» систему оксидазних ферментів, які при окисленні субстрату призводять до виділення іонів водню, що зміщує рН в кислий бік. Окислювальні ферменти не тільки закислюють мікрооточення, але й продукують активні форми кисню, що пошкоджують тканини слизових оболонок. Таким чином, при кислотно-лужному середовищі менше б токсичний ефект проявляє уреаза, а при зміні рН в лужний бік (що часто виникає на тлі застосування антисекреторних препаратів) шкідливу дію чинять оксидази.

Найважливішим фактором патогенності НР є його здатність колонізувати епітелій шлунка та метапластично змінений епітелій дванадцятипалої кишки. Спіралеподібна форма та наявність на одному полюсі джгутиків дозволяє мікроорганізму швидко пересуватися в товщі слизу і проникати крізь міжклітинні контакти. Роль рухливості в якості фактора колонізації була продемонстрована в 1992 р Eaton К. і співавт.

Джгутики НР представлені комплексом білків - флажеліну HraA, FlaA, FlaB, FlaD, FlgK. З них HraA, FlaA, FlaB і виявлені у штамів, виділених від пацієнтів з шлунковими захворюваннями. Ці флажеліни є первинними мішенями в гуморальній імунній відповіді після інфікування. У структуру джгутиків входить комплекс білків, що складаються з FliM, FliN, FliG, FliY. Встановлено, що гени FliM, FliG, FliY не здатні продукувати джгутики, а FliN здатний синтезувати джгутики, але вони дефективні, тому ці штами нерухомі. НР в залежності від середовища рухається по різному: «плаває» - swimming (в рідкому середовищі), «ковзає» - spreading (в напіврідкому агарі), «плазує» - swarming (на щільному середовищі).

Останні дослідження вказують на важливу роль в колонізації НР регулятора поглинання заліза, який регулює іонний гомеостаз, окислювальну відповідь та жгутиковий механізм, інший недавно виявлений фактор - Dsb-подібний білок HP0231 - бере участь в модуляції моторики, окислювально-

відновлювальному гомеостазі та має важливе значення для колонізації шлунка НР.

Важливою властивістю бактерій є здатність секретувати компоненти глікокаліксу, що дозволяє утворювати біоплівки та сприяє колонізації епітелію і виживанню в несприятливих умовах. Суцільне покриття біоплівкою слизової оболонки шлунка спостерігається у уреазопозитивних пацієнтів, тоді як у уреазонегативних таке покриття становить менше 2 % поверхні. Здатність цієї бактерії формувати біоплівку не пов'язана з гідрофобністю клітинної стінки, рухливістю і аутоагрегацією, але є штамзалежною ознакою. Наявність сироватки в середовищі гальмує адгезію, а додавання муцину, навпаки, підвищує кількість клітин бактерій у вигляді просвітних форм і знижує кількість плівкових.

Утворенню біоплівки сприяють різні фактори навколишнього середовища, такі як: сприятлива температура, рН, мікроаерофільні умови, низькі концентрації антибіотиків. Необхідно відзначити, що у випадках формування біоплівок ерадикаційна кватротерапія може виявитися неефективною, хоча *in vitro* штами *H. pylori* проявляють чутливість до тих же препаратів. Дослідження з вивчення впливу компонента N-ацетилцистеїну підтвердило його здатність руйнувати біоплівки, що вказує на те, що терапія, спрямована на біоплівки, може бути успішною для лікування НР - асоційованих захворювань.

Адгезія НР до епітеліальних клітин шлунка полегшує доступ бактерії до живильних речовин та доставку ефекторних молекул і є найважливішим фактором патогенності. Рецепторами для НР є молекулярні структури, що входять до складу слизу: залишки сіалових кислот, сульфогрупи глікопротеїнів, гліколіпідів, фосфоліпідів та залишки фукозу Льюїс-подібних антигенів, властивих не тільки клітинам епітелію шлунка, але й еритроцитам групи крові I (0). Показана також здатність мікроорганізму зв'язуватися з білками сполучної тканини, зокрема з колагеном, ламініном, вітронектином та ін. НР володіє великим набором поверхневих мембранних білків - Нор (Нр

outer membrane proteins), що відіграють важливу роль в адгезії та адаптації до макроорганізму. Геном НР містить більш ніж 30 *omp* генів, які можна розподілити на 2 підгрупи: *hop* (*Helicobacter* outer membrane proteins) і *hor* (*hop*-related groups). *Нор*-підгрупа кодується 21 геном і включає 2 відомих адгезини: *babA* (Lewis blood group antigen-binding adhesion) і *sabA* (sialic Lewis X antigen-binding adhesion). Ці адгезини розпізнають специфічні вуглеводні фрагменти шлункового епітелію, що сприяє інфекції та запальним процесам в ШКТ.

Білки *Bab* (blood group antigen-binding adhesion-адгезин, асоційований з групою крові), гени яких (*babA* і *babB*) наявні у вигляді кількох алелів, зумовлюють адгезію НР з системою антигенів Lewis на епітеліальних клітинах СОШ. *In vitro* було показано, що бактерії специфічно зв'язуються із СОШ, і цей процес регулюється фукозилітованими антигенами цієї групи. Деякі дослідники вказують на те, що штами з високим рівнем експресії *babA* визначають більш серйозні пошкодження слизової та частіше асоційовані з виразкою шлунка [42] і раком шлунка [38].

Водночас різноманітність генів *babA* і *babB* може впливати на вибірковість адгезії різних штамів НР [39]. Відомо, що *babA* опосередковано пов'язаний з кислоточутливим процесом та реагує на підвищення рН [40]. Білок *babA* відіграє роль в кислотній адаптації бактерії у відповідь на зміни секреції соляної кислоти в ході прогресування захворювання. Зв'язування *babA* з глікокон'югатами інгібує проліферацію, викликану бактеріальною агрегацією, що вказує на нову роль муцину в захисті хазяїна проти НР [41].

Зовнішній запальний білок *oirA* (outer inflammatory protein) підтримує запалення СОШ, пов'язаний із секрецією ІЛ-8 та ІЛ-6, ступенем обсіменіння НР, виразністю нейтрофільної інфільтрації, розвитком інтерстиціальної метаплазії. Yamaoko Y. и співавт. (2006) виявили асоціацію *oirA*-позитивних штамів з дуоденальною виразкою та нейтрофільною інфільтрацією, тоді як *sabA* генотип був асоційований з раком шлунка, кишковою метаплазією, атрофією тіла шлунка [277]. До адгезії бактерій також відносять і NLBH (neuraminyl lactose binding haemagglutinin, гемаглютинін, що зв'язує

нейрамініллактозу), яка представляє собою білок (3 кДа), що впливає на секрецію соляної кислоти парієтальних клітин [83]. HpaA (Hr adhesin A), представлений поверхневими ліпопротеїнами alpA и alpB, забезпечує прикріплення бактерії до епітелію шлунка [228].

Крім того, існують і інші протеїни, такі як alpA (hopC), alpB (hopB), hopZ, що також беруть участь в адгезії та опосередковують тропізм НР до СОШ, але остаточно їх роль поки не встановлена [117, 212].

Важливим фактором патогенності НР є здатність до утворення уреаз. Вона представлена M^{2+} - залежним ферментом, що складається з субодиниць ureA (26,5 кДа) та ureB (60,3 кДа), які утворюють повну молекулу з молекулярною масою 540 кДа. Уреаза, що складається з субодиниць ureA, ureB, ureC, ureI, є маркером інфекції НР та фактором захисту мікроорганізму від дії соляної кислоти, забезпечує тривале персистування бактерії на СОШ людини, підсилює запальні реакції за допомогою активації моноцитів, нейтрофілів, секреції цитокінів, утворення вільних радикалів та окису азоту. НР виробляє величезну кількість цього ферменту, що дозволяє нейтралізувати кисле середовище і створювати навколо бактерії мікрооточення у вигляді «хмари» з аміаку. Від інших уреазопозитивних бактерій відрізняється утворенням позаклітинної уреазі за рахунок аутолізу частини клітин та адсорбції ферменту на поверхні бактерій.

Враховуючи сильні антигенні властивості уреазі зв'язуватися з антитілами, комплекс антиген-антитіло, що утворився, видаляється з поверхні бактеріальної клітини, тим самим, захищаючи НР від лізису. Провідна роль уреазі в колонізації СОШ була доведена на тваринах-моделях, коли уреазанегативні штами НР були не здатні колонізувати епітелій шлунка гнотобіонтів, навіть після нейтралізації соляною кислотою.

Цей фермент має й інші важливі функції. Уреаза діє на епітеліоцити як токсин: утворюються іони амонію, які здатні руйнувати щільні міжклітинні контакти і пошкоджувати епітелій. Зокрема встановлено його цитотоксичну дію на клітини епітелію СОШ *in vitro* [87]. Уреаза також є індуктором гострих

та хронічних клітинних запальних відповідей хазяїна. Велика субодиниця уреаз (ureB) стимулює хемотаксис лейкоцитів. Взаємодія аміаку з нейтрофілами стимулює синтез мієлопероксидази, яка запускає ряд біохімічних реакцій з утворенням високотоксичних продуктів (перекис водню, хлориста кислота, монохлорамін та інших), що шкідливо впливають на СОШ [125].

Додатковим механізмом розвитку запальної відповіді, опосередкованим через його медіатори, є здатність уреазі гелікобактера індукувати агрегацію тромбоцитів з подальшим запуском метаболізму арахідонової кислоти по ліпооксигеназному шляху. Крім того, уреазу бере участь в запальній реакції та сприяє адгезії, взаємодіючи з рецепторами CD74 шлункового епітелію.

Цитотоксичність - найважливіший фактор патогенності НР. Останні дослідження показують, що НР сприяє пошкодженню епітеліальних клітин за допомогою вироблення цитотоксинів *vacA* (vacuolating-associated cytotoxin) та *cagA* (cytotoxin-associated gene).

Токсин *vacA* (140 кДа) кодується геном *vacA*, що існує у всіх штамів НР, і відображає алельну різноманітність в трьох основних ділянках: «S» (signal - сигнальний), «I» (intermediate - проміжний), «M» (middle - середній). Рівень секреції токсину визначається мозаїчною структурою *vacA* гена. Ділянки *vacA* існують в двох алельних типах - s1 і s2, i1 і i2, m1 і m2, що обумовлює відмінність між штамми в цитотоксичній активності. У s1 ідентифіковані підтипи: s1a, s1b, s1c.

Штами НР, що мають генотипи s1m1 і s1m2, мають максимальний або середній рівень секреції цитотоксину, тоді як штамми s2m2 проявляють незначну токсичну активність. Що стосується «I» ділянки, то s1m2 генотипи, що мають i1, є вакуолізуючими, а штамми s1m2, мають i2 алель - невакуолізуючими [120]. Нещодавно Sinnett C. і співавт (2016) описали новий поліморфізм гена проміжної ділянки *vacA* i1 підтипу, який асоційований з рівнем запалення СОШ у НР-позитивних пацієнтів та підвищенням ризику захворювань. Інше дослідження повідомило про *vacA*-залежний

патогенетичний механізм, що призводить до фосфорилування *casA* на клітинній лінії дуоденальної карциноми AZ-521 [161].

Вакуолізується токсин *vacA* *in vitro*: викликає формування вакуолей в клітинах *in vivo* і викликає утворення ерозій та виразок [111]. Цей цитотоксин збільшує проникність мембран щодо аніонів, достовірно зменшує швидкість реепітелізації експериментальних виразок та проліферацію епітеліоцитів за рахунок порушення функцій клітини, пов'язаних з цілісністю її цитоскелета, пасивний транспорт сечовини через епітеліальні клітини шлунка впливає на виживання НР в клітинах хазяїна, знижує вміст АТФ в епітеліоцитах, стимулює апоптоз клітин. При низьких значеннях рН неактивні додекамери *vacA* розпадаються на мономери, а при взаємодії з фосфоліпідним шаром відновлюються як гексамер аніон-селективні канали. *VacA* змінює роботу протонних насосів і впливає на потік іонів, викликаючи при цьому накопичення вакуолей в клітинах, що призводить до атрофії СОШ [95].

Можливо, вакуолі, що утворюються, захищають НР від бактеріцидної дії лізосом, сприяють персистенції бактерій. *VacA* порушує транспорт білків, збільшує проникність мембран, пошкоджує цитоскелет, а також пригнічує опсонізацію бактерій, тим самим, порушуючи нормальне функціонування захисних механізмів СОШ. Крім того, *vacA* стимулює дифузію уреазі через епітелій, роблячи підслизовий шар доступним для дії ферменту. Очищений цитотоксин *vacA* інгібує проліферацію епітеліоцитів і зменшує швидкість загоєння ВХ [55].

Штами з *si* алелю секретують активний токсин та асоційовані з високим ризиком розвитку ВХ та раку шлунка (РШ), а комбінація *si / s2* або *s2* знайдена у хворих на РШ [186]. Підтип *m1* демонструє сильнішу вакуолізуючу активність, ніж підтип *m2*, і пов'язаний з підвищеним ризиком пошкодження епітелію шлунка та канцерогенезом. Також показано, що її алель асоційована з аденокарциномою шлунка. Дослідниками також встановлено, що жителі країн Латинської Америки, Близького Сходу, Африки, інфіковані *si* або *m1*

штамами, мають підвищений ризик розвитку ВХ та РШ порівняно з особами, інфікованими штамми s2 і m2.

Також є дані про наявність відмінностей між штамми в поширеності генотипів за географічним походженням. Наприклад, штамми m1 поширені в країнах Північно-Східної Азії, таких як Японія, Південна Корея, а штамми m2 переважають в країнах Південно-Східної Азії, таких як Тайвань, В'єтнам, але при цьому зв'язок між розвитком певних захворювань і географічним регіоном не визначена.

«Острівець патогенності» *cag-PAI* у НР - це ділянка хромосомної ДНК, що містить приблизно 31 ген, що кодує білки IV секреторної системи і розділений на 2 ділянки: *cagI* і *cagII*. Цитотоксин *cagA*, маркер «острівця патогенності» бактерії, бере участь в утворенні виразок, розвитку атрофії, руйнуванні міжклітинного матриксу і базальної мембрани, пухлинної інвазії та метастазуванні за допомогою індукції комплексу uPA (urokinase-type plasminogen activator) і uPAR (urokinase-type plasminogen activator receptor) в раковій клітині в шлунку, стимуляції вироблення ІЛ-8, сприяє підвищенню активності антрального гастриту.

Цитотоксини *cagC*, *cagE*, *cagH* стимулюють вироблення ІЛ-8, а *cagF* залучений у процес розпізнавання і доставки *cagA* в канали T4SS (IV секреторної системи). Функція IV секреторної системи полягає в транспортуванні ефektorних молекул бактерії до еукаріотичних клітин. За перенесення *cagA* безпосередньо в епітеліоцити відповідають продукти генів, що входять до складу «острівця патогенності» *cag-PAI*: прикріплений до мукоцитів, подібний до дії «молекулярного шприця», він вприскує в клітину *cagA*. Після доставки в клітину хазяїна продукту термінального гена «острівця патогенності» (*cagA*) піддається фосфорилуванню і активує еукаріотичну фосфатазу, що призводить до дефосфорилування білків клітин хазяїна і морфологічних змін. Цей фосфорильований білок змінює активність генів цитокінів, що ініціюють фагоцити і, таким чином, викликає індукцію ІЛ-8, а також потужну активацію нейтрофілів. З активністю фосфорильованого

cagA пов'язують транскрипцію ядерних генів, що пояснює високу частоту виникнення раку шлунка у людей, інфікованих cagA позитивними штамми гелікобактер пілорі і його участь в канцерогенезі [119]. Наявність гена cagA асоційована з високим рівнем запалення, яке через ланцюг послідовних перетворень призводить до більш серйозних захворювань, таких як виразка шлунка та рак шлунка [186]. Jang S. і співавт. (2017) повідомили, що деякі штамми НР є гетерогенними щодо копій cagA (до 4 копій), розташованих в хромосомі, число яких може змінюватися і безпосередньо пов'язано з токсичністю [277].

У західних країнах повідомлялося, що особи, інфіковані cagA-позитивними штамми, більш схильні до ризику розвитку виразки та раку шлунка, ніж інфіковані cagA-негативними штамми НР. Однак у жителів країн Східної Азії такої залежності не встановлено. Дослідниками також обговорюється роль cagA-позитивних штамів НР при патології інших органів та систем, наприклад, при серцево-судинній патології, аутоімунному ураженні щитоподібної залози.

Крім того, cagA – це поліморфний ген, який представлений різною кількістю повторюваних послідовностей, розташованих у 3-й ділянці. Кожна повторювана ділянка cagA містить Glu-Pro-Ile-Tyr-Ala (ЕРІУА) профілі, що включають фосфорилування тирозину. Згідно з розшифрованих ЕРІУА послідовностей профілю розрізняють 4 сегменти: ЕРІУА-А, ЕРІУА-В, ЕРІУА-С, ЕРІУА-Д, кожен з яких містить ЕРІУА-А ділянку, що повторюється. Але профілі ЕРІУА послідовностей мають географічні особливості, чим можна пояснити відмінності в поширеності РШ в різних країнах. Так, в ЕРІУА-А повторюється ділянка cagA гена західних ізолятів НР, асоційованого з ЕРІУА-А, ЕРІУА-В, ЕРІУА-С сегментами (А-В-С тип cagA). ЕРІУА-С сегмент варіабельно повторюється (до 3 разів) в тандемі серед різних cagA штамів. CagA штамми, виділені зі східно-азіатських ізолятів НР, також містять ЕРІУА-А і ЕРІУА-В сегменти, але без повторення ЕРІУА-С сегмента, замість якого вони мають ЕРІУА-Д сегмент, унікальний для цього регіону. Відповідно в

ЕРІУА-А повторюється ділянка *sagA* гена східноазіатських ізолятів бактерій і знаходиться в асоціації з ЕРІУА-А, ЕРІУА-В, ЕРІУА-Д сегментами (А-В-Д тип *sagA*) [70]. Західні *sagA* штами, які мають повторюваний ЕРІУА-С сегмент, частіше асоційовані з розвитком передракових змін та РШ [186].

Дані, отримані при вивченні ролі повторюваного сегмента, дозволяють припустити, що штами НР, які мають ці послідовності, менш стійкі до дії соляної кислоти, на що вказує їх наявність при атрофічному гастриті, при якому знижена її секреція. У дослідженні Yamaoka Y. і співавт (2011) показано, що захворюваність на рак шлунка найбільш висока в країнах Східної Азії, але вона також висока і в деяких країнах Південної Америки, таких як Колумбія та Перу, де переважно циркулюють *sagA* штами. Однак при порівняльному вивченні частоти утворення повторення ЕРІУА-С сегмента, встановлено, що 57 % ізолятів НР з Колумбії мають два ЕРІУА-С сегменти і тільки 4 % ізолятів з США, де частота РШ є однією з найнижчих.

Таким чином, поширеність ЕРІУА-С сегмента в популяції може бути одним з факторів, що пояснюють наявність географічних відмінностей в поширеності РШ [42]. У НР описаний білок IceA (Induced by contact with epithelium), який кодується геном *iceA*. Він існує в двох алельних варіантах: *iceA1* і *iceA2*. Ген *iceA1* регулює взаємодію НР з клітинами шлункового епітелію і проявляє гомологію з геном *Neisseria lactamica*, що кодує специфічну ендонуклеазу рестрикції [81]. Ген *iceA2* не має гомології з відомими генами, функції його поки не встановлені, але деякі дослідження вказують на його зв'язок з не виразковою диспепсією. Згідно з результатами дослідження van Doorn L. і співавт. (1998), *iceA1* є маркером ВХШ [99]. Схожі результати описані Shiota S. і співавт., згідно з якими *iceA1* пов'язаний з розвитком виразки шлунка, незалежно від *sagA* статусу [119]. В інших дослідженнях показано зв'язок генотипу *iceA1* з посиленням інфільтрації власної пластинки СОШ нейтрофілами, експресією ІІ-8 і гострим запаленням. У малайзійському дослідженні поширеність *iceA1* і *iceA2* була низькою, і не

відзначалося достовірної кореляції між цими факторами патогенності, клінічною формою патології і індивідуальними особливостями пацієнтів.

Метааналіз, що включав 50 досліджень, підтвердив зв'язок між алельним варіантом *iceA1* і *iceA2* і клінічними проявами, при цьому поширеність *iceA1* була достовірно вищою в Азії, ніж в західних країнах, тоді як *iceA2* був більш поширений в останніх.

У НР відкритий ген *DupA* (Duodenal ulcer promoting gene) локалізований у пластичній ділянці геному, який спочатку був описаний як маркер розвитку ВХ ДПК і захисний фактор від РШ [277]. Однак згодом інші дослідники показали, що він може бути пов'язаний з розвитком раку шлунка [185], тому функція цього гена до кінця не вивчена. Можливо, він асоційований з підвищенням продукції ІЛ-8, виявленим в епітеліальних клітинах шлунка як *in vivo*, так і *in vitro*.

Відсутність цього гена у бактерій, як вважають деякі дослідники, може бути пов'язана з підвищеною сприйнятливістю до низьких значень рН. Результати досліджень про зв'язок гена *dupA* з розвитком дуоденальної виразки або РШ мають суперечливий характер. Так, Roesler В. і співавт. (2011) припустили наявність можливого зв'язку між *dupA*, *vacA s1m1* і *cagA* позитивними штамами і розвитком РШ. Дослідження, проведене Wang М. і співавт. (2013), показало зв'язок цього гена з високим ризиком розвитку РШ в країнах Східної Азії: у всіх ізолятів від онкологічних пацієнтів було виявлено наявність *cagA*, у 31 % з них - *dupA* в асоціації з *vacA* генотипом, що може визначати високий ризик розвитку аденокарциноми шлунка в цьому регіоні.

Навпаки, Schmidt Н. і співавт. (2009) не виявили достовірних відмінностей між наявністю цього гена, отриманих від пацієнтів з дуоденальною виразкою, РШ та невиразковою диспепсією. Схожі результати були отримані в двох інших дослідженнях. Метааналіз і систематичний огляд підтвердили важливість гена *dupA* в розвитку ВХ ДПК, але не виявили взаємозв'язку між виразкою і РШ. Можливо, що генетична різноманітність НР

сприяє адаптації мікроорганізму до генетично різних етнічних груп і обумовлює різноманітність клінічних проявів інфекції [134].

Штами НР відрізняються великою різноманітністю [58, 90]. Генетична гетерогенність НР повинна розглядатися в двох аспектах: мікрорізниця та макрорізниця. Мікрорізниця є результатом спонтанних точкових мутацій, в більшості випадків вони є «мовчазні». Накопичення мутацій сприяє хронічному перебігу гелікобактерної інфекції. Принципово важливим є те, що мутаціям частіше піддаються гени, відповідальні за адаптацію НР до організму людини, а гени, необхідні для життєзабезпечення бактерії, відносно стабільні [157]. Макрорізниця виникає в результаті генетичних рекомбінацій. За даними Garcia-Vallve S. і співавт. (2000), основна роль в генетичному різноманітті належить саме рекомбінації. Зокрема, гени «острівця патогенності» *sag-PAI*, які НР придбав в результаті горизонтальної передачі від інших видів бактерій. Дослідники відзначають наявність кореляції між генотипом штаму і його географічним походженням. Крайній поліморфізм штамів НР, що ізолюються в різних географічних регіонах, може свідчити про недавню адаптацію цього мікроорганізму до організму людини. Модель, запропонована Berg D. (1999), пояснює географічне розмаїття штамів. Штами НР, маючи загальне генетичне походження, слідуючи за міграцією людини, розділилися на 2 групи: азіатську і західну, і розвивалися незалежно один від одного. Ця гіпотеза, підтримана роботою Suerbaum S. і співавт. (1998), пропонує поділ НР на основі різновидів генотипів *sagA* і *vacA* на 7 типів і підтипів. Потрапляючи в організм людини, НР пристосовує свій генотип до організму хазяїна і тому відбувається «селективний відбір» найбільш адаптованих штамів. Однак штами НР генетично неоднорідні не тільки на популяційному рівні, а й на рівні одного організму і навіть органу. Частота розповсюдженості цього феномена досить висока. Великий відсоток змішаних генотипів можна співвіднести з рівнем інфікування населення: чим вище частота інфікування, тим вище відсоток змішаних генотипів, що підтверджують дослідження португальських дослідників, де рівень інфікованості населення НР становить понад 80 %, а

відсоток змішаних генотипів по *vacA* – 37 % і *iceA* – 36,7 %. Так, Finger S. і співавт. (2006) виявили наявність більш одного штаму НР у половини з 63 обстежених пацієнтів. Описані випадки одночасної наявності у одного пацієнта *sagA*-позитивних і *sagA*-негативних ізолятів. Цей феномен може бути викликаний делецією частини або всього «острівця патогенності». За допомогою гібридизації *in situ* була виявлена кореляція між *sagA* і колонізацією СОШ: *sagA*-негативні штами колонізують апікальну частину епітеліальних клітин, а *sagA*-позитивні - міжклітинний простір. Результати генотипування штамів НР дозволяють спрогнозувати не тільки епідеміологічні показники захворювань, асоційованих з НР, але й передбачити їх динаміку в результаті лікування. Великий науковий інтерес представляє вивчення чутливості НР до антимікробних препаратів і факторів патогенності [144].

Пюрвеева К.І. і співавт. (2003) при вивченні невдалих випадків ерадикації виявили залежність між генотипами НР та наявністю генів резистентності до кларитроміцину. De Francesco V. і співавт. (2006) виявили взаємозв'язок між *sagA* і *vacA* статусом НР та резистентністю до кларитроміцину за допомогою ПЛР у реальному часі. Група дослідників з ОАЕ під керівництвом Mubarak S. (2007) повідомила, що мутації А (2142/43) G гена резистентності до кларитроміцину суворо асоційовані з генами патогенності *sagA* і *vacA*. Дослідження в цій галузі дозволять виділяти групу або групи хворих з певними генотипами, у яких є високий ризик невдалої ерадикації, і розробити заходи, що дозволяють цього уникнути.

АГБТ в даний час є стандартом лікування ХГ та ВХ, асоційованих з *Helicobacter pylori* [98, 114, 183]. На сьогодні використовуються комбінації антигелікобактерних препаратів, що призводять до 100 % ерадикації НР [106, 163, 200, 213], хоча їх описано близько 50, а принципи їх поєднання продовжують уточнюватися [226, 312].

У 1996-1997 рр. були рекомендовані єдині стандартні схеми АХБТ на всіх континентах, прийняті Європейським Маастрихтським консенсусом,

Американською Міжнародною конференцією фонду здоров'я, Азіатським консенсусом [43, 139], які включають два або три антимікробних препарати (препарат вісмуту, антибіотики: кларитроміцин, амоксицилін, тетрациклін - і / або метронідазол) та один антисекреторний препарат (блокатор протонної помпи – омепразол, пантопрозол, контролок).

Сучасні підходи до діагностики та лікування ГІ, що відповідають вимогам доказової медицини, відображені в підсумковому документі конференції, яка проходила в м. Маастрихт 21-22 вересня 2000 р. Положення цього документа є основною інструкцією з проблеми НР в країнах Європейського Союзу.

Друга Маастрихтська угода встановлює на перше місце серед показань до АХБТ ВХ, особливо відзначено, що ерадикаційна терапія при ВХ є необхідним лікувальним заходом, і обґрунтованість її використання при цьому захворюванні базується на очевидних наукових фактах. Підсумковий документ Маастрихтської конференції (2000) вперше передбачає планувати лікування ГІ, передбачаючи можливості його невдачі. Тому пропонується розглядати його як єдиний блок, що включає не тільки ерадикаційну терапію першої лінії, а й у разі збереження НР - другої лінії. Важливо відзначити, що число можливих схем АХБТ скорочено. Для потрійної терапії пропонується всього дві пари антибіотиків, для квадротерапії в якості антибактеріальних агентів передбачені тільки тетрациклін і метронідазол [173].

Терапія першої лінії: інгібітор протонної помпи (ІПП) (або блокатор H₂-гістамінових рецепторів) у стандартній дозі 2 рази на день + кларитроміцин 500 мг 2 рази на день + амоксицилін 1000 мг 2 рази на день або метронідазол 500 мг 2 рази на день. Потрійна терапія призначається, як мінімум, на 7 днів. Поєднання кларитроміцину з амоксициліном краще, ніж кларитроміцину з метронідазолом, тому що може сприяти досягненню кращого результату при призначенні лікування другої лінії - квадротерапії, котра призначається в разі відсутності успіху лікування [140, 191].

Терапія другої лінії: ППП у стандартній дозі 2 рази на день + вісмуту субсаліцилат / субцитрат (де-нол) 120 мг 4 рази на день + метронідазол 500 мг 3 рази на день + тетрациклін 500 мг 4 рази на день. Квадротерапія призначається, як мінімум, на 7 днів. Якщо препарати вісмуту не можуть бути використані як другий лікувальний курс, пропонується потрійна схема лікування на основі ППП. У разі відсутності успіху другого курсу лікування подальша тактика визначається індивідуально в кожному конкретному випадку [216].

Сучасна медицина вирішує питання діагностики та лікування захворювань з позицій доказової медицини, типовим прикладом такого розвитку у вигляді міжнародної гастроентерології є серія Маастрихтських консенсусів, присвячених веденню пацієнтів з *Helicobacter pylori* інфекцією [264].

Черговий Маастрихт V / Флорентійський консенсус проходив 8-9 жовтня 2015 року у Флоренції, на якому пройшло обговорення найбільш важливих питань, що стосуються ГІ. [238]. Метою дискусій експертів було вироблення найбільш обґрунтованих та сучасних стратегій в діагностиці, лікуванні та профілактиці ГІ.

Основні висновки Маастрихт V / Флорентійського консенсусу:

1. Тактика вибору схеми ерадикації НР повинна визначатися регіональною (популяційною) резистентністю мікроорганізму до кларитроміцину, метронідазолу і фторхінолонів. Крім того, слід враховувати індивідуальний анамнез застосування цих АБП.

2. У разі високої резистентності НР до кларитроміцину в популяції використання стандартної потрійної терапії не рекомендується. Поріг високої резистентності мікроорганізму до антибіотиків становить 15 %. Починати ерадикаційну терапію в таких випадках слід з квадротерапії, що містить вісмут або безвісмутвої квадротерапії, без кларитроміцину. При неефективності 1-ї лінії лікування використовують протокол з лівофлоксацином.

3. Стандартна потрійна та вісмутвмістна квадротерапія повинна мати тривалість лікування 14 днів. Рекомендується збільшити тривалість послідовної та супутньої терапії до 14 днів.

4. Майже всі нові варіанти ерадикаційних протоколів припускають використання подвійної дози ІПП 2 рази на день, частіше застосовується омепразол 40 мг 2 рази на день.

5. Більшість положень Маастрихт V / Флорентійського консенсусу, що стосуються ерадикаційної терапії, мають низький або дуже низький рівень доказовості і слабкий ступінь рекомендацій.

На думку багатьох авторів, НР може бути початковою ланкою, яка знаходиться на початку довгого патогенетичного ланцюга, що призводить до розвитку клінічно вираженого дисбактеріозу ШКТ. Тривала персистенція ГІ в ШКТ, яка супроводжується розвитком хронічного гелікобактеріозу та ВХ ДПК, масивна ерадикаційна антибіотикотерапія викликає вторинний імунодефіцит за рахунок пригнічення передусім біфідофлори з подальшою колонізацією СО умовно-патогенною та патогенною мікрофлорою. При цьому знижується резистентність макроорганізму до інфекції за рахунок пригнічення імунної реактивності. Під впливом НР може розвинути місцевий імунодефіцит СО ШКТ, зміна мікроекологічної структури шлунка, кишечника, що може замикати хибне коло запального процесу в СО органів травлення [227].

Все частіше зростає цікавість до зміни кількості та якості мікрофлори кишечника та її вплив на здоров'я та хвороби людини. Приводом для поглибленого вивчення бактеріальної мікрофлори людини слугують результати досліджень останніх років з використанням нових молекулярно-генетичних технологій, які дозволяють ідентифікувати численні види бактерій, що чинять спротив культивуванню. У 2008 р був відкритий глобальний проєкт «мікробіом людини», метою якого стала розшифровка генома бактеріальної мікрофлори людини. За даними Національного інституту здоров'я США, тільки 10 % клітин, що входять до складу людського організму,

є власне людськими, решта належить бактеріям, що населяють різні біотопи людини [45, 67, 153].

Сукупність мікробних популяцій кожної людини є унікальною і неповторною і називається мікробіомом людини. З сучасних позицій він розглядається не просто як сукупність безлічі мікробіоценозів з певним видовим складом, а як своєрідний екстракорпоральний орган, кількість клітин в якому в 10-100 разів перевищує загальне число еукаріотичних клітин всіх тканин та органів людини [75]. Результати генетичного аналізу показали, що в людському організмі співіснують понад 10 000 видів різних мікроорганізмів, загальне число яких становить трильйони. Відомо й те, що мікроорганізми обмінюються інформацією. Крім того, як правило, в кожній людині один з 10 000 видів мікробів є головним і представлений найбільш помітно. Важко уявити, але навколо кожного з нас постійно присутня персональна мікробна хмара радіусом від 1 до 50 метрів. Ніхто не знає всіх видів мікробів, що населяють організм здорової людини, адже донині проводилися дослідження тільки тих мікробів, які були причиною захворювань. Ніхто до кінця не знає, як саме мікроби впливають на наш організм і як індивідуальні варіації типів бактерій у здорових осіб впливають на можливий розвиток хвороб [79].

Мікрофлора ШКТ є збалансованою мікроекосистемою, яка в ході тривалої еволюційної взаємодії з організмом людини привела до формування «суперорганізму» – людини та його мікроценозу. Загальна маса всіх мікроорганізмів становить від 1 до 3 % маси тіла людини. Мікробіоценоз через різні механізми бере участь практично у всіх процесах в організмі людини, чи стосується це метаболізму харчових компонентів, чи підтримки активності центральної нервової системи. Подальше вивчення мікрофлори ШКТ дозволяє відкривати нові механізми її впливу на функції організму.

Будь-яке інфекційне втручання в здоров'я людини можна розглядати як порушення мікробіоценозу, яке можна коригувати за допомогою корисних мікроорганізмів загальна назва яких – пробіотики.

Термін «пробіотики» вперше був використаний в 1965 році D.M. Lilly і R.H. Stilwell для позначення мікробних субстратів, що стимулюють ріст інших мікроорганізмів. Згідно з сучасними визначеннями пробіотики – це живі мікроорганізми, які приносять користь здоров'ю організму хазяїна при введенні в адекватних кількостях [62]. Крім пробіотиків на здоров'я людини також впливають пребіотики. До пребіотиків належать ферментуючі мікрофлорою субстанції, які приводять до специфічних змін в складі і / або активності шлунково-кишкової мікрофлори, приносячи позитивний ефект для здоров'я організму хазяїна.

Продукти, що мають в своєму складі пробіотичні штами та пребіотики, називаються синбіотики [85, 152]. Пробіотичний штам ідентифікується на рівні роду, виду і має буквене, цифрове або буквено-цифрове позначення, наприклад *Lactobacillus casei* DN-114 001 [107]. Пробіотичні продукти діляться на три типи: одноштамові, що містять один штам; мультиштамові, до складу яких входять декілька штамів одного виду мікроорганізмів; мультивидові, що включають до свого складу штами різних видів, що належать до одного або переважно до різних родин бактерій [68].

Ще в 1992 році група експертів по пробіотикам зробила висновок, що «різні штами можуть бути спрямовані на різні мішені, тоді як один штам може бути обмежений однією точкою докладання зусиль і виявитися "сліпим"». Мультиштамові пробіотики мають переваги в порівнянні з одноштамовими. Різні штами з різноманітними відмінними особливостями мають більше шансів на колонізацію, більша розбіжність сильних властивостей дає більше шансів на виживання хоча б одного або кількох штамів.

Пробіотичний ефект посилюється при поєднанні специфічних властивостей штамів, таких як колонізація різних ніш, синергетичні ефекти різних штамів. Завдяки обміну різними метаболітами між різними штамами формується симбіоз, тому пробіотичний ефект може бути більш виражений, ніж сума окремих стимулюючих ефектів. Дослідники з Нідерландів під керівництвом Н.М. Timmerman (2004) довели, що мультивидові пробіотики

мають ще більшу перевагу порівняно з одноштамовими та мультиштамовими, що пояснюється наявністю у них активності на різних рівнях організму (мікроб - мікроб, мікроб - епітелій, мікроб - імунна система). Отримані дані відкрили можливості для створення пробіотичних препаратів зі спрямованими механізмами дії для диференційованої патогенетичної терапії різних захворювань. У визначенні пробіотиків закладені основні вимоги, що пред'являються до препаратів та продуктів, які претендують на те, щоб бути віднесеними до пробіотиків: збереження живих мікробів, їх достатня кількість та доведена їх ефективність.

В нашій країні пробіотики реєструються в якості біологічно активних добавок та в якості лікарських засобів [28]. Кількість бактерій в різних пробіотиках варіює та залежить від роду, виду і штаму мікроорганізмів. Необхідною умовою для ефективного застосування пробіотика є збереження життєздатності штамів в зазначеній кількості до кінця терміну придатності. Іншим важливим чинником, що визначає виживання пробіотичних мікроорганізмів, є агресивне середовище верхніх відділів ШКТ - висока кислотність, травні ферменти та солі жовчних кислот [48].

Функції пробіотиків багато в чому схожі з представниками нормальної кишкової мікрофлори людини. Проте їх ефекти можуть відрізнятися в залежності від роду, виду або навіть штаму [34]. Треба сказати, що механізми дії пробіотиків вивчені не до кінця. Пробіотичні штами запобігають колонізації ШКТ умовно-патогенними та патогенними мікроорганізмами внаслідок конкуренції за поживні речовини, а також шляхом синтезу ряду антибактеріальних метаболітів, активних відносно патогенних бактерій.

Незважаючи на різноманіття лікарських форм (капсули, таблетки, саше, назальні спреї та ін.), переважною формою доставки пробіотиків в товсту кишку слугують капсули та мікрокапсули. Вони забезпечують збереження пробіотичних штамів в агресивному середовищі верхніх відділів ШКТ, а також послідовне вивільнення в метаболічно активному стані [29, 123, 180]. У пробіотиків останнього покоління пробіотичні штами можуть перебувати

всередині капсули у вигляді біоплівки. Така форма збереження штамів збільшує термін придатності пробіотика, а також забезпечує вивільнення достатньої кількості безпосередньо в товстій кишці [79, 322].

Основними біотопами людини є ШКТ (ротова порожнина, шлунок, тонка кишка, товста кишка), шкіра, дихальні шляхи, сечостатева система. Мікрофлора ШКТ – найбільш представницька, її маса у дорослої людини становить понад 2,5 кг, чисельність – 10^{14} [110]. За своєю роллю в підтримці гомеостазу кишкова мікрофлора не поступається життєво важливим органам [40, 78, 250, 299, 318]. Вивчення ролі кишкової мікрофлори в останні роки показало, що вона є найважливішою складовою захисного кишкового бар'єру, який здійснює контроль за взаємодією організму хазяїна та зовнішнього середовища [110, 186].

Нормальний склад мікрофлори кишечника, незважаючи на можливість саморегуляції, може швидко порушуватися при впливі на організм різних несприятливих факторів. При цьому склад мікрофлори може змінитися на короткий період та мимовільно відновитися за умови усунення несприятливих впливів на мікроорганізми, не характерних для нормофлори. Ці короткочасні зміни мікрофлори кишечника зазвичай не супроводжується якими-небудь клінічними симптомами.

Мікрофлора, що знаходиться в кишечнику, поділяється на такі групи:

- обов'язкова чи облігативна, яка поділяється на головну – абсолютні анаероби – біфідобактерії та бактероїди – 10^8 - 10^{11} клітин на cm^2 або 90-99 %, супутня мікрофлора або аероби – кишкова паличка (0,5 %), лактобактерії, ентерококи – 1-9 % ,

- факультативна або непостійна мікрофлора – склад її варіює, але вона не повинна бути більше 1 % від загальної мікрофлори.

Біфідобактерії мешкають переважно в товстому кишечнику, виконують захисні, трофічні функції (продукти життєдіяльності біфідобактерій є живильним матеріалом для епітеліальних клітин товстої кишки), харчуються метаболітами лактофлори, тому так важлива їх рівновага та нормальне

розташування по ШКТ. Біфідобактерії – грампозитивні палички, суворі анаероби, будучи цукролітичними мікробами виділяють велику кількість кислих продуктів. Утворюється молочна і оцтова кислоти, які сприяють посиленню всмоктування іонів кальцію, заліза, вітаміну D. Продукція ними лізоциму, бактеріоцинів, спиртів і висока антагоністична активність відносно патогенних бактерій перешкоджають проникненню мікробів у верхні відділи ШКТ та інші органи. Відзначено високу здатність біфідобактерій до синтезу амінокислот, білків, вітамінів групи B, які потім всмоктуються в кишечнику. Тому при стійких, тяжких порушеннях функцій біфідобактерій та порушень мікробіоцинозу кишечника може розвиватися комплекс білково-вітамінно-мінеральної недостатності.

При зниженні рівня біфідобактерій зміщення умовно-патогенних мікробів у верхніх відділах кишечника може викликати їх надмірний ріст з більш тяжкими проявами синдрому порушеного всмоктування.

Лактобактерії є давніми бактеріями, які заселяють ротову порожнину, шлунок, тонку кишку, виконують переважно захисну функцію, мають 44 види, але основними є *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. fermentum*. У дітей, які перебувають на грудному вигодовуванні - *L. Infantis*, що синтезують холестерин, відповідальний за розвиток головного мозку на даному етапі.

Біфідо- та лактобактерії є типовими представниками нормальної мікрофлори людини. Біфідобактерії – облігативні анаероби, складають 80-90 % кишкової флори. Живі біфідобактерії мають високу антагоністичну активність проти широкого спектра патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів кишечника, нормалізують травлення і захисну функцію кишечника. Крім того, вони синтезують амінокислоти та білки, вітаміни: вітамін K, вітаміни групи B – тіамін, рибофлавін, піридоксин, а також фолієву кислоту, нікотинову кислоту, пантотенову кислоту; сприяють посиленню процесів всмоктування крізь стінки кишечника іонів кальцію, заліза, вітаміну D; підвищують неспецифічну резистентність організму; сприяють перетравленню вуглеводів [304].

Лактобацили – грампозитивні облігативні або факультативні анаероби, які живуть у всіх відділах ШКТ від ротової порожнини до товстого кишечника. Лактобацили пригнічують умовно-патогенні мікроорганізми та збудники гострих кишкових інфекцій, утворюючи активні антибактеріальні речовини: молочну кислоту, лізоцим, лактопероксидазу, бактеріоцини.

Також лактобактерії виконують імуномодулюючу роль, стимулюючи фагоцитарну активність нейтрофілів, макрофагів, синтез імуноглобулінів, активують клітинний імунітет і навіть пригнічують продукцію IgE [268].

Пригнічення розвитку гнильних та гнієтворних мікробів та антибактеріальна активність лактобактерій пов'язані з виробленням молочної кислоти, спирту та лізоциму, продуктів з високою антибіотичною активністю, інтерферонів, інтерлейкіну 1 і ряду інших. Зникнення лактобактерій призводить до зрушення реакції середовища в лужний бік, що різко знижує утилізацію кишечником біологічно активних сполук.

Доведено важливу роль еубактерій, які представляють собою анаеробні грампозитивні неспороутворювальні палички, в трансформації холестеролу в копростанол. Але слід пам'ятати, що еубактерії можуть брати участь у розвитку запалення ротової порожнини, формуванні гнійних процесів в плеврі та легенях та інфекційного ендокардиту.

Клостридії також беруть участь в декон'югації жовчних кислот, багато хто підтримує колонізаційну резистентність, пригнічують ріст патогенних клостридій. *Clostridium difficile* та *Clostridium perfringens* здатні виробляти ентеротоксини. Мікробні пептидні токсини надають прозапальний ефект, викликають хемотаксис нейтрофілів, виділяють серинові протеази, окислювачі, формують хронічне запалення. За їх участі відбувається місцева та системна сенсibilізація антигенами ентеральної системи, харчова сенсibilізація. Так, розвиток псевдомембранозного коліту, обумовленого *C. difficile*, пов'язаний із застосуванням ряду антибіотиків, які пригнічують нормальну мікрофлору з різким зниженням кількості нетоксигенних клостридій.

Бактероїди ще не достатньо вивчені представники мікрофлори, але відома їх певна роль у розщепленні жовчних кислот. Серед них *B. Fragilis*, має низку чинників, що обумовлюють патогенність: здатність секретувати лактамазу, ентеротоксин, гіалуронідазу, гепариназу, фібролізин, нейрамінідазу. Є дані, що 10 % випадків діареї викликаються ентеротоксичними штамами *B. fragilis*, особливо часто діарея, обумовлена бактероїдами, спостерігається у дітей дошкільного віку.

Цілий ряд видів фузобактерій здатні секретувати гемолізину, гемаглютиніни і фактори агрегації тромбоцитів. Тому при тяжких септицеміях, пов'язаних з ростом фузобактерій, можуть виникати тромбоемболії, які мають відповідну клінічну характеристику.

Вейлонели здатні до відновлення нітратів. При надмірному розмноженні в кишечнику вейлонел відзначається підвищене газоутворення, можуть виникати виражені диспепсичні розлади.

Деякі штами ешерихій продукують коліцини, які гальмують зростання ентеропатогенних штамів кишкової палички. Ці властивості обумовлені передусім механізмом синтезу секреторних імуноглобулінів у кишечнику. Ешерихії беруть участь в синтезі вітаміну К, забезпечуючи гемостатичні процеси. Однак слід вказати на здатність формування госпітальних штамів ешерихій з множинною резистентністю до антибактеріальних засобів, що є причиною розвитку госпітальної інфекції. Пул ешерихій дуже невеликий, але важливий саме через імуномодулюючі функції. При дисбіозі товстої кишки не захищена, відчуває не тільки токсичні навантаження, але й трофічний голод, у зв'язку з чим з'являється високий ризик онкологічної патології товстої кишки.

Завжди потрібно враховувати, що багато грибів не проявляють патогенні властивості, якщо організм хазяїна не ослаблений. Порушення анатомічних, фізіологічних та імунологічних механізмів захисту організму створюють умови для розвитку інфекційного процесу, викликаного його власною в звичайних умовах непатогенною мікрофлорою або сапрофітними мікроорганізмами з навколишнього середовища.

До умов, що сприяють розвитку опортуністичної інфекції, відносять: лікування кортикостероїдами, імунодепресантами, антиметаболітами, антибіотиками; СНІД та інші імунодефіцитні стани; серйозні метаболічні розлади (наприклад, при цукровому діабеті, нирковій недостатності); новоутворення та протипухлинна терапія, вживання ксенобіотиків, контамінованої та модифікованої їжі, прийом фармпрепаратів, стрес є отрутою для мікрофлори кишечника.

Нормальний склад кишкової мікрофлори та її функціональна активність реалізуються нормальним фізіологічним станом організму. Серед причин, що призводять до порушення мікробіоценозу тонкого та товстого кишечника, виділяють ятрогенний вплив, стреси різного генезу, погрішності в харчуванні, гострі інфекційні захворювання і захворювання внутрішніх органів, перш за все органів ШКТ, зниження імунного статусу, ксенобіотики різного походження, порушення біоритмів, а також функціональні порушення моторики кишечника.

Особливе місце в порушенні біоценозу кишечника займає антибіотикотерапія. Крайні прояви дисбіозу кишечника на тлі прийому антибіотиків - антибіотик-асоційована діарея (ААД) (5-10 % випадків) та псевдомембранозний коліт. Будь-яка антибактеріальна дія призводить до порушення мікробіоценозу кишечника [252]. При ААД необхідно застосовувати екзогенні мікроорганізми для відновлення складу мікрофлори, максимально наближеного до такого, який був до застосування антибіотика, з метою профілактики слід призначати пробіотики. Вони також здатні зменшувати симптоматику індуковану прийомом антибіотиків і знижувати побічні ефекти антибактеріальної терапії [255].

Існує ряд лікарських препаратів, які використовуються для корекції мікробіоценозу кишечника. До них, зокрема, відносять пробіотики - живі мікроорганізми і речовини мікробного та іншого походження, які при природному способі введення сприятливо впливають на фізіологічні функції, біохімічні та поведінкові реакції організму, оптимізуючи його

мікроекологічний статус. Пробиотики володіють ефектами загального характеру (синтез нутрієнтів і антиоксидантів, активація лімфоїдної тканини на рівні слизових оболонок (MALT-системи, Mucosa associated lymphoid tissue), модуляція відповіді Th1 / Th2, контроль потенційно патогенних мікробів, зниження продукції ендотоксинів, зниження мутагенності), гуморальними (інгібування синтезу імуноглобуліну (Ig) E, стимуляція продукції IgA, вироблення оксиду азоту (NO), модулювання цитокінової відповіді) і клітинними (стимуляція роботи макрофагів, сприяння зростанню і регенерації клітин, фізіологічного апоптозу) ефектами.

При порушенні рівноваги мікробіоценозу розвивається дисбактеріоз, тобто стан екосистеми, при якому порушується функціонування всіх її складових частин - організму людини, його мікрофлори та навколишнього середовища, а також механізмів їх взаємодії, що призводить до виникнення захворювання [60]. Однак є багато екзогенних та ендогенних факторів, які призводять до більш стійких та істотних якісних та / або кількісних змін нормальної мікрофлори кишечника. Такі стійкі зміни супроводжуються клінічними проявами в зв'язку з тим, що порушуються функції мікрофлори макроорганізму: детоксикація, участь в метаболізмі білків, жирів, вуглеводів, участь в водно-сольовому обміні та інші. Ці стани прийнято називати дисбактеріозом кишечника (ДК).

Клінічні прояви ДК відрізняються вираженим поліморфізмом, який залежить від основного захворювання, індивідуальної чутливості, вікових чинників, характеру застосовуваних хіміопрепаратів, а також від виду мікроорганізмів, що беруть участь в порушенні мікрофлори.

Сучасна класифікація ДК:

1-й ступінь – збільшення або зменшення загальної кількості кишкових паличок, коли кишкові палички з атиповими властивостями не висіваються, кількість біфідобактерій і ацидофільних паличок не змінюється;

2-й ступінь – незначне зниження кількості біфідобактерій та ацидофільних паличок, кількісні та якісні зміни кишкових паличок, наявність умовно-патогенних кишкових мікроорганізмів в незначній кількості;

3-й ступінь – значне зниження біфідобактерій в поєднанні зі зниженням ацидофільних паличок та суттєвими змінами типових властивостей кишкових паличок (значне переважання гемолітичних та лактозо-негативних форм), а також збільшення кількості умовно-патогенних бактерій з патогенними властивостями (гемоліз еритроцитів) та дріжджоподібних грибків;

4-й ступінь – різке зниження або відсутність біфідобактерій, значне зменшення кількості ацидофільних паличок, різке зменшення кількості або відсутність кишкових паличок з типовими властивостями, значне збільшення кількості як облигатних, так і факультативних видів (в нормі не зустрічається кишкових бактерій і дріжджоподібних грибків з патогенними властивостями), виявлення патогенних бактерій – сальмонел, шигел, ерсиній.

Участь мікрофлори в різноманітних біохімічних процесах пояснює широкий спектр клінічних наслідків ДК [160].

1-а стадія компенсованого ДК, фаза латентна. При цій стадії відсутні клінічні прояви за рахунок вираженої резистентності організму, є зміни мікробіоценозу кишечника.

2-а стадія субкомпенсованого ДК, фаза клінічна. При цій фазі дисбіотичних порушень в кишечнику можуть мати місце ті чи інші клінічні прояви: порушення загального стану (слабкість, дратівливість); симптоми з боку системи травлення (розлади випорожнення: проноси, закрепи або їх чергування, тупий або переймоподібний біль у животі, здуття живота; об'єктивно визначається болючість при пальпації різних відділів кишечника, бурчання в животі). Однак необхідно відзначити, що ці клінічні прояви, як правило, мають функціональний характер і найчастіше визначаються при синдромі подразненого кишечника поряд з нервово-психічними, гуморальними розладами і змінами моторики кишечника. Функціональний характер цих змін підтверджується клінічно (поліпшення від проведеного

лікування, в подальшому – нормалізація) і клініко-морфологічними дослідженнями біоптатів слизової оболонки товстого кишечника.

3-тя стадія декомпенсованого ДК, фаза клінічна. У частини хворих зі зниженими можливостями компенсаторних процесів в організмі при виражених порушеннях мікрофлори можливі клінічні прояви декомпенсованої стадії: порушення загального стану (загальна інтоксикація, озноб, головний біль, слабкість, підвищення температури тіла, зниження апетиту); зниження маси тіла; з боку системи травлення – нудота, блювота, розлади випорожнення (пронос, закреп, нестійкі випорожнення з патологічними домішками слизу, прожилок крові), біль в животі, бурчання, здуття, тенезми; зміни на шкірі і слизових оболонках (ерозії в кутах рота, хейліт, афти на слизовій порожнині рота і горла, дерматити, свербіж шкіри і слизових). При цій стадії може мати місце генералізація процесу з утворенням метастатичних вогнищ в різних паренхіматозних органах, включаючи шлунково-кишковий тракт. Причому ці ураження являють собою органічні зміни органів шлунково-кишкового тракту, в тому числі і кишечника (гастродуоденіти, коліти та ін.). При виникненні цих уражень, незважаючи на проведену терапію, не вдасться досягти повного одужання. При цій формі дисбіотичних порушень в кишечнику має місце розвиток ендогенних інфекцій (опортуністичних хвороб – кандидоз, аспергільоз, стафілококові та ін.), які мають свої клінічні особливості.

З'явилися нові факти, що свідчать про зв'язок кишкового біоценозу з захворюваннями ШКТ, серцево-судинної системи, ожирінням, цукровим діабетом, злоякісними новоутвореннями шлунка, товстої кишки, молочної залози, алергічними, аутоімунними хворобами та ін. [14, 63, 240, 245, 269].

Дисбіози кишечника різної локалізації, можуть також визначати розвиток, або впливати на перебіг гіперхолестеринемії, коагулопатій, уражень суглобів і системних захворювань сполучної тканини, порушень водно-сольового, вуглеводного та пуринового обміну, гострої мезентеріальної

ішемії, спонтанного бактеріального перитоніту, печінкової енцефалопатії, синдрому «трансплантат проти хазяїна».

Наявність дисбіотичних порушень може сприяти появі порушень менструального циклу та безпліддя, призводить до передчасних пологів, неонатальної анемії та кахексії, а також до прогресування карієсу. Тому ДК є не тільки загальномедичною, а й соціальною проблемою [160, 276].

Дисбактеріоз не є самостійним захворюванням, а завжди вторинний, тобто виникає в результаті дії будь-якого чинника або внаслідок захворювання. Мікрофлора кишечника відносно стійка до впливу різних факторів зовнішнього середовища, але її компенсаторні можливості не безмежні. При появі сильних або тривалих несприятливих умов відбуваються порушення її складу. Виділяють такі чинники, що призводять до порушення нормального біоценозу кишечника [149, 260, 294].

Багато лікарських препаратів, і передусім антибіотики, при нераціональному застосуванні можуть призвести до значних зрушень у складі та кількості кишкової мікрофлори [294, 318]. Насамперед це необґрунтована або нераціональна антибактеріальна терапія з призначенням препаратів низької якості, неправильно підібраних доз, режиму введення препаратів протягом доби або невиправдано тривалого курсу, самолікування антибіотиками, що призводить до придбання кишковою флорою патогенних та інвазивних властивостей, розвитку стійкості до антибіотиків, різкого придушення індигенної флори. Дисбактеріоз може виникнути і при тривалому контакті з антибіотиками, наприклад, у медичних працівників та робітників фармацевтичного виробництва.

Розвитку дисбактеріозу сприяють пероральне застосування, низькі дози препаратів (зростання умовно-патогенної мікрофлори починається вже під час антибактеріальної терапії), високі дози препаратів (спочатку відбувається деконтамінація кишечника, але відразу після припинення курсу мікроорганізми займають вільну екологічну нішу, розвивається стійкий та виражений дисбактеріоз), комбіноване застосування антибіотиків. Зростання

рівня стійких до АБП бактерій обумовлений як процесом вибіркового розмноження цих форм мікроорганізмів, так і передачею R-факторів родинними бактеріальними видами та збільшенням кількості антибіотикостійких штамів.

Навіть при вживанні індивідуально підбраного препарату, з урахуванням чутливості до нього збудника, при правильній дозі та раціонально короткому курсі лікування повне відновлення мікрофлори кишечника відбувається тільки протягом місяця. Коліформні мікроби відновлюються через тиждень, біфідобактерії та вейлонели через 2-3 тижні, бактероїди і пептострептококи – через місяць.

Крім АБП, до дисбіозу нерідко призводить тривалий прийом кортикостероїдних препаратів (збільшують зростання грибів роду *Candida*), цитостатиків (ушкоджують кишковий епітелій, порушуючи адгезію бактерій), холінолітиків, антисекреторних, психотропних, проносних препаратів, гормональних контрацептивів та ін. «Лікарські» дисбактеріози відрізняються найбільшою стабільністю та тяжкістю проявів [225, 251, 263, 313, 316].

Тривале незбалансоване харчування з надлишком або нестачею будь-яких речовин обов'язково призведе до змін мікробного спектра. Так при надмірно калорійному харчуванні дисбактеріоз розвивається в 28,3 % випадків, при дефіциті клітковини – в 34,8 %, при дефіциті білка - в 18,8 % [77]. На жаль, зазвичай невиправдано мало уваги приділяється аліментарним факторам. Водночас тривале неповноцінне або незбалансоване харчування з пріоритетом будь-яких речовин (надлишок білків або жирів, або вуглеводів), вживання рафінованих з низьким вмістом харчових волокон ферментів, вітамінів або нетрадиційних продуктів, штучне або змішане вигодовування дітей прісними адаптованими або неадаптованими сумішами без біфідогенних властивостей, тривале парентеральне харчування, голодування, неправильний режим харчування призводять до певних змін мікробного спектру кишечника. Так, надлишок в раціоні тваринних білків сприяє збільшенню вмісту клостридій, бактероїдів, гнильної та гнійної флори, набуття кишковою

паличкою патогенних властивостей (гемолітичних); велика кількість тваринних жирів (60 % і більше) - до збільшення числа бактероїдів, ентерококів; переважання легкозасвоюваних вуглеводів - до зростання аеробної умовно-патогенної флори. У таких випадках частіше розвиваються латентні та легкі форми дисбіозів, які можуть коригувати з раціональною та індивідуально підбранною дієтотерапією.

Фактори зовнішнього середовища: зміна клімато-географічних умов, порушення екології, гіпокінезія, надмірні фізичні та нервово-емоційні навантаження. Так, в експериментах показано, що у здорових добровольців вже через 7 діб гіпокінезії значно збільшився рівень кишкової палички, клостридій та протей. Також мікробіологічні зміни відбуваються при порушенні екології, зумовленої будівництвом електростанцій, водосховищ, меліорацією, забрудненням біосфери промисловими відходами, різними хімічними речовинами (розчинники, добрива, пестициди, сполуки хрому).

Практично будь-яке захворювання ШКТ, починаючи від хвороб порожнини рота і закінчуючи патологією прямої кишки, можуть призвести до значних змін складу та кількості кишкової мікрофлори. Насамперед йдеться про стани, що супроводжуються розвитком синдрому мальабсорбції, порушенням секреції травних ферментів, зниженням бар'єрної функції соляної кислоти або жовчних кислот. Найбільш часті захворювання, асоційовані з дисбактеріозом, такі як ХГ (особливо гіпосекреторний), ВХШ та ВХДПК, захворювання жовчного міхура і жовчовивідних шляхів, печінки, хронічний панкреатит, запальні захворювання кишечника [89, 294, 318]. З'являючись як синдром будь-якого захворювання, дисбактеріоз надалі обтяжує його перебіг і погіршує хронізацію процесу.

Гострі кишкові інфекції, такі як дизентерія, сальмонельоз, черевний тиф, ієрсиніоз, холера, вірусні ураження та ін., можуть призвести до розвитку постінфекційного дисбактеріозу [107]. Під впливом збудників кишкових інфекцій відбувається порушення динамічної рівноваги між імунним статусом макроорганізму, мікрофлорою кишечника, також знижується швидкість

відновлення епітелію та індукуються атрофічні процеси. Що в свою чергу є одним з механізмів розвитку хронічних ентеритів та колітів і створює несприятливий фон для їх перебігу.

Порушення імунного статусу є не тільки наслідком, але і причиною зміни нормального біоценозу кишечника [62, 121, 252]. Вроджені та набуті імунodefіцити (первинна гіпогамаглобулінемія, селективний дефіцит Ig A та ін.). Аутоімунні захворювання (системна склеродермія, васкуліти), алергічні захворювання, тривалий прийом імуносупресорів, що впливають на стан макроорганізму загалом, впливають і на склад мікрофлори кишечника.

Важливе значення має і іонізуюча радіація, яка веде до активації умовно-патогенної мікрофлори (деякі мікроорганізми, в нормі наявні тільки в порожнині кишечника, впроваджуються в його слизову оболонку) та аутоінфікування, появи стійких до антибіотиків і гемолізинпродукуючих ентеробактерій, зниження числа біфідо- та лактобактерій, колициногенних штамів ешерихій. Зміни мікрофлори мають вторинний характер на тлі зниження імунітету.

Хронічні захворювання, такі як системні захворювання сполучної тканини, хронічна серцева недостатність, хвороби крові та ін., також можуть призвести до стійкого дисбактеріозу. Враховуючи важливість проблеми дисбіозу розроблено досить багато методів його діагностики:.

1. Прямий метод полягає в посіві дуоденального вмісту, отриманого за допомогою стерильного зонда. Надмірний ріст бактерій діагностується у разі, якщо кількість бактерій перевищує 10^5 / мл або в ньому визначаються мікроорганізми, що знаходяться в товстій кишці (ентеробактерії, бактероїди, клостридії та ін.).

2. Непрямий метод. Відомо, що в процесі метаболізму мікробною флорою товстої кишки вуглеводів, утворюється велика кількість газів, в тому числі водню. Цей факт став основою для створення водневого тесту, заснованого на визначенні водню в повітрі, що видихається. Вміст водню в повітрі, що видихається визначають за допомогою газової хроматографії або

електрохімічним методом. Водневий тест може застосовуватися для орієнтовного уявлення про ступінь бактеріального обсіменіння тонкої кишки. Цей показник знаходиться в прямій залежності від концентрації водню в повітрі, що видихається натще. У хворих із захворюваннями кишечника, що проходять з хронічною рецидивуючою діареєю та бактеріальним обсіменінням тонкої кишки, концентрація водню в повітрі, що видихається, значно перевищує 15 рт.

3. Застосовується також навантаження лактулозою. У нормі лактулоза не розщеплюється в тонкій кишці та метаболізується мікробною флорою товстої кишки. В результаті кількість водню в повітрі, що видихається підвищується. При кількості бактерій тонкої кишки "пiк" з'являється набагато раніше.

4. Лабораторна діагностика дисбактеріозу найчастіше базується на мікробіологічному аналізі фекалій. Найбільш частими бактеріологічними ознаками дисбактеріозу товстої кишки є відсутність основних бактеріальних симбіонтів біфідобактерій і зменшення кількості молочно-кислих паличок. Загальна кількість мікроорганізмів при цьому частіше збільшена за рахунок супутньої проліферації (кишкові палички, ентерококи, клостридії) або появи залишкової (стафілококи, дріжджеподібні гриби, протей) мікрофлори.

Крім зміни загальної кількості мікроорганізмів і порушення нормального співвідношення між окремими представниками мікробного біоценозу кишечника вираженням дисбактеріозу може бути і зміна властивостей з появою патологічних ознак у окремих бактеріальних симбіонтів. Виявляється гемолізуюча флора, кишкові палички зі слабо вираженими ферментативними властивостями, ентеропатогенні кишкові палички і т.д. Будь-яких особливостей в клінічному перебігу захворювання в залежності від тих чи інших проявів дисбактеріозу в товстій кишці не встановлено. В аналізах можливі різні поєднання зазначених зрушень.

В даний час застосовується також газо-рідинна хроматографія. Хроматографічний метод дозволяє оцінити хімічні сполуки, пов'язані з життєдіяльністю нормальної мікрофлори.

Оцінка копрології виявляє бродильну і гнильну диспепсію, порушення розщеплення і всмоктування харчових інгредієнтів.

У ряді випадків доцільно визначення ЛПС-О-антигену, рівня ентеротоксинів.

Лікування дисбіозу має бути комплексним.

1. Корекція харчування;
2. Усунення надмірного бактеріального обсіменіння тонкої кишки;
3. Відновлення нормальної мікробної флори;
4. Поліпшення кишкового травлення і всмоктування;
5. Відновлення порушеної моторики кишечника;
6. Стимулювання реактивності організму;
7. Корекція органної патології;
8. Корекція дефіциту мікро- та макронутрієнтів.

Харчування. Адекватне, відповідне віку, збалансоване харчування при нормальному функціонуванні органів і систем запобігає розвитку дисбіозів. При змінах мікрофлори необхідна корекція харчування з урахуванням моторики, секреторних змін ШКТ, ферментативної активності травного тракту і з додатковим введенням вітамінно-мінеральних комплексів.

Поліпшенню травлення сприяють правильно підібрана дієта та ферментні препарати. При захворюваннях кишечника, що супроводжуються проносами, дієтичне харчування має сприяти відновленню порушеної перистальтики, зменшенню секреції води та електролітів у просвіт кишки. Набір продуктів повинен відповідати за складом та кількістю харчових речовин ферментативним можливостям патологічно зміненої тонкої кишки. Дієта повинна бути механічно і хімічно щадною, містити підвищену кількість білка, з неї виключаються тугоплавкі жири та продукти, до яких знижена толерантність. Цим вимогам практично повністю відповідає дієта № 4б, при

закрепах рекомендується збільшити кількість харчових волокон, дотримуватися питного режиму.

Мікрофлора ШКТ виконує ряд метаболічних функцій, серед яких особлива роль відводиться підтримці колонізаційної резистентності. Порушення колонізаційної резистентності можна вважати одним з найбільш ймовірних пускових чинників різних захворювань, передусім печінки, бо після всмоктування в кишечнику всього ферментованого різноманіття антигенів, гаптенів, поживних та біологічно активних речовин, вони надходить саме в печінку.

Печінка найбільша залоза в організмі людини. Вона виконує найрізноманітніші функції, беручи участь у травленні, метаболізмі, кровотворенні, лімфоутворенні, знешкодженні токсичних речовин. Недарма цей непарний орган називають головним санітаром людського організму. Більш того, наша печінка має великий запас міцності і здатна до регенерації.

Печінка є органом травлення завдяки своєму розташуванню. Вона відіграє важливу роль у відновленні компонентів їжі. За хвилину через неї проходить близько 1,5 л крові. Приблизно 25 % використовується для подачі кисню, інші 75 % надходять із судин ШКТ, яка збагачена не тільки живильними речовинами, але й токсинами. Вона є унікальним органом в організмі людини і виконує ряд функцій, які можна порівняти з «хімічною фабрикою». За її участю відбуваються найрізноманітніші хімічні перетворення з речовинами, доставленими в тіло. Насправді печінка людини виконує ряд найважливіших функцій, необхідних для існування, наприклад: детоксикація, збереження та участь в білковому, жировому і вуглеводних метаболізмах, також бере участь в утворенні та утилізації багатьох гормонів.

Детоксикаційна та бар'єрна функція печінки очищає організм від токсинів, які всмоктуються з кишечника через кров разом з продуктами обміну речовин. Вона нейтралізує алкоголь, кофеїн, наркотики, надмірну кількість гормонів, консерванти, токсини рослинного і тваринного походження. У печінці здійснюється ряд складних хімічних реакцій, у результаті яких

нейтралізуються шкідливі ендogenousні сполуки такі як: білірубін, фенол, індол, скатол, аміак, які знаходяться в крові.

Фахівці підраховали, що доросла людина щорічно вживає близько 4 л пестицидів, які містяться сьогодні у фруктах і овочах, а також понад 5 кг консервантів, різних харчових добавок, а також 2 кг твердих шкідливих речовин, які нам доводиться вдихати через легені. Це вкрай важкий вантаж для печінки, якій з кожним днем необхідно працювати все більше і більше.

Анатомічне розташування печінки на шляху кровотоку, який несе поживні та інші речовини з травного тракту, особливості кровопостачання, будови, лімфообміну, специфіка функцій клітин печінки визначають функції печінки [21, 66, 93].

Дуже важлива бар'єрна функція органу, яка полягає в знешкодженні отрут та токсинів, які надійшли в організм з їжею або сформувалися в кишечнику через діяльність його мікрофлори, лікарських препаратів, які всмокталися в кров і були перенесені до печінки. Хімічні речовини в печінці знешкоджуються за рахунок їх ферментного окислення, метилювання, відновлення, гідролізу (перша фаза), ацетилювання та подальшої кон'югації з деякими речовинами (оцтовою, сірчаною та глюкуроною кислотами, таурином, гліцином і іншими) - друга фаза. Але не всі речовини знешкоджуються в 2 фази: багато - тільки в одну або без будь-яких змін виводяться в складі жовчі і сечі, особливо розчинні кон'югати. Токсичний аміак нейтралізується за допомогою освітлення в креатинін та сечовину. Мікроорганізми можуть бути знешкоджені за рахунок їх лізису та фагоцитозу.

Треба звернути увагу на те, що кров, яка відтікає від шлунка може викликати порушення органа через вищеназвану велику кількість біологічно активних речовин та токсинів, які утворюються на слизовій оболонці внаслідок життєдіяльності НР.

Роль печінки дуже важлива в обміні багатьох вітамінів (особливо жиророзчинних А, Е, К, D), всмоктування яких відбувається в кишечнику за участю жовчі. Деякі вітаміни в печінці депонуються і вивільняються за

потреби (А, С, К, D, РР). У печінці депонуються і мікроелементи (мідь, залізо, кобальт, молібден, марганець і т.п.) та електроліти. Орган бере участь в імунологічних реакціях та імунопоезі.

Метаболізм: в печінці відбуваються біохімічні зміни (синтез і зберігання) білків, ліпідів, вуглеводів, мікроелементів, вітамінів, гормонів. Глюкоза всмоктується в кишечнику, потім перетворюється в глікоген, запаси якого регулюють рівень глюкози в крові. Жири являють собою сировину для виробництва холестерину та ліпопротеїнів. Холестерин, в свою чергу, є сировиною для виробництва жовчі.

Печінка бере участь в інактивації деяких гормонів (альдостерону, глюкокортикоїдів, естрогенів, андрогенів, глюкагону, гастроінтестинальних гормонів) та біогенних амінів (катехоламіни, серотонін, гістамін).

Бере активну участь в підтримці балансу глюкози в організмі. Вуглеводи, які споживаються з їжею, перетворюються в глюкозу в кишечнику, потім надходять у кров і далі до печінки. Вона зберігає глюкозу і перетворює її за необхідності в організмі. Печінка бере участь в обміні ліпідів, їх всмоктуванні та гідролізі, синтезі тригліцеридів, холестерину, фосфоліпідів, жовчних кислот, ліпопротеїдів, ацетонових тіл, окисленні тригліцеридів. Велика роль печінки в обміні вуглеводів: в цьому випадку відбуваються процеси глікогенолізу, глікогенезу, включення в обмін галактози, фруктози, глюкози, продукції глюкуронової кислоти. Під впливом ліпази жири розчиняються до гліцерину і жирних кислот. Даний процес залежить від надходження жовчі та жовчних кислот. Потім відбувається розпад на вільні жовчні кислоти та вищі жирні кислоти. Вільні жовчні кислоти надходять в печінку і переходять до складу жовчі. Вищі жирні кислоти частково надходять в кров. Велика частина жирних кислот і тригліцеридів затримуються в печінці для подальшого перетворення.

Вкрай важлива участь жирних кислот не тільки у всмоктуванні ліпідів та гідролізі, а й інших процесах. Жовчні кислоти - це регулятори холерезу та виділення холестерину в складі жовчі, жовчних пігментів, активності

цитоферментів печінки. Також вони впливають на транспортну активність ентероцитів, ресинтез тригліцеридів в них, контролюють проліферацію, відторгнення та пересування ентероцитів з кишкових ворсинок.

Жовчний регуляторний вплив поширюється на секрецію підшлункової залози, шлунка, тонкої кишки, евакуаторну роботу гастродуоденального комплексу, реактивність органів травлення у ставленні до нейротрансмітерів, регуляторних амінів та пептидів, моторику кишечника.

Жовчні кислоти, що циркулюють з кров'ю, впливають на безліч фізіологічних процесів: при збільшенні концентрації в крові жовчних кислот будуть пригнічуватись фізіологічні процеси - в цьому і проявляється токсичний вплив жовчних кислот. Їх нормальний вміст в крові стимулює і підтримує біохімічні та фізіологічні процеси.

Печінка бере участь в обміні білків: відбувається синтез білків крові (85 % глобулінів, 95 % альбуміну, весь фібриноген), здійснюється переамінування та дезамінування амінокислот, утворення креатину, сечовини, глутаміну, факторів фібринолізу (антиплазмін, антитромбін, I, II, V, VII, IX, X, XII, XIII) та згортання крові. Жовчні кислоти впливають на транспортні властивості кров'яних білків. Уже в тонкому кишечнику білки розщеплюються на амінокислоти, які через кровотік надходять в печінку. Печінка виробляє безліч різноманітних білків, без яких людський організм не буде здатен вижити.

Різнманітні функції печінки здійснюються усіма клітинами печінки, але в різному ступені. Їх здатність виконувати найскладніші завдання надзвичайно важливі для життя людини. Таким чином, втрата 80 % тканини даної залози є несумісним з життям. Однак, вона здатна до саморегенерації після гострого та хронічного ураження.

Таким чином, печінка є важливою частиною травної системи, яка виконує набагато більше функцій, ніж просто обробка речовин з їжі. Вона відповідає за виробництво речовин, що руйнують жири. Крім того, вона виробляє амінокислоти, без яких організм не здатний функціонувати, тому що

вони мають важливе значення у виробництві білка. Печінка також виробляє холестерин, як здоровий так і не здоровий.

Крім здатності печінки виробляти різні речовини, вона також виконує функцію фільтрації. Якщо шкідливі речовини потрапляють в організм, вона знешкоджує та видаляє їх з організму. Коротко, найважливіша функція печінки - підтримання правильного балансу в організмі людини. Вона нейтралізує шкідливі токсини, виробляє життєво важливі речовини і виводить непотрібні, шкідливі продукти з організму.

Але її можливості, на жаль, не безмежні. Під впливом різних негативних впливів вона може пошкоджуватися та не виконувати належним чином свої завдання. Зокрема, таке відбувається при гепатитах - запальних захворюваннях різної етіології, які при несвоєчасному та неналежному лікуванні можуть призвести до тяжких наслідків.

При маніфестації патології будь-якого органу важливо виділити зниження колонізаційної резистентності кишечника в самостійну патогенетичну ланку, бо різні метаболічні порушення об'єднуються в єдиний дисметаболічний процес [32, 51, 92].

Короткочасні зміни співвідношення нормальної мікрофлори травного тракту називають дисбактеріальними реакціями, а стійкі - дисбіозом або дисбактеріозом, хоча правильніше (і це узгоджується зі світовою практикою зарубіжних дослідників) такі зміни ендоекології людини треба називати порушеннями мікробіоценозів слизових ШКТ з клінічними або іншими симптомами проявів або без них.

У хворих на хронічні захворювання печінки порушення складу нормальної кишкової мікрофлори виявляються практично в 100 % випадків, причому тяжкість клінічних проявів захворювання нерідко прямо пов'язують з виразністю змін мікроекології кишечника [89, 168, 306].

Кишкова мікрофлора і печінка є основними системами, при взаємодії яких здійснюються процеси детоксикації організму. Мікробіота в складі біоплівки першою вступає в контакт з усіма речовинами, які надходять в

організм з їжею, водою або повітрям атмосфери. Вона трансформує хімічні речовини на нетоксичні кінцеві продукти в проміжні сполуки, які легко руйнуються в печінці та виділяються з організму. Порушення взаємодії печінки та кишечника призводить до взаємних функціональних та структурних змін в самих органах та в організмі загалом. Внаслідок цього гепатоентеральну регуляцію різних органічних і неорганічних сполук можна без перебільшення зарахувати до кардинальних гомеостатичних механізмів.

Знижена детоксикаційна функція мікрофлори при дисбіозі кишечника збільшує навантаження на ферментативні системи печінки, що сприяє виникненню в ній метаболічних та структурних змін. Обсіменіння кишечника умовно-патогенною та патогенною флорою у хворих на хронічні захворювання печінки прискорює порушення пристінкового травлення, гальмує синтез вітамінів групи В, порушує гепатоентеральну циркуляцію з утворенням токсичних речовин, підвищує проникність епітелію стінок кишечника для бактерій, токсичних продуктів, мікро- і макромолекул.

Іншими словами, може виникнути хибне коло, яке підтримує взаємообтяження пошкодження як кишечника, так і печінки. Водночас порушення процесів синтезу та екскреції компонентів жовчі при захворюваннях печінки можуть призвести до порушення якісного та кількісного складу мікробіоти кишечника і в кінцевому підсумку до порушень функціонування внутрішніх органів та розвитку полівалентних клінічних проявів, розвитку внутрішньої мікробної дисгармонії.

Складність патогенезу, етапне включення окремих патологічних чинників при розвитку того чи іншого клініко-лабораторного синдрому захворювання, різноспрямовані зміни з боку вуглеводного, ліпідного та білкового обміну організму людини, ролі імунної системи істотно ускладнюють діагностику та адекватну фармакологічну корекцію хронічних захворювань печінки. При цьому клінічні прояви дисбіозу кишечника виявляються у більшості хворих з патологією ГБС, причому тяжкість перебігу

не завжди корелює з виразністю порушень мікроекології кишечника [76, 244, 262].

У численних клінічних дослідженнях показано, що метаболічні порушення в печінці, нерідко асоційовані з порушеннями мікробіоценозів кишечника, включають в себе як печінкові, так і кишкові ланки патогенезу. У формуванні стеатозу і стеатогепатиту виділяють екзогенні фактори ризику - надмірне надходження в гепатоцит з кишечника продуктів гідролізу ліпідів (жирних кислот), глюкози, фруктози, галактози, алкоголю, та ендогенні - підвищення концентрації і порушення окислення жирних кислот в гепатоциті, що утворюються при ліполізі периферичного жиру, який посилюється при дефіциті або зниженні тканинної чутливості до інсуліну, накопичення в гепатоцитах тригліцеридів, відносний або абсолютний дефіцит апопротеїнів В, компонентів комплексу С1-С3.

Дані про несприятливі реакції на ліки Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) на 2016 р. базуються на 13 208 000 звітах. Тільки протягом 2015-2016 рр. вони збільшилися на 18 % (1,984 млн нових випадків). Одним з найбільш поширених побічних ефектів, пов'язаних з прийомом лікарських засобів є гепатотоксичність. Лікарські ураження печінки складають близько 10 % від усіх побічних реакцій, обумовлених застосуванням фармакологічних препаратів. Їх висока поширеність, широкий спектр клінічних проявів, відсутність однозначних методів діагностики, нерідко лікарські ураження печінки є однією з найскладніших проблем в клінічній практиці. Слід відразу зазначити, що ураження печінки можуть бути виклині не тільки лікарськими засобами, а й біологічно активними добавками, а також засобами рослинного походження.

На сьогоднішній день виділяють групи медикаментів, які найбільш часто призводять до запального ураження печінки. Серед них антибіотики, препарати для лікування виразкових хвороб шлунка і дванадцятипалої кишки, сульфаніламід, протитуберкульозні, гормональні, нестероїдні протизапальні

та протиаритмічні препарати, а також цитостатики, діуретики, засоби для лікування діабету.

Для лікарського гепатиту, так само як і для інших запальних захворювань печінки, характерно відчуття дискомфорту та важкості в правому підребер'ї, больовий синдром. Його може супроводжувати жовтушність склер очей та шкірних покривів. Також знижується апетит, виникають нудота і блювання, хворий втрачає вагу. Але, щоб виключити інші види гепатиту, особливо вірусні, проводиться інструментальна діагностика. Причому терміново. Адже медикаментозна інтоксикація печінки має серйозну загрозу життю, і якщо такий гепатит не лікувати, то виникає печінкова недостатність.

Якщо діагностовано лікарський гепатит, то передусім слід припинити прийом лікарських препаратів, що викликали токсикоз. Пацієнту має стати краще. Однак тільки цим не потрібно обмежуватися. Адже препарат ще циркулює в крові і організму потрібно від нього позбавитися. Для цього лікарі призначають спеціальне дезінтоксикаційне лікування. Також рекомендується прийом гепатопротекторів – лікарських препаратів, які позитивно впливають на регенерацію клітин печінки, стимулюють їх відновлення. При цьому захворюванні, як і при алкогольному гепатиті, хворому показана спеціальна дієта. Без неї лікувальні заходи будуть просто не повними. Зрозуміло, потрібно повністю виключити спиртні напої. Обмежити вживання жирних і смажених страв. Додати в раціон білкову їжу, корисні вуглеводи і вітаміни.

Треба врахувати той факт, що формування дисбактеріозу в товстій кишці може негативно впливати і на функцію печінки, яка покликана проводити дезінтоксикацію тих токсинів, які утворюються в товстому кишечнику за рахунок патогенної мікрофлори. Однак механізм формування хибного кола: хронічний гелікобактеріоз → дисбактеріоз товстого кишечника → патогенний вплив на печінку → зниження імунітету → прогресування хронічного гелікобактеріозу не вивчений, що може стати приводом для проведення наукової роботи.

Таким чином, огляд літератури дозволяє висловити припущення щодо можливого виникнення патології печінки у хворих на хронічний гелікобактеріоз. Серед можливих патофізіологічних механізмів насамперед слід виділити дві групи, які можуть бути наслідком самої дії НР, або виникнути в результаті прямої токсичної дії фармакологічних препаратів, що є з одного боку, гепатотоксичними, а з іншого, завжди можуть викликати дисбіоз кишечника, який, в свою чергу, буде сприяти пошкодженню печінки. Але в літературі прямої відповіді на ці питання немає і саме тому було проведено наше дослідження.

Матеріали розділу опубліковані в:

1. Авраменко АА, Шухтина ИН, Гоженко АИ, Zukow W. Влияние внутриклеточных «депо» хеликобактерной инфекции в слизистой желудка у больных хроническим хеликобактериозом на качество эрадикации. *Journal of Health Sciences*. 2013;3(4):68-86. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, систематизація матеріалу, узагальнення даних, написання статті)*.
2. Авраменко АА, Короленко РН, Шухтина ИН. Влияние длительного психоэмоционального стресса на достоверность выявления хеликобактерной инфекции методом иммуноферментного анализа у больных хроническим неатрофическим гастритом. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2015;4.1(42-1):45-49. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, систематизація матеріалу, узагальнення даних, написання статті)*.
3. Авраменко АА, Шухтина ИН. Частота выявления предраковых изменений слизистой желудка у больных хроническим хеликобактериозом с внутриклеточным «депо» хеликобактерной инфекции. *Загальна патологія та патологічна фізіологія*. 2012;7(2):121-124. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, участь у систематизації матеріалу, статистична обробка результатів та їх інтерпретація)*.
4. Авраменко АА, Шухтина ИН. Частота выявления внутриклеточного

депо хеликобактерной инфекции у больных хроническим хеликобактериозом при плановом тестировании (результаты 529 исследований). *Загальна патологія та патологічна фізіологія*. 2012;7(3):124-127. *(Внесок дисертанта – аналіз літератури та узагальнення даних, написання статті)*.

5. Шухтин ВВ, Шухтина ИН. Эндоскопическая диагностика бессимптомных заболеваний желудочно-кишечного тракта с поражением кожи и слизистых оболочек у ВИЧ/ТБ-инфицированных больных на поздних стадиях. *Одеський медичний журнал*. 2013;2(136):65-68. *(Внесок дисертанта – аналіз літератури, підготовка узагальнень і висновків, написання статті)*.

6. Шухтина ИН, Науменко ЕЛ. Роль хеликобактериоза в развитии дисбиоза. Актуальні проблеми внутрішньої медицини – класичні уявлення і сучасні тенденції: IX Південноукраїнська науково-практична конференція; 2014 квіт. 2; Одеса. Одеса; 2014, с. 153. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, систематизація матеріалу, узагальнення даних, написання статті)*.

7. Шухтина ИН, Науменко ЕЛ. Роль дисбиоза при хроническом хеликобактериозе. XIII-е чтения им. В.В. Подвысоцкого: научно-практическая конференция; 2014 июнь 19-20; Одесса. Одеса; 2014, с. 283-285. *Внесок дисертанта – участь в систематизації результатів та їх інтерпретація*.

8. Авраменко АА, Шухтина ИН, Шухтин ВВ. Влияние температурного режима на уреазную активность хеликобактерной инфекции. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2015;4.2(42-2):102-104. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, систематизація матеріалу, узагальнення даних, написання статті)*.

9. Шухтина ИН, Шухтин ВВ, Лиходед АН. Роль дисбиоза кишечника у больных хроническим хеликобактериозом. Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку: науково-практична конференція; 2018 бер.-трав.; Одеса. Одеса; 2018, с. 80-81. *(Внесок дисертанта – участь в систематизації результатів та їх інтерпретація)*.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Матеріали проведення клінічних досліджень

2.1.1. Характеристика отриманих матеріалів

Вивчення особливостей патогенезу хронічного гелікобактеріозу у пацієнтів, які страждали на хронічні закрепи, ґрунтувалося на клінічному матеріалі – результатах досліджень 100 пацієнтів з діагнозом хронічний неатрофічний гастрит, виразкова хвороба шлунка та виразкова хвороба дванадцятипалої кишки, що дали згоду на обстеження та стаціонарне лікування в КНП «Одеському обласному клінічному медичному центрі» з 2013 по 2023 роки.

Усього по всіх групах було обстежено 41 (41 %) чоловік у віці від 21 до 61 року (середній вік склав $(41,27 \pm 1,44)$ року та 59 (59 %) жінок у віці від 18 до 72 років (середній вік склав $(39,27 \pm 1,52)$ року). Середній вік пацієнтів по всіх групах склав $(40,90 \pm 1,08)$ років.

Усі пацієнти були розподілені на 2 групи: 1-шу групу (50 осіб) склали пацієнти з хронічним гелікобактеріозом, які страждали на хронічні закрепи; 2-гу групу (50 осіб) склали пацієнти з хронічним гелікобактеріозом, які не страждали на закрепи.

Дані аналізу складу пацієнтів обстежуваних груп за віком та статтю представлені в таблиці 2.1.

У 1-й групі було обстежено 15 (30 %) чоловіків у віці від 27 до 56 років (середній вік склав $(39,33 \pm 2,16)$ року та 35 (70 %) жінок у віці від 19 до 67 років (середній вік склав $(40,51 \pm 1,92)$ року). Середній вік пацієнтів усієї групи склав $(40,16 \pm 1,51)$ років.

Таблиця 2.1.

Дані пацієнтів обстежуваних груп за віковою та статевією ознакою

Номер групи	Кількісний склад пацієнтів з віковою і статевією ознакою по групах (число /%)											
	до 20 років		до 30 років		до 40 років		до 50 років		до 60 років		більше 60 років	
	Ч	Ж	Ч	Ж	Ч	Ж	Ч	Ж	Ч	Ж	Ч	Ж
1.	0/0	2/4	5/10	10/20	4/8	6/12	5/10	5/10	1/2	9/18	0/0	3/6
2.	0/0	3/6	8/16	7/14	10/20	5/10	4/8	5/10	3/6	2/4	1/2	2/4

У 2-й групі було обстежено 26 (52 %) чоловіків у віці від 21 до 61 року (середній вік склав $(42,39 \pm 1,98)$ року) та 24 (48 %) жінки у віці від 18 до 72 років (середній вік склав $(37,46 \pm 2,91)$ року). Середній вік пацієнтів усієї групи склав $(40,20 \pm 1,69)$ років.

Тривалість проявів хронічного закрепу у чоловіків 1-ї групи коливалася від 2 до 38 років і в середньому склала $(12,00 \pm 2,68)$ років; тривалість проявів хронічного закрепу у жінок 1-ї групи коливалася від 1 до 54 років та в середньому склала $(12,29 \pm 2,13)$ років. Середня тривалість проявів хронічного закрепу у пацієнтів 1-ї групи становила $(12,20 \pm 1,67)$ років.

2.1.2. Критерії включення та виключення пацієнтів до дослідження**Критерії включення пацієнтів до дослідження:**

- встановлений клінічний діагноз: хронічний неатрофічний гастрит, виразкова хвороба шлунка, виразкова хвороба дванадцятипалої кишки (підтверджений ендоскопічним та гістологічним дослідженням з наявністю активних або неактивних форм НР на слизовій оболонці шлунка);
- тривалість захворювання від 6 місяців до 12 років;
- комплексне обстеження хворих: біохімічний аналіз крові (печінкові проби), езофагогастродуоденоскопія, ультразвукова діагностика органів черевної порожнини;

- наявність або відсутність порушення роботи товстого кишечника в вигляді закрепів та без них при наявності НР.

Критерії виключення пацієнтів з дослідження:

- встановлений клінічний діагноз: хронічний неатрофічний гастрит, виразкова хвороба шлунка, виразкова хвороба дванадцятипалої кишки (без підтвердження ендоскопічного та гістологічного дослідження з наявністю активних або неактивних форм НР на слизовій оболонці шлунка);

- тривалість захворювання до 3 місяців;

- відсутність одного із показників комплексного обстеження: біохімічний аналіз крові (печінкові проби), езофагогастродуоденоскопія, ультразвукова діагностика органів черевної порожнини;

- наявність або відсутність порушення роботи товстого кишечника у вигляді закрепів та без них, при відсутності НР.

До групи контролю увійшли 42 добровольці віком 35-58 років, з них 20 чоловіків і 22 жінки, без ознак запальної патології шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи.

2.1.3. Методи обстеження пацієнтів

Усі пацієнти при первинному зверненні проходили комплексне обстеження верхніх відділів ШКТ. Комплексне обстеження хворих проводилося згідно з наказом МОЗ України № 271, що включало покрокову внутрішньошлункову рН-метрію за методикою В. М. Чорнобрового (1989 р.), езофагогастродуоденоскопію (ЕФГДС) за допомогою торцевого фіброгастродуоденоскопа FG-29V фірми «PENTAX», подвійне тестування на НР (уреазний тест та мікроскопію забарвлених мазків-відбитків), забір біопсійного матеріалу для дослідження брали з 4-х топографічних зон шлунка,

гістологічне дослідження стану СОШ проводилося в цих же зонах та ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини.

Послідовність обстеження: спочатку проводилася рН-метрія, а після – ЕФГДС з забором біопсійного матеріалу для проведення тестування на НР та гістологічних досліджень СОШ. Дослідження проводилося вранці, натще, через 12-14 годин після останнього прийому їжі.

Методика проведення досліджень полягала в наступному:

1. Для вивчення рівня кислотності шлункового соку в різні фази та стадії розвитку хронічного неатрофічного гастриту проводилася внутрішньошлункова рН-метрія (базальна топографічна рН-метрія по протяжності шлунка) за допомогою пристрою – індикатора кислотності шлунка - 2 (ІКШ-2) за методикою Чорнобрового В. М. (1989 р.). ІКШ-2 дозволяє за допомогою оригінальних рН-мікрозондів, ПЕ-рН-2 (діаметром 2,0 мм), портативного швидкодіючого мікроелектронного приладу визначити внутрішньопорожнинну рН травного тракту, зокрема внутрішньошлункову рН - кислотність шлунка.

Внутрішньошлункова рН-метрія за допомогою ІКШ-2 проводилася в ранкові години (8.00-9.00), натще, через 12-14 годин після останнього прийому їжі. Для правильної оцінки базальної (фонові) кислотності шлунка виключалося попереднє введення фармакопрепаратів, а за 3-4 години до дослідження - куріння та пиття рідини. На шкіру тильної поверхні нижньої третини передпліччя обстежуваного накладалася серветка, змочена насиченим розчином хлориду калію, а на неї зовнішній допоміжний хлорсрібний електрод, який фіксувався до руки еластичним бинтом. Обстежуваний утримував між зубами фіксатор-слиновідвід, через канал якого вводиться змочений в теплій воді рН-мікрозонд (положення обстежуваного сидячи) на глибину 40 см від переднього краю різців, що забезпечувало знаходження першої (дистальної) рН-оливи у зоні шлунково-стравохідного переходу та реєструвало, як правило, нейтральне або слабколужне середовище (рН 7,0-7,5), рідше слабкокисле середовище (рН 5,0-6,9). Після реєстрації рН

на глибині 40 см, зонд вводився вглиб ще на 20 см, визначаючи рН через кожен 1 см (15-20 сек), що забезпечувало при середньому зростанні обстежуваного проходження першої рН-оливи по всій довжині шлунка від його входу до виходу. Зондування закінчувалося повільним витягуванням зонда з реєстрацією рН через кожен 1 см до вихідної глибини введення зонда - 40 см.

При реєстрації та оцінці результатів експрес-методики рН-метрії величина рН по протяжності шлунка розподілялися відповідно за шістьма - 0-5 (в порядку зростання кислотоутворювальної функції) - функціональними інтервалами рН (ФІ рН) базальної рН-грами шлунка: рН 7,0-7,5 (анацидність - ФІ рН 0); рН 3,6-6,9 (гіпоацидність виражена - ФІ рН1); рН 2,3-3,5 (гіпоацидність помірна - ФІ рН 2); рН 1,6-2,2 (нормацидність - ФІ рН 3); рН 1,3-1,5 (гіперацидність помірна - ФІ рН 4); рН 0,9-1,2 (гіперацидність виражена - ФІ, рН 5). Формулювання висновку будувалося з урахуванням даних таблиці, при цьому виділяли: 1) ФІ рН, відповідний у даного обстежуваного максимальному для нього рівню кислотності; 2) ФІ рН, на який припадає найбільша кількість точок заміру рН по протяжності шлунка - домінуючий ФІ рН; 3) ФІ рН за кількістю точок:

- до 5 точок - мінімальна;
- від 6 до 10 точок - селективна;
- від 11 до 15 точок - абсолютна;
- від 16 до 19 точок - субтотальна;
- 20 точок - тотальна.

Для полегшення підрахунку середніх значень рівня кислотності шлунка були використані умовні одиниці (уо). 1 уо відповідала значенням 1 підрівня шкали обчислення кислотності за Чорнобровим В.М. Рівень анацидності приймався за 0 (25 підрівнів - 25 уо).

2. Для визначення стану органів верхнього відділу ШКТ проводили ЕФГДС за допомогою торцевого фіброгастроуденоскопа FG-29V фірми «PENTAX» за загальноприйнятою методикою.

3. Під час проведення ЕФГДС проводився забір біопсійного матеріалу для проведення гістологічного дослідження СОШ та подвійного тестування на НР з 4-х топографічних зон верхнього відділу ШКТ: з середньої третини антрального відділу (65-70 см від різців) та тіла шлунка (50-55 см від різців) по великій та малій кривині, причому відстань між біоптатами з кожної топографічної зони не перевищувала 0,5 см у кожній топографічній зоні, перший біоптат відбирався з місця вираженого запалення, інші - під зоровим контролем щодо місця забору першого біоптату (всього - 4 біоптати з кожної топографічної зони). 2 біоптати з кожної зони використовувалися для гістологічного дослідження СОШ, 1 біоптат для проведення уреазного тесту, 1 біоптат для виготовлення та мікроскопії пофарбованого мазка-відбитка.

4. Подвійне тестування на НР проводилося таким чином:

А) Тест на уреазну активність (біохімічний метод визначення уреазу в біоптаті) проводився в новій модифікації, яка підвищує якість тесту щодо загальноприйнятої методики. Розчин для проведення тесту готувався щодня: до 10,0 мл дистильованої води, яка знаходилася в пробірці для центрифугування, додавалося 8-10 частинок індикатора (фенолового червоного) та 0,01 г тетрацикліну гідрохлориду для пригнічення іншої бактеріальної флори крім НР, після чого розчин ретельно перемішувався та вміщувався в термостат при температурі + 37 °С. Пробірки з готовим розчином, що містить біоптати СОШ з кожної топографічної зони, знаходились в термостаті при температурі + 37 °С протягом 24 годин. Тест вважався позитивним при зміні кольору розчину зі світло-жовтого на світло-малиновий.

Щодо часу появи позитивної реакції підраховувалася концентрація активних форм НР на СОШ:

- від 1 до 10 хв - (++++);
- від 11 до 45 хв - (+++);
- від 46 хв до 1 год 30 хв - (++)

- від 1 год 31 хв до 24 год - (+);
- відсутність реакції протягом 24 год - (-).

Б) Фарбування мазків-відбитків проводилося в новій модифікації, що підвищувало якість мазків щодо загальноприйнятої методики, особливо при визначенні наявності мітозу НР. Приготування мазків-відбитків здійснювалося в такий спосіб: біоптат СОШ, який прицільно взятий з ділянок з найбільш візуально вираженими відхиленнями від норми (набряк, гіперемія), але не з дна виразок або ерозії, розмазувався по предметному склу, попередньо обробленому 96 % етиловим спиртом, та просушувався в термостаті при температурі + 37 °С протягом 1 години. Потім мазок-відбиток фарбували водно-спиртовим розчином (1:1) метиленового синього протягом 0,5-1 хвилини, ретельно промивали дистильованою водою і просушували в термостаті протягом 1 год, після чого проводилося мікроскопування мазків-відбитків з використанням імерсійної системи.

Підрахунок концентрації як активних, так і кокоподібних форм НР в полі зору здійснювався за загально прийнятими критеріями в новій модифікації:

- від 1 до 20 - (+);
- від 21 до 50 - (++);
- від 51 до 100 - (+++);
- від 101 і більше - (++++) [6,7].

5. Гістологічні дослідження проводились за загальноприйнятою методикою. Оцінка тяжкості морфологічних змін СОШ та виявлення бактеріальних тіл НР, визначення їх положення в слизу, спостереження взаємовідносин з апікальною мембраною епітеліоцитів проводилося візуально з використанням мікроскопа «Micromed XS-3330». Тяжкість зміни СОШ при хронічному активному запаленні (інфільтрація поліморфноядерними лейкоцитами (нейтрофілами)) та при хронічному неактивному запаленні (інфільтрація мононуклеарними клітинами (лімфоцитами та моноцитами)) оцінювалися в плюсах: слабка - 1 (+), середня - 2 (+) та сильна - 3 (+).

Усім пацієнтам проводили УЗД органів черевної порожнини за загальноприйнятою методикою за допомогою апарату LOGIC e R8. Обстеження виконували натще, проводили дослідження стану гепатобіліарної системи (печінка: оцінювали її розміри, структуру, форму, новоутворення (кісти, доброякісні та злоякісні пухлини, гемангіоми), цироз, застійні явища; жовчний міхур та жовчні протоки: оцінювалися їх розміри, структура, форма, визначалася наявність каменів у жовчному міхурі, протоках, гострий та хронічний холецистит, доброякісні та злоякісні утворення жовчного міхура, поліпи, проблеми жовчних шляхів.

Крім комплексного обстеження, яке проводилося всім пацієнтам, проводилися додаткові дослідження на виявлення НР – стул-тест, визначення антитіл до НР в крові (ІФА), хелік-тест (дихальний тест), визначення рівня в крові натуральних кілерів (CD16 +). Методика проведення цих досліджень полягає в наступному:

1. Тест на виявлення антигенів НР в зразках фекалій (стул-тест) є однокроковим імунохроматографічним аналізом, який проводився в такий спосіб: зразок фекалій занурюють у пробірку з розчинником та збовтують до отримання однорідної суспензії для зразка. Після цього 5 крапель або 150 мкл отриманого зразка наносили на зазначену ділянку тесту. Під час проведення тестування зразок вступає в реакцію з пофарбованим кон'югатом (моноклональні антитіла до антигенів НР - червоні мікросфери, які попередньо були нанесені та висушені на мембрані тест-пластин). Потім суміш мігрувала уздовж мембрани під дією капілярної сили, і в разі позитивного результату специфічні антитіла, наявні на тестовій ділянці пластини, захоплювали пофарбований (червоний) кон'югат. Суміш продовжувала просуватися вздовж мембрани до іммобілізованих антитіл, розміщених на контрольній ділянці пластини, до появи лінії зеленого кольору. Наявність цієї лінії було підтвердженням достатньої кількості використаного матеріалу, заповнення капілярів мембрани, а також внутрішнім контролем якості реагентів. Тест

вважався негативним при наявності тільки смужки зеленого кольору, позитивним – при наявності червоної та зеленої смужок.

2. Імуноферментний аналіз (ІФА). Агресія НР та колонізація СОШ викликають системну імунну відповідь, у результаті чого в крові хворого з'являються антитіла IgA, IgM, IgG до різних бактеріальних антигенів, які можуть бути виявлені серологічними методами. Серологічний метод є найбільш простим, найменш дорогим та найбільш доступним для визначення інфікованості НР. В даний час розроблено велику кількість методів серологічної діагностики НР: реакція гемаглютинації, реакція зв'язування комплекменту, імунофлюоресценція, але найбільш широке поширення отримав ІФА. Метод неінвазивний та непрямий, в крові хворого визначають антитіла до НР, що відносяться до IgA, IgM, найчастіше - до IgG. У нашому дослідженні для тестування НР-інфекції використовувалося визначення рівня IgG за загальноприйнятою методикою ІФА.

3. Хелік-тест (дихальний тест). Хелік-тест проводився за модифікацією загальноприйнятої методики. Підготовка пацієнта до проведення полягала в наступному: за 3-4 дні до обстеження хворий виключав з харчового раціону бобові рослини, а також алкоголь. Напередодні обстеження останній прийом їжі до 19.00. Вранці, в день обстеження, пацієнт не їв, не пив рідину, не курив (якщо палить), не приймав ліки, а також ретельно чистив зуби. Після проведення первинного (базального) вимірювання рівня аміаку в повітрі, що видихає пацієнт в повітря протягом 6 хв за допомогою індикаторної трубочки та повітряної помпи, в сидячому положенні пацієнт приймав навантаження - 50 мл розчину сечовини (температура розчину + 37 °С), а потім приймав положення «лежачи на спині» на 5 хвилин. Після цього проводилося повторне вимірювання рівня аміаку після навантаження в сидячому положенні, згідно з інструкцією за загальноприйнятою методикою проведення хелік-тесту протягом 6 хвилин. Потім проводилося вимірювання приросту аміаку (різниця даних індикаторної трубочки (у мм) після навантаження і до навантаження).

Відповідь вважалася позитивною при прирості аміаку в індикаторній трубочці від 3 і більше мм.

4. Визначення рівня натуральних кілерів в крові (CD16 +) проводилося за загальноприйнятою методикою або окремо, або в складі імунограми, як показник раннього проникнення НР всередину парієтальної клітини та формування внутрішньоклітинного «депо» гелікобактерної інфекції.

Отримані дані були оброблені статистично за допомогою t-критерію Стьюдента з обчисленням середніх величин (M) та оцінкою ймовірності відхилень (m). Зміни вважалися статистично достовірними при $p < 0,05$. Статистичні розрахунки виконувалися за допомогою електронних таблиць Excel для Microsoft Office.

2.2. Біохімічне дослідження сироватки крові пацієнтів

Біохімічні методи дослідження включали вивчення рівня загального білка, загального, непрямого та прямого білірубину, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, лужної фосфатази, гамма-глутамілтрансферази, глюкози, холестерину, тимолової проби. Весь спектр досліджень проводився на автоматичному аналізаторі «StarDust – MC15».

Загальний білок визначався фотометричним методом, який заснований на властивості білків реагувати з сірчаною кислотою в лужному середовищі з утворенням сполук фіолетового забарвлення (біуретова реакція). Інтенсивність забарвлення реакційного розчину прямо пропорційна концентрації білків в аналізованій сироватці.

Визначення рівня холестерину в сироватці крові за допомогою колориметричного методу та ензиматичного з естеразою та оксидазою холестерину, інтенсивність забарвлення прямо пропорційна концентрації холестерину.

Загальний білірубін визначався за допомогою кофеїнового реактиву, діазотонова сульфанілова кислота утворює з нею та зв'язаним (прямим) білірубіном азобілірубін рожево-фіолетового кольору. Інтенсивність забарвлення дослідного розчину прямо пропорційна концентрації загального білірубіну у відсутності кофеїнового реактиву, до реакції вступає лише прямий білірубін. За різницею загального та прямого білірубіну визначають концентрацію непрямого (вільного) білірубіну.

Принцип методу дослідження АЛТ полягає у властивості ферменту каталізувати перенесення аміногрупи від аланіну до 2-оксоглутарату, утворюючи піруват та глютамат. Активність АЛТ визначається за швидкістю зменшення нікотинамідаденіндинуклеотиду (NADN), оптична щільність якого вимірюється при 340 нм (в реакції за участю лактатдегідрогенази).

Аспаратамінотрансфераза каталізує перенесення аміногрупи від аспартата до 2-оксоглутарата, утворюючи оксалацетат та глютамат. Активність визначається за швидкістю зменшення NADH, оптична щільність якої вимірюється при 340 нм.

Визначення лужної фосфатази ґрунтується на властивості фосфатази каталізувати в лужному середовищі перенесення фосфатної групи від 4-нітрофенілфосфату до 2-аміно-2-метил-1-пропану, звільняючи 4-нітрофенол. Активність ферменту визначають за швидкістю утворення 4-нітрофенолу, оптична щільність якого вимірюється при 405 нм.

Тимолова проба – біохімічний тест (осадова проба), що оцінює білок-синтетичну функцію печінки. Принцип методу ґрунтується на взаємодії сироватки крові з тимолом в трис-малеїновому буфері з утворенням помутніння, яке обумовлене утворенням глобуліно-тимол-ліпідного комплексу. Інтенсивність помутніння залежить від кількості та співвідношення окремих білкових фракцій та вимірюється турбідиметрично.

Сечовина – метод оснований на здатності уреазі гідролізувати сечовину з утворенням аміаку та вуглекислого газу. Виділений аміак з хромогеном та

гіпохлоритом натрію утворює забарвлений продукт хімічної реакції, інтенсивність забарвлення якого визначають спектрофотометрично.

Визначення глюкози засновано на реакції глюкозооксидази, що специфічно каталізує перенесення двох водневих атомів з першого вуглецевого атома глюкози на кисень повітря. При цьому в ході реакції утворюється в еквімолярних кількостях перекис водню, який розкладається другим ферментом - пероксидазою, а в процесі реакції виділяється атомарний кисень, що окисляє доданий в реакційну суміш похідний фенол з 4-амінофеназіном, який і змінює забарвлення. Інтенсивність забарвлення пропорційна вмісту глюкози.

Гамма-глутамілтрансфераза каталізує перенесення γ -глутамілової групи γ -глутаміл-3-карбокси-4-нітроаніліду до гліцилгліцину, при цьому утворюється 3-карбокси-4-нітроанілін. Активність ферменту визначається за швидкістю утворення 3-карбокси-4-нітроаніліну.

2.3. Методи впливу на активність гелікобактерної інфекції

У кожній групі проводилося динамічне спостереження за пацієнтами, які отримували АГБТ, проводився порівняльний аналіз даних до та після проведення лікування у хворих на ХГБ, ВХШ та ВХДПК.

АГБТ є стандартом лікування ХГ та ВХШ та ВХДПК, асоційованих з НР, однак ефективність офіційно рекомендованих схем АГБТ всього 65-96 % [164, 188, 222, 282]. Сучасні підходи до діагностики та лікування ГІ були переглянуті та удосконалені в підсумковому документі п'ятого Маастрихтського консенсусу, що проходив 8-9 жовтня 2015 року у Флоренції, де взяли участь 43 експерти з 24 країн рекомендації Маастрихт V/Флорентійського консенсууа по проведенню АГБТ [238]. На зустрічі було обговорено найважливіші питання, що стосуються менеджменту інфекції НР. Перед зустріччю відповідно до Дельфійської системи розпочалася робота над

положеннями консенсусу. Уточнені матеріали консенсусу були опубліковані в журналі «Gut» з пріоритетною датою надходження статті 5 жовтня 2016 г. [238].

Метою останніх дискусій експертів було вироблення найбільш обґрунтованої та сучасної (state-of-the-art) інструкції з діагностики, лікування та профілактики гелікобактерної інфекції та сприяння новим клінічним дослідженням в цій галузі. Одна з п'яти робочих груп експертів працювала над питаннями проведення лікування інфекції НР, що викладені в цій статті. Розділ, присвячений лікуванню гелікобактерної інфекції, є ключовим і найбільш об'ємним в консенсусі.

Лікування ГІ проходить з використанням терапії 2 ліній. Для потрійної терапії пропонується всього два види антибіотиків, для квадротерапії в якості антибіотиків передбачені тільки тетрациклін і метронідазол. Терапія першої лінії: інгібітори протонної помпи (ІПП) в стандартній дозі 2 рази на день + кларитроміцин 500 мг 2 рази на день + амоксицилін 1000 мг 2 рази на день або метронідазол 500 мг 2 рази на день. Терапія другої лінії: ІПП в стандартній дозі 2 рази на день + вісмуту субсаліцилат / субцитрат (Де-Нол) 120 мг 4 рази на день + метронідазол 500 мг 3 рази на день + тетрациклін 500 мг 4 рази на день. Потрійна і квадротерапія призначається, як мінімум, на 7 днів. При відсутності результату другого курсу лікування подальша тактика визначається індивідуально [109, 162, 214, 229, 247, 319].

В Італії, де високий рівень резистентності НР до антибіотиків, була розроблена нова перспективна схема ерадикації, що отримала назву послідовної (ступеневої) терапії. Призначення послідовної схеми ділиться на 2 однакових етапи. В перші 5 днів пацієнт отримує ІПП у стандартній дозі 2 рази на добу і амоксилін 1000 мг 2 рази на добу, а наступні 5 днів – трикомпонентну терапію в складі ІПП, кларитроміцину (500 мг 2 рази) і тинідазолу (500 мг 2 рази). Ефективність ерадикації після застосування послідовної терапії складає 82,2 - 97,5 %, [65, 139, 192, 241].

Пригнічення шлункової секреції за допомогою ІПП варіює в досить широких межах (40-100 %), що, ймовірно, і зумовлює відмінності в настанні клінічної відповіді в перші дні прийому [98, 164, 214, 282, 320]. Механізм дії ІПП пов'язаний з блокуванням активності ферменту H^+ / K^+ - АТФази [114, 189, 235, 273]. ІПП блокує активність цього ферменту за рахунок інгібування K^+ – залежного дефосфорилування. При цьому однаково пригнічується як базальна, так і стимульована секреція.

Дія ІПП відбивається на ультраструктурі парієнтальних клітин. Відповідно до фізіології парієнтальних клітин H^+ / K^+ -АТФаза, що забезпечує транспорт протона, буває активна тільки в разі розташування в мембрані внутрішньоклітинних секреторних каналців. ІПП для того, щоб вбудуватися в H^+ / K^+ -АТФазу на мембрані внутрішньоклітинних каналців і проявити свій блокуючий вплив, повинні двічі подолати непроникну для таких з'єднань мембрану – базальну й апікальну. Якщо ж вона знаходиться в мембрані тубуловезикул, то вона неактивна й ІПП на неї не впливає. Секреторні мембрани парієнтальних клітин містять мембрани тубуловезикул, які утворюються з двоконтурних складок базальної плазмолемі і транспортують Cl^- з власної пластинки в просвіт внутрішньоклітинних секреторних каналців, власне секреторних каналців і базолатеральної поверхні. Іон H^+ (як елемент соляної кислоти (HCl)) за допомогою H^+ / K^+ -АТФази транспортується всередину тубуловезикул в момент їх проходження крізь мітохондральне сито на шляху до внутрішньоклітинних секреторних каналців, де і відбувається синтез HCl .

У процесі підготовки до секреції, під час та після неї ці мембрани послідовно переміщуються з одного компартмента до іншого, багато разів повторюючи цей цикл. Таке багаторазове використання мембран пояснює надзвичайно довге життя парієнтальних клітин, які після зародження в шийній зоні шлункових залоз, диференціювання, дозрівання й активації секреції HCl лише за рік досягають дна залоз – зони завершення життєвого циклу. При цьому в зрілих парієнтальних клітинах органели, відповідальні за синтез нових

мембран (шорсткий ендоплазматичний ретикулум і апарат Гольджі), дуже слабо розвинені. Тому ІПП немає необхідності долати дві мембрани для впливу на H^+/K^+ - АТФазу в мембранах секреторних каналців. Зв'язаний H^+/K^+ - АТФазою в мембрані ІПП здійснює циклічні переміщення, і в міру метаболічного поновлення помпи (H^+/K^+ - АТФази) і власного розпаду він припиняє свій вплив на процес транслокації протона всередину тубуловезикул і секреція НСІ відновлюється.

Інгібітори протонної помпи при їх тривалому прийомі сприяють розвитку гіпергастринемії, яка також часто зустрічається на тлі інфікованості НР в осіб з вираженим гастритом і атрофією в антральному відділі шлунка. Внаслідок значного зменшення шлункової секреції цими препаратами за принципом зворотного зв'язку можуть збільшуватися синтез і секреція гастрину G-клітинами в антральному відділі шлунка [213, 229, 305]. Такий вид дисгормонозу призводить до гіперплазії G і D-клітин, а також ентерохромафіноподібних клітин, розташованих навколо парієнтальних клітин в нижній третині шлункових залоз і багатих на гістамін. Тривале їх застосування виправдане лише при синдромі Золлінгера-Еллісона, що супроводжується вираженою гіперхлоргідрією [230].

Побічні ефекти (ПЕ), що виникають під час використання ІПП, викликані різким зниженням концентрації НСІ в шлунку, що перешкоджає активації пепсиногену і перетворення його в пепсин, що призводить до порушення шлункового етапу протеолітичного каскаду. З гідролізом ліпідних і вуглеводних компонентів особливих проблем не виникає, оскільки їх прості молекули побудовані з невеликої кількості компонентів і розпадаються на мономери всього в один або два етапи. З білком все набагато складніше. Протеїнази впливають на міжамінокислотні зв'язки, що зумовлює утворення пов'язаного з проксимодистальною топографією ШКТ каскаду ферментів, що послідовно каталізує розщеплення білкових полімерів до амінокислот. 5 груп протеїназ, кілька видів пепсину з тіла й антрального відділу шлунка, дуоденаза (в секреті брунерових залоз), трипсин і хімотрипсин, що виробляються

підшлунковою залозою здійснюють порожнинний гетерофазний гідроліз цілісних молекул та їх олігомерних фрагментів. Значна кількість різноманітних аміно-, карбокси- і специфічних дипептидаз кишечника бере участь в кінцевому (мембранному) гідролізі низькомолекулярних і димерних фрагментів білкових молекул. Порушення кожного з етапів протеолізу тягне за собою зменшення засвоєння білка, що підтверджується зазначеним істотним зниженням білкового статусу у пацієнтів після резекції шлунка, а вилучення з травлення тільки зони дуоденальних залоз знижує засвоєння білка на 15-20 %. Інгібіція функції парієнтальних клітин має негативні наслідки як для самих парієнтальних клітин, так і для організму загалом. ППП сприяють утворенню грубої рубцевої тканини, стимулюючи ріст сполучної тканини. Атрофія СОШ зустрічається в 3 рази частіше у тих, які лікувалися омепразолом, ніж у тих, які цим препаратом не лікувалися (ППП викликають атрофію у 18 % хворих) [57, 138, 223].

Побічні ефекти ППП відмічаються у 1-4 % випадків: в 1-2,5 % випадків – скарги на сухість у роті, нудоту або блювання, діарею, метеоризм, біль у животі; в 1-2 % випадків ПЕ представлені реакцією з боку центральної нервової системи: головним болем і запамороченнями, нездужанням, парестезіями, м'язовим і суглобовим болем, депресією, порушеннями зору, включаючи сліпоту. Менше 1 % спостережень шкірних реакцій: висип, кропив'янка і свербіж шкіри. При біохімічному дослідженні сироватки крові відмічається підвищення рівня печінкових ферментів і лужної фосфатази. Можливі й гематологічні порушення: еозинofilія, тромбоцитопенія, лейкопенія. Надлишковий ріст кишкової мікрофлори на тлі прийому ППП пов'язують з декон'югацією жирних кислот. Зниження кислотності до $pH > 6$ зменшує в'язкість слизу, що пригнічує її цитопротективні властивості [216]. У педіатрії ППП призначають тільки після 12 років [264, 283]. Нещодавно було виявлено, що класичним побічним ефектом ППП є підвищення частоти переломів стегнової кістки [213].

Варто зупинитися на структурних змінах в гормонопродукуючих клітинах гастродуоденальної зони, як наслідку дисгормонозу, що викликається застосуванням антисекреторних засобів, враховуючи той факт, що дисгормоноз тісно пов'язаний з процесами онкопатології. У серії експериментів на лабораторних тваринах показано, що при тривалому введенні омепразолу в СОШ відбуваються суттєві структурні зміни: відмічається гіперплазія гастринпродукуючих клітин (G-клітин) і гіпертрофія шарів слизоутворювальних клітин (внаслідок гіпергастринемії). Ці зміни відображають активізацію компенсаторно-приспосувальних механізмів, спрямованих на перебудову структури секретуючих тканин у відповідь на глибоке гальмування секреції і втрату регуляторними центрами компонента негативного зворотного зв'язку (гальмування HCl) [57, 138, 235]. Описаний компенсаторно-приспосувальний процес отримав назву гастринового механізму [53, 164, 308].

Другою великою групою препаратів, що широко використовуються у схемах АГБТ, є АБП. Ефективність офіційно рекомендованих схем лікування ХГБ коливається від 65 % до 87 % і в переважній більшості випадків залежить від чутливості НР до застосовуваних АБП [214]. Стійкість патогенних мікроорганізмів до АБП є досить актуальною проблемою, тому що неухильне зростання резистентності мікроорганізмів набуває глобального характеру [191, 226]. Розвиток первинної резистентності НР до АБП пов'язують з досить частим їх використанням для лікування інфекційних та респіраторних захворювань, розвиток вторинної внаслідок проведення АГБТ через мутації бактерій [43, 308]. Крім того, антибіотики впливають лише на активні форми НР і тільки в стадію розподілу, не впливаючи на кокові форми НР [213, 267].

2.4. Експериментальне дослідження

Експериментальне дослідження було проведено на 110 білих щурах-самцях лінії Вістар живою масою 200-230 г віком 4-6 місяців відповідно до біоетичних норм. Для вивчення дисбіозу та функціонального стану гепатобіліарної системи при гастриті та залежно від антигелікобактерної терапії було відтворено 5 моделей.

Модель 1. Тварини (n=10) отримували протягом 8 діб *per os* повноцінне харчування та суміж із антигелікобактерних препаратів: омепразол («Фармак», Київ) в дозі 1,3 мг/кг, амоксил («Київмедпрепарат», Київ) в дозі 50 мг/кг та кларитроміцин («Київмедпрепарат» Київ) в дозі 7,5 мг/кг.

Модель 2. Тварини (n=8) крім стандартного харчування додатково отримували щодня *per os* преднізолон: перші 2 дні по 10 мг/кг, наступні 12 днів по 5 мг/кг.

Модель 3. Для відтворення дисбіозу кишечника на тлі метаболічного синдрому та імунодефіциту щури (n=7) отримували додатково до стандартного комбікорму (склад жирів 7,6 %) 15 % нерафінованої соняшникової олії та препарат лінкоміцин в дозі 60 мг/кг 5 днів підряд з питною водою на тлі внутрішньоочеревинного введення циклофосфану в дозі 25 мг/кг через добу.

Модель 4. У дослідах були використані білі щури (n=20) розподілені на 2 рівні групи: 1-а та 2-а – група піддослідних, які одержували додатково суміш з наступних препаратів антигелікобактерної терапії: омепразол в дозі 1,3 мг/кг, амоксил в дозі 50 мг/кг та кларитроміцин в дозі 7,5 мг/кг протягом 8 днів. Щури 2-ї групи з першого дня експерименту отримували аплікації на СО порожнини рота фітопрепарату квертулін, який містить в собі кверцитин та інулін («Одеська біотехнологія», Одеса) в дозі 0,5 мл на щура протягом 11 днів.

Модель 5. У роботі були використані щури ($n=20$), які були розподілені на 2 рівні групи: 1-а та 2-а групи отримували протягом 8 днів щодня per os препарати, що входять до схеми АГБТ (омепразол 1,3 мг/кг, аугментин 50 мг/кг та кларитроміцин 7,5 мг/кг). Щури 2-ї групи з першого дня дослідження отримували аплікації на СО ротової порожнини фітопрепарату, який містить в собі кверцитин та інулін, в дозі 0,5 мг на щура протягом 11 днів.

Евтаназію щурів виконували під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотального кровопускання з серця у всіх моделях дослідження на 12 день, окрім моделі № 2 де експеримент тривав 14 діб.

Дози препаратів обрані на підставі даних літератури щодо діапазону їх фармакологічної активності у дослідних тварин [Хабриєв Р.У., 2005]. Контрольні тварини ($n=45$) отримували 0,9 % розчин хлориду натрію в обсязі доз експериментальних груп і знаходилися на стандартному раціоні з вільним доступом до їжі та води.

У крові визначали кількість лейкоцитів, лейкоцитарну формулу та розраховували лімфоцитарний індекс (ЛІ), відсоток нейтрофілів та лімфоцитів та визначали показник імунодефіциту за співвідношенням лімфоцити/нейтрофіли.

У сироватці крові визначали рівень «печінкових» маркерів: активність ферментів АЛТ (активність визначається за швидкістю зменшення нікотинамідаденіндинуклеотиду (NADN), оптична щільність якого вимірюється при 340 нм) та ЛФ (активність ферменту визначають за швидкістю утворення 4-нітрофенолу, оптична щільність якого вимірюється при 405 нм.), рівень маркерів запалення: вміст малонового діальдегіду (МДА) (принцип методу ґрунтується на тому, що при нагріванні в кислому середовищі МДА реагує з 2-тіобарбітуровою кислотою, утворюючи забарвлений триметиновий комплекс, з максимумом поглинання при 532 нм.) та активність еластази (активність еластази оцінюють за ступенем гідролізу синтетичного субстрата N-t-BOC-L-alanine-p-nitrophenyl ester (BOC) («Sigma», USA) за методом Visser), а також активність двох захисних ферментів:

лізоциму (показник неспецифічного імунітету) (принцип методу: бактеріолітичний метод, ґрунтується на особливості лізоциму лізувати мембрани бактерій) та антиоксидантного ферменту каталази (визначають за допомогою методу, в основі якого властивість перекису водню, що не прореагував з каталазою, поєднуватися з солями молібдена в стійкий помаранчевий комплекс).

У гомогенатах печінки (50 мг/мл 0,05 М трис-НСІ буфера рН 7,5) визначали рівень біохімічних маркерів запалення: вміст МДА, активність еластази та уреазі (показники мікробного обсіменіння), лізоциму (показник неспецифічного імунітету) бактеріологічним методом, антиоксидантного ферменту каталази та ЛФ. За співвідношенням відносних активностей уреазі та лізоциму розраховували ступінь дисбіозу за Левицьким, а за співвідношенням активності каталази та вмісту МДА розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ).

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали в відповідності з рекомендаціями та представляли у вигляді середньої величини (М) та похибки середньої величини ($\pm m$). Достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$ та розраховували у відповідності з рекомендаціями С.Н. Лапач та ін.

Визначення концентрації малонового диальдегіду (МДА) [44].

Принцип методу ґрунтується на тому, що при нагріванні в кислому середовищі МДА реагує з 2-тіобарбітуровою кислотою, утворюючи забарвлений триметиновий комплекс, з максимумом поглинання при 532 нм. Молярний коефіцієнт екстинкції цього комплексу $\varepsilon = 1,56 \cdot 10^5 \text{ см}^{-1} \cdot \text{М}^{-1}$ (Hunter E.A. et al., 1963).

Реактиви:

- 17 % розчин трихлороцтової кислоти (ТХК);
- 0,75 % розчин 2-тіобарбітурової кислоти (ТБК).

Хід визначення. Відцентрифуговану рідину сироватку крові розливають по 0,5 мл в центрифужні пробірки та осаджують білок шляхом додавання 1,5 мл 17 % розчину ТХК (кінцева концентрація 5 %), додають 1,5 мл 0,75 % ТБК.

Проби розміщують на 30 хвилин на киплячу водяну баню, після чого охолоджують. Осад відокремлюють центрифугуванням протягом 15 хвилин при 3000 об/хв.

В якості контролю використовують проби, що містять замість зразка 0,5 мл води. Вимірюють оптичну щільність при 532 нм на спектрофотометрі проти контрольної проби.

Розрахунок: кількість МДА розраховують, використовуючи вказану вище величину молярного коефіцієнта екстинкції, і отриманий результат виражають в мікромолях на 1 л (мкмоль/л) сироватки крові.

$$K = \frac{E \cdot 10^6 \cdot 1000}{1,56 \cdot 10^5 \cdot 0,5} \text{ мкмоль/л} \quad (2.1)$$

де: E – екстинкція досліджуваної проби;

0,5 – об'єм досліджуваної сироватки крові в мл;

$1,56 \cdot 10^5$ – молярний коефіцієнт;

10^6 – переведення молей в мікромолі;

1000 – переведення мл в л.

Визначення активності еластази [26].

Активність еластази оцінюють за ступенем гідролізу синтетичного субстрату N-t-BOC-L-alanine-p-nitrophenyl ester (BOC) («Sigma», USA) за методом Visser. Під дією еластази сироватки крові від субстрату відщеплюється п-нітрофенол жовтого забарвлення, інтенсивність якого пропорційна активності еластази.

Реактиви: 0,05 М фосфатний буфер, рН 6,5.

Субстрат готують безпосередньо перед використанням: 3,1 мг BOC розчиняють в 1 мл ацетонітрилу.

Калібровочні розчини п-нітрофенолу («Sigma», USA).

Хід визначення. В скляні пробірки вносять по 1,9 мл 0,05 М фосфатного буферу та додають 1 мл сироватки крові. Пробірки розміщують на водяну баню з температурою + 25 °С на 10-15 хвилин. Після цього в пробірку скляною піпеткою вносять 0,1 мл розчину субстрату BOC, швидко змішують та

вимірюють екстинкцію на «нульовій» та на 5 хвилині досліджу. Показання знімають на спектрофотометрі при λ 347,5 нм проти фосфатного буфера. Паралельно ставлять контроль на спонтанний гідроліз ВОС, в якому 1 мл сироватки крові змінюють на відповідну кількість фізрозчину.

Розрахунок:

$$K = \frac{((E_5 - E_0) - E) \cdot 1000}{1,0 \cdot E \cdot 300} \text{ мк - кат/л,} \quad (2.2)$$

де: E_0 – екстинкція на 0-й хвилині;

E_5 – екстинкція на 5-й хвилині;

E – контроль на ВОС;

1,0 – об'єм слини в мл;

1000 – перерахунок мл в л;

300 – час інкубації в секундах;

K – коефіцієнт перерахунку величини екстинкції в концентрацію п-нітрофенолу.

Активність еластази виражають в мікрокаталах на 1 л сироватки крові, 1 катал – це активність еластази, що каталізує відщеплення 1 моля п-нітрофенолу за 1 секунду.

Визначення антиоксидантно-прооксидантного індексу АПІ [30].

У нормальній тканині завжди підтримується баланс між прооксидантними системами (активність оксигеназ, ксантиноксидази, НАДФН₂-оксидази та інші) та антиоксидантними системами (активність супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази, токофероли, глутатіон, таурин, аскорбінова кислота, сечова кислота та інші). При запаленні цей баланс порушується в бік збільшення рівня прооксидантних факторів. При лікуванні, навпаки, зростає рівень антиоксидантних факторів.

АПІ більш чуттєво реагує на зміну статусу антиоксидантно-прооксидантних систем. Для розрахунку індексу АПІ в якості показника антиоксидантної системи використовують активність каталази, а показником прооксидантної системи – концентрацію МДА.

Активність каталази в сироватці крові визначають за допомогою методу, в основі якого властивості перекису водню, що не прореагував з каталазою, поєднуватися з солями молібдена в стійкий помаранчевий комплекс. Інтенсивність забарвлення зворотно пропорційна активності каталази, яку виражали в мілікаталах/л сироватки крові [3].

Реактиви:

- 4 % розчин молібдату амонію: 4 г молібдату амонію розчиняють в 100 мл дистильованої води;

- 0,03 % розчин перекису водню: 0,09 мл 33 % розчин перекису водню доводять до 100 мл дистильованою водою;

- 0,05 М трис-НСІ рН 7,8: 6,06 г трис-(оксиметил)-амінометана розчиняють в 500 мл дистильованої води, доводять рН до 7,8, переносять в мірну колбу на 1000 мл та доводять до мітки водою.

Хід визначення. В пробірки наливають по 2 мл 0,03 % розчину перекису водню. Реакцію запускають додаванням 0,1 мл сироватки крові. У холосту пробу (контроль на перекис) замість сироватки крові вносять 0,1 мл дистильованої води. Реакцію зупиняють строго за секундоміром через 10 хв додаванням 1 мл 4 % розчину молібдату амонію. Інтенсивність забарвлення вимірюють на спектрофотометрі при довжині хвилі 410 нм (лампа розжарювання) проти води. Паралельно на кожен дослідну пробу ставлять контроль на забарвлення, в який замість перекису водню вносять 2 мл води і 0,1 мл сироватки крові.

Розрахунок:

$$K = \frac{(E_{\text{хол}} - (E_{\text{дос}} - E_{\text{заб}})) \cdot 1000}{22,2 \cdot 0,1 \cdot 600} \quad \text{мкат/л,} \quad (2.3)$$

де: $E_{\text{хол}}$ – екстинкція холостої проби;

$E_{\text{дос}}$ – екстинкція досліджувальної проби;

$E_{\text{заб}}$ – екстинкція контролю на забарвлення;

1000 – переведення мл в літр;

0,1 – об'єм внесеної проби в мл;

600 – час інкубації в сек;

$K (22,2 \cdot 10^3 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1})$ – коефіцієнт мілімолярної екстинкції перекису водню.

Розрахунок індексу АПІ проводять за формулою:

$$\text{АПІ} = \frac{A_{\text{кат.}}}{C_{\text{мда}}} \cdot 10 \quad (2.4)$$

де: $A_{\text{кат.}}$ – активність каталази (мкат/л) ;

$C_{\text{мда}}$ – концентрація МДА в мкмоль/л.

Визначення лізоциму [27].

Принцип методу: бактеріолітичний метод, ґрунтується на особливості лізоциму лізувати мембрани бактерій. При взаємодії лізоциму з субстратом *Micrococcus Lysodeikticus* спостерігається просвітлення субстрату, яке реєструють спектрофотометрично. Ступінь просвітлення пропорційний активності лізоциму, яку виражали в сироватки крові од/мл або в гомогенатах тканини од/г.

Реактиви:

1. 0,1М Фосфатний буфер, рН 6,2.

а) 0,1М розчин Na_2HPO_4 (14,2 г Na_2HPO_4 помістити в мірну колбу об'ємом 1 л та довести до мітки дистильованою водою);

б) 0,1М розчин KH_2PO_4 (1,36 г KH_2PO_4 помістити в мірну колбу об'ємом 1 л та довести до мітки дистильованою водою);

в) приготування 1 л 0,1М фосфатного буферу, рН 6,2: (915 мл 0,1М розчину Na_2HPO_4 +85 мл 0,1М розчину KH_2PO_4 , довести рН до 6,2);

г) субстрат: 10 мг ацетонового порошку бактерій *Micrococcus Lysodeikticus* (штамм 2665) суспензують в 50 мл фосфатного буферу в гомогенізаторі при 2500 об/хв.

Хід визначення. В кювету спектрофотометра, забезпечену термостатичним пристроєм для підтримки температури $+ 30 \text{ }^\circ\text{C} \pm 0,1 \text{ }^\circ\text{C}$

вносять 3 мл субстрату, прогривають до 30 °С протягом 5-6 хвилин, потім додають 0,1 мл розчину лізоциму (або іншого біосередовища) та вмикають секундомір. Виміряють оптичну щільність проб на спектрофотометрі при довжині хвилі 570 нм на 1-й, 3-й та 6-й хвилинах.

В якості контролю використовують 3 мл 0,1М фосфатного буферу, рН 6,2.

Розрахунок:

$$A = \frac{\Delta E \times 3,1 \times n}{\Delta t}; \quad (2.5)$$

Де: A – активність в од./мл або од/г (1 одиниця – це вимірювання оптичної щільності на 1 одиницю за 1 хвилину);

ΔE – різниця екстинкцій між 6-ю та 1-ю, або 3-ю та 1-ю хвилинами;

3,1 – об'єм субстрату та розчину біосередовища;

n – розведення розчину лізоциму;

Δt - час дослідження (5 або 2 хвилини).

Визначення активності уреазу [6].

Принцип методу: Метод ґрунтується на властивості уреазу сироватки крові розщипити сечовину до аміаку, який з реактивом Несслера дає жовте забарвлення. Інтенсивність забарвлення проби прямо пропорційна активності уреазу в ротовій рідині.

Матеріали та реактиви:

а) сироватка крові;

б) 0,1 М розчин сечовини: 3 г CH_4ON_2 до 0,5 л води;

в) стандартний розчин NH_4Cl для калібрувального графіка (0,555 мкмолей NH_4 /мл): 0,787 г NH_4Cl до 0,5 л бідистильована вода, 2 мл стандартного розчину до 100 мл бідистильованої води;

г) реактив Несслера

Хід визначення. В пробірки розливають по 0,4 мл розчину сечовини, потім додають 0,2 мл сироватки крові, ретельно перемішують та поміщають в

термостат на інкубацію протягом 1 години при 37 °С. Через 1 годину пробірки виймають з термостата, додають 4,4 мл дистильованої води та 1 мл реактиву Несслера. Паралельно з дослідями ставлять контрольні проби на кожен зразок: 4,4 мл води, 0,4 мл розчину сечовини, 1 мл реактиву Несслера та 0,2 мл ротової рідини. Контрольні проби на інкубацію не ставлять. Усі проби, контрольні та дослідні, центрифугують 20 хвилин при 2500 об / хв. Вимірюють екстинкцію на фотоелектроколориметрі при 440 нм проти контролю на реактиви (4,4 мл води, 0,4 мл сечовини та 0,2 мл фізрозчину, 1 мл реактиву Несслера).

Розрахунок:

$$A = \frac{(E_{\text{оп}} - E_{\text{к}}) \cdot 1000}{k \cdot 3600 \cdot 0,2} \text{ мккат/л}, \quad (2.6)$$

Де: $E_{\text{оп}}$ – екстинкція дослідної проби;

$E_{\text{к}}$ – екстинкція контрольної проби;

A – коефіцієнт перерахунку екстинкції в мкмоль NH_4 ;

3600 – час в секундах;

1000 – розрахунок на 1 л сироватки крові.

2.5. Статистичні дослідження

Статистичний аналіз виконували за допомогою програми Statistica (StatSoft, Inc. (2001). STATISTICA (data analysis software system), version 6.0 www.statsoft.com). Для оцінки зв'язку між параметричними показниками використовували коефіцієнт кореляції Пірсона. Порівняння параметричних груп даних проводили за допомогою критерію Стьюдента.

Отримані нами дані результатів статистично обробляли у відповідності з рекомендаціями та представляли у вигляді середньої величини (M) та похибки середньої величини ($\pm m$). Достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$ та розраховували у відповідності з рекомендаціями С.Н. Лапач та ін.

Обчислювали середнє арифметичне значення M , m для порівняльних груп, визначали t - критерій Стюдента за формулою:

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 - m_2^2}} \quad (2.7)$$

На підставі t та числа ступенів вільнення (f) визначали за таблицею ймовірність похибки (p) в оцінці результатів досліджень. Якщо величина p невелика, тим з більшою вірогідністю можна стверджувати, що різниця між середніми величинами закономірна, а не випадкова. Кількість ступенів свободи визначали за формулою $df = n_1 + n_2 - 2$, де n_1 , n_2 - число вибірок в кожній групі. У медичній практиці результат є достовірним вже з $p < 0,05$ вірогідність відмінності більше 95 % [20].

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ ЕТІОЛОГІЇ ТА ПАТОГЕНЕЗУ ХРОНІЧНОГО ГЕЛІКОБАКТЕРІОЗУ У ХВОРИХ.

3.1. Характеристика показників комплексного обстеження у хворих на хронічний гелікобактеріоз

Останнім часом у вивченні перебігу хелікобактеріальної інфекції ступінь порушень у ШКТ може значно відрізнятись. Нашу увагу привернуло те, що в клінічному перебігу захворювання можна виділити дві групи порушень функції товстого кишечника: з розвитком закріпів та без них. У зв'язку з цим ми проаналізували клініко-лабораторні показники у хворих з цими станами.

При виявленні особливостей етіології та патогенезу у хворих на хронічний гелікобактеріоз показано, що комплексне обстеження пацієнтів починалось з проведення рН-метрії. Дані, отримані під час проведення рН-метрії, відображені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1.

Рівень кислотності у хворих на ХГБ (n = 50)

Рівень кислотності	Частота виявлених різних рівнів кислотності у хворих ХГБ	
	абсолютна (осіб)	відносна (%)
Гіперацидність виражена	6	12
Гіперацидність помірна	6	12
Нормоцидність	15	30
Гіпоацидність помірна	9	18
Гіпоацидність виражена	14	28
Анацидність	0	0

Примітка. n – кількість досліджень.

При аналізі рівня кислотності в групі хворих на ХГБ середній рівень кислотності склав $(11,42 \pm 0,69)$ уо, що відповідало мінімальній базальній нормоцидності.

Дані, отримані під час проведення ЕФГДС, відображені в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2.

Частота виявлення різноманітних нозологічних форм патології гастродуоденальної зони у хворих на ХГБ (n = 50)

Форма патології	Частота виявлення різноманітних форм патології гастродуоденальної зони	
	Кількість осіб (n = 50)	%
Хронічний гастродуоденіт	44	88
Виразкова хвороба дванадцятипалої кишки + хронічний гастродуоденіт	2	4
Ерозивно-виразковий бульбіт + хронічний гастродуоденіт	2	4
Виразкова хвороба шлунка + хронічний гастродуоденіт	1	2
Ерозивні ураження слизової шлунка + хронічний гастродуоденіт	1	2

Примітка. n – кількість досліджень.

У 9 (18 %) пацієнтів були виявлені прояви перенесених у минулому виразок цибулини дванадцятипалої кишки у вигляді рубцевої деформації різного ступеня вираженості: виражена рубцева деформація у 3-х (6 %), помірна рубцева деформація у 1-го (2 %), незначна рубцева деформація у 5 (10 %) пацієнтів. У 6 (12 %) пацієнтів у порожнині шлунка була виявлена жовч.

При проведенні гістологічних досліджень у трьох топографічних зонах були отримані дані, відображені в таблицях 3.3, 3.4, 3.5.

Таблиця 3.3.

Частота і ступінь вираженості патологічних процесів СО антрального відділу шлунка у хворих на ХГБ (n = 48)

Форма патології	Частота і ступінь вираженості патологічних процесів на СО антрального відділу шлунка							
	(+)		(+ +)		(+ + +)		(-)	
	Кількість осіб	%	Кількість осіб	%	Кількість осіб	%	Кількість осіб	%
Хронічний активний гастрит	1	2,1	3	6,3	9	18,7	35	72,9
Хронічний неактивний гастрит	12	25	10	20,8	8	16,7	18	37,5
Атрофія	15	31,3	7	14,6	0	0	26	54,1
Дисплазія	1	2,1	0	0	0	0	47	97,9
Товстокишкова а метаплазія	0	0	3	6,3	0	0	45	93,7
Тонкокишкова метаплазія	0	0	0	0	0	0	48	100

Примітка. n – кількість досліджень.

Таблиця 3.4.

Частота і ступінь вираженості патології СО середньо-верхньої третини тіла шлунка по великій кривині у хворих на ХГБ (n = 48)

Форма патології	Частота і ступінь вираженості патологічних процесів на СОШ							
	(+)		(+ +)		(+ + +)		(-)	
	Кількість осіб	%	Кількість осіб	%	Кількість осіб	%	Кількість осіб	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Хронічний активний гастрит	1	2,1	2	4,2	10	20,8	35	72,9
Хронічний неактивний гастрит	7	14,6	9	18,7	9	18,7	23	48
Атрофія	6	12,5	0	0	0	0	42	87,5
Дисплазія	2	4,2	0	0	0	0	45	95,8

Продовження талб. 3.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Товстокишкова метаплазія	0	0	1	2,1	0	0	47	97,9
Тонкокишкова метаплазія	2	4,2	2	4,2	0	0	44	91,6

Примітка. n – кількість досліджень.

Таблиця 3.5.

Частота і ступінь вираженості патологічних процесів СО середньо-верхньої третини тіла шлунка по малій кривині у хворих на ХГБ (n = 48)

Форма патології	Частота і ступінь вираженості патологічних процесів на СОШ							
	(+)		(++)		(+++)		(-)	
	Кількість осіб	%	Кількість осіб	%	Кількість осіб	%	Кількість осіб	%
Хронічний активний гастрит	1	2,1	0	0	12	25	35	72,9
Хронічний неактивний гастрит	8	16,7	6	12,5	11	22,9	23	47,9
Атрофія	5	10,4	3	6,3	0	0	40	83,3
Дисплазія	5	10,4	0	0	0	0	43	89,6
Товстокишкова метаплазія	0	0	1	2,1	0	0	47	97,9
Тонкокишков а метаплазія	2	4,2	3	6,3	0	0	43	89,5

Примітка. n – кількість досліджень.

При аналізі отриманих результатів було виявлено, що у хворих на ХГБ число випадків передракових змін СОШ (атрофія, дисплазія, товстокишкова метаплазія) в антральному відділі склало 23 (48,4 %) випадки; в середньо-верхній третині тіла шлунка по великій кривині – 8 (16,7 %) випадків; в середньо-верхній третині тіла шлунка по малій кривині – 13 (27,1 %) випадків.

Дані з виявлення та ступінь обсіменіння СО різних топографічних зон шлунка активними та неактивними формами НР-інфекції при мікроскопії пофарбованих мазків-відбитків, а також дані по уреазному тесту, представлені в таблицях 3.6, 3.7, 3.8.

Таблиця 3.6.

Частота виявлення та ступінь обсіменіння СОШ активними формами НР - інфекції по топографічним зонам у хворих на ХГБ (n = 50)

Топографічні зони шлунка	Частота виявлення, абсолютна/ відносна	Ступінь обсіменіння СОШ НР-інфекцією по топографічним зонам шлунка (+) / (M±m)
Антральний відділ шлунка, середня третина, велика кривина	19 / 38 %	1,02 ± 0,13
Антральний відділ шлунка, середня третина, мала кривина	19 / 38 %	1,04 ± 0,13
Тіло шлунка, середня третина, велика кривина	18 / 36 %	1,08 ± 0,13
Тіло шлунка, середня третина, мала кривина	26 / 52 %	1,34 ± 0,13

Примітка. n – кількість досліджень.

Активні форми НР-інфекції на СОШ антрального відділу по великій кривині були виявлені зі ступенем обсіменіння (+) – в 3-х (6 %), зі ступенем обсіменіння (++) – в 1-му (2 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 14-и (28 %), зі ступенем обсіменіння (++++) – в 1 (2 %) випадку; середній ступінь обсіменіння у виявлених випадках склав $2,68 \pm 0,19$ (+). Внутрішньоклітинні «депо» НР-інфекції виявлені не були.

Активні форми НР-інфекції на СОШ антрального відділу по малій кривині були виявлені зі ступенем обсіменіння (+) – в 3-х (6 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 15-и (30 %), зі ступенем обсіменіння – (++++) – в 1 (2 %)

випадку; середній ступінь обсіменіння у виявлених випадках склав $2,74 \pm 0,19$ (+). Внутрішньоклітинні «депо» НР-інфекції виявлені не були.

Активні форми НР-інфекції на СО тіла шлунка по великій кривині були виявлені зі ступенем обсіменіння (+) – в 2-х (4 %), зі ступенем обсіменіння (++) – в 1-му (2 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 10 (20%) випадках, зі ступенем обсіменіння (++++) – в 5-и (10 %) випадках; середній ступінь обсіменіння у виявлених випадках склав $3,00 \pm 0,20$ (+). Внутрішньоклітинні «депо» НР - інфекції були виявленні в 5 (10 %) випадках: зі ступенем обсіменіння (++) – в 1-му (2 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 3-х (6 %), зі ступенем обсіменіння (++++) – в 1 (2 %) випадку.

Таблиця 3.7.

Частота виявлення та ступінь обсіменіння СОШ неактивними формами НР - інфекції по топографічним зонам у хворих на ХГБ (n = 50)

Топографічні зони шлунка	Частота виявлення, абсолютна/ відносна	Ступінь обсіменіння СОШ НР-інфекцією по топографічним зонам шлунка (+) / (M±m)
Антральний відділ шлунка, середня третина, велика кривина	0 / 0 %	$0 \pm 0,0$
Антральний відділ шлунка, середня третина, мала кривина	0 / 0 %	$0 \pm 0,0$
Тіло шлунка, середня третина, велика кривина	29 / 58 %	$1,56 \pm 0,13$
Тіло шлунка, середня третина, мала кривина	18 / 36 %	$1,02 \pm 0,13$

Примітка. n – кількість досліджень.

Активні форми НР-інфекції на СО тіла шлунка по малій кривині були виявлені зі ступенем обсіменіння (+) – в 6-и (12 %), зі ступенем обсіменіння (++) – в 2-х (4 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 15 (30 %) випадках, зі ступенем обсіменіння (++++) – в 3 (6 %) випадках; середній ступінь

обсіменіння у виявлених випадках склав $2,58 \pm 0,15 (+)$. Внутрішньоклітинні «депо» НР - інфекції були виявленні у 7 (14 %) випадках: зі ступенем обсіменіння (+) – в 1-му (2 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 5-и (10 %), зі ступенем обсіменіння (++++) – в 1 (2 %) випадку.

Всього в СОШ було виявлено 12 (24 %) випадків внутрішньоклітинного «депо» НР - інфекції.

При порівняльному аналізі отриманих даних за середнім ступенем обсіменіння СОШ активними формами НР - інфекції по топографічним зонам достовірних відмінностей виявлено не було ($p > 0,05$).

Неактивні форми НР - інфекції на СО антрального відділу шлунка по великій кривині виявлені не були.

Неактивні форми НР - інфекції на СО антрального відділу шлунка по малій кривині не були виявлені.

Неактивні форми НР-інфекції на СО тіла шлунка по великій кривині були виявлені у вигляді коків I-го типу - в 7 (14 %) випадках зі ступенем обсіменіння (++) – в 1-му (2 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 4-х (8 %), зі ступенем обсіменіння (++++) – в 2 (4 %) випадках у вигляді коків II –го типу – в 20 (40 %) випадках; зі ступенем обсіменіння (+) – в 2-х (4 %), зі ступенем обсіменіння (++) – в 7-и (14 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 11-и (22 %); у вигляді суміші коків I – II типу – в 2 (4 %) випадках; зі ступенем обсіменіння (+++) і (++++); середній ступінь обсіменіння у виявлених випадках склав $2,69 \pm 0,14 (+)$.

Неактивні форми НР - інфекції на СО тіла шлунка по малій кривині були виявлені у вигляді коків I-го типу - в 7 (14 %) випадках зі ступенем обсіменіння (+++) – в 5-и (10 %), зі ступенем обсіменіння (++++) – в 2 (4 %) випадках; у вигляді коків II-го типу – в 10 (20 %) випадках; зі ступенем обсіменіння (+) – в 2-х (4 %), зі ступенем обсіменіння (++) – в 3-х (6 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 4-х (8 %), зі ступенем обсіменіння (++++) – в 1 (2 %) випадку; у вигляді суміші коків I – II -го типу – в 1 (2 %) випадку зі ступенем обсіменіння

(++++); середній ступінь обсіменіння у виявлених випадках склав $2,83 \pm 0,20$ (+).

Таблиця 3.8.

Час настання позитивної реакції при використанні уреазного тесту у хворих на ХГБ (n = 50)

Топографічні зони шлунка	Час настання позитивної реакції при використанні уреазного тесту по топографічним зонам шлунка хв / (M \pm m)
Антральний відділ шлунка, середня третина, велика кривина	69,94 \pm 44,95
Антральний відділ шлунка, середня третина, мала кривина	44,44 \pm 44,95
Тіло шлунка, середня третина, велика кривина	187,56 \pm 44,95
Тіло шлунка, середня третина, мала кривина	93,06 \pm 44,95

Примітка. n – кількість досліджень.

При порівняльному аналізі отриманих даних за середнім ступенем обсіменіння СОШ неактивними формами НР-інфекції по топографічним зонам достовірно ($p < 0,05$) більш високий ступінь обсіменіння був виявлений в тілі шлунка по великій кривині щодо тіла шлунка по малій кривині, а також до топографічних зон антрального відділу. Ступінь обсіменіння СО в тілі по малій кривині також був достовірно ($p < 0,05$) більш високим відносно топографічних зон антрального відділу, тоді як достовірних відмінностей між зонами антрального відділу виявлено не було ($p > 0,05$).

При порівняльному аналізі отриманих даних за середньою швидкістю початку позитивної реакції при проведенні уреазного тесту достовірно більш швидка позитивна реакція була виявлена в тілі по великій кривині відносно антрального відділу по малій кривині ($p < 0,05$).

Дані, отримані під час вивчення функції жовчовивідних шляхів, представлені в таблицях 3.9, 3.10.

Таблиця 3.9.

Параметри жовчного міхура у хворих на ХГБ з дискінезією жовчовивідних шляхів по гіпотонічному гіпокінетичному типу при проведенні УЗД з харчовим навантаженням

Дані УЗД	Параметри жовчного міхура		
	Довжина мм/ (M±m) n = 17	Ширина мм/ (M±m) n = 17	Об'єм (V) см ³ / (M±m) n = 23
До навантаження	70,44 ± 3,45	67,81 ± 1,43	33,79 ± 4,16
Після навантаження	67,81 ± 3,11	22,44 ± 1,35	23,17 ± 3,10

Примітка. n – кількість досліджень.

Таблиця 3.10.

Параметри жовчного міхура у хворих на ХГБ зі збереженою функцією жовчного міхура при проведенні УЗД з харчовим навантаженням

Дані УЗД	Параметри жовчного міхура		
	Довжина мм/ (M±m) n = 25	Ширина мм/ (M±m) n = 25	Об'єм (V) см ³ / (M±m) n = 27
До навантаження	65,94 ± 2,86	27,71 ± 1,35	30,53 ± 3,36
Після навантаження	54,69 ± 2,37	18,96 ± 1,09	12,26 ± 1,40

Примітка. n – кількість досліджень.

При аналізі отриманих даних було виявлено, що середній об'єм, на який скоротився жовчний міхур у хворих на ХГБ з дискінезією жовчовивідних шляхів по гіпотонічному гіпокінетичному типу при проведенні УЗД за загальноприйнятою методикою, до призначення АГБТ, з харчовим навантаженням, склав 31,4 % при достовірному зменшенні середнього об'єму

жовчного міхура ($p < 0,05$) за рахунок достовірного зменшення ширини жовчного міхура ($p < 0,05$).

Під час обстеження органів черевної порожнини у хворих на ХГБ, що не страждають на хронічний закрєп, з дискінезією жовчовивідних шляхів по гіпотонічному гіпокінетичному типу було виявлено: хронічний холецистит – у 6-и (26,1 %), поліпи жовчного міхура – у 1-го (4,4 %), хронічний панкреатит у стадії загострення – у 7-и (30,4 %), первинний реактивний панкреатит – у 5-и (21,7 %), ознаки стеатогепатозу – у 3-х (13 %), помірна гепатомегалія – у 7 (30,4 %) пацієнтів.



Рис. 3.1. Пацієнт Ш. 65 років, діагноз: хронічний ерозивний гастрит, асоційований з інфекцією *Helikobacter pylori* (++) , загострення, дискінезія жовчовивідних шляхів по гіпотонічному гіпокінетичному типу (дослідження виконане до навантаження)

При аналізі отриманих даних рис. 3.1 – 3.2 було виявлено, що середній об'єм, на який скоротився жовчний міхур у хворих на ХГБ зі збереженою функцією жовчного міхура при проведенні УЗД з харчовим навантаженням, склав 59,2 % при достовірному зменшенні середнього об'єму жовчного міхура ($p < 0,05$) за рахунок достовірного зменшення довжини та ширини жовчного міхура ($p < 0,05$).



Рис. 3.2. Пацієнт К. 61 рік, діагноз: хронічний ерозивний гатрит, асоційований з інфекцією *Helikobacter pylori* (++) , загострення, дискінезія жовчовивідних шляхів по гіпотонічному гіпокінетичному типу (дослідження виконане після навантаження).

Під час обстеження органів черевної порожнини у хворих на ХГБ без порушення функції стану товстого кишечника зі збереженою функцією жовчного міхура було виявлено: хронічний холецистит – у 4-х (14,8 %), поліпи жовчного міхура – у 1-го (3,7 %), жовчнокам'яна хвороба – у 1-го (3,7%),

хронічний панкреатит у стадії загострення – у 7-и (25,9 %), первинний реактивний панкреатит – у 7-и (25,9 %), помірна гепатомегалія – у 5-и (18,5 %), гемангіома – у 1 (3,7 %) пацієнта.

3.2. Порівняльна характеристика достовірності різних методів виявлення НР-інфекції у хворих на хронічний гелікобактеріоз

3.2.1. Рівень виявленості НР-інфекції у хворих на хронічний гелікобактеріоз за допомогою стул-тесту

Для проведення даного дослідження використовувались результати комплексного обстеження (подвійного тестування на НР-інфекцію) та стул-тесту 24 хворих на ХГБ.

Дані з виявлення та визначення ступеня обсіменіння СО різних топографічних зон шлунка активними та неактивними формами НР-інфекції при мікроскопії пофарбованих мазків-відбитків, а також дані по уреазному тесту, представлені в таблицях 3.11, 3.12, 3.13.

Активні форми НР-інфекції на СОШ антрального відділу по великій кривині були виявлені зі ступенем обсіменіння (+) – в 1-му (4,2 %), зі ступенем обсіменіння (++) – в 1-му (4,2 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 7-и (29,1 %), зі ступенем обсіменіння (++++) – в 1 (4,2 %) випадку; середній ступінь обсіменіння у виявлених випадках склав $2,80 \pm 0,31$ (+). Внутрішньоклітинні «депо» НР-інфекції виявлені не були.

Активні форми НР-інфекції на СОШ антрального відділу по малій кривині були виявлені зі ступенем обсіменіння (+) – в 2-х (8,4 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 7-и (29,1 %), зі ступенем обсіменіння (++++) – в 1 (4,2 %) випадку; середній ступінь обсіменіння у виявлених випадках склав $2,70 \pm 0,31$ (+). Внутрішньоклітинні «депо» НР-інфекції не були виявлені.

Таблиця 3.11.

Частота виявлення та ступінь обсіменіння СОШ активної форми НР-інфекції по топографічним зонам у хворих на ХГБ, яким проводили стул-тест (n = 24)

Топографічні зони шлунка	Частота виявлення, абсолютна/ відносна	Ступінь обсіменіння СОШ НР-інфекцією по топографічним зонам шлунка (+) / (M±m)
Антральний відділ шлунка, середня третина, велика кривина	10 / 41,7 %	1,17 ± 0,21
Антральний відділ шлунка, середня третина, мала кривина	10 / 41,7 %	1,13 ± 0,21
Тіло шлунка, середня третина, велика кривина	10 / 41,7 %	1,21 ± 0,21
Тіло шлунка, середня третина, мала кривина	15 / 62,5 %	1,63 ± 0,21

Примітка. n – кількість досліджень.

Активні форми НР-інфекції на СО тіла шлунка по великій кривині були виявлені зі ступенем обсіменіння (+) – в 2-х (8,4 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 5-и (20,8 %), зі ступенем обсіменіння (++++) – в 3 (12,5 %) випадках; середній ступінь обсіменіння у виявлених випадках склав $2,90 \pm 0,31$ (+). Внутрішньоклітинні «депо» НР-інфекції були виявлені у 1 (4,2 %) випадку зі ступенем обсіменіння (+++).

Активні форми НР-інфекції на СОШ по малій кривині були виявлені зі ступенем обсіменіння (+) – в 4-х (16,7 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 9-и (37,5 %), зі ступенем обсіменіння (++++) – в 2 (8,3 %) випадках; середній ступінь обсіменіння у виявлених випадках склав $2,60 \pm 0,22$ (+). Внутрішньоклітинні «депо» НР-інфекції були виявлені в 4 (16,7 %) випадках: зі ступенем обсіменіння (+) – в 1-му (4,2 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 2-х (8,3 %), зі ступенем обсіменіння (++++) – в 1 (4,2 %) випадку.

Всього на СОШ було виявлено 5 (20,8 %) внутрішньоклітинних «депо» НР-інфекції.

При порівняльному аналізі отриманих даних за середнім ступенем обсіменіння СОШ активними формами НР-інфекції був виявлений достовірно більш високий ступінь обсіменіння в тілі шлунка по малій кривині відносно інших топографічних зон шлунка ($p < 0,05$).

Таблиця 3.12.

Частота виявлення та ступінь обсіменіння СОШ неактивними формами НР-інфекції по топографічним зонам у хворих на ХГБ, яким проводили стул-тест (n = 24)

Топографічні зони шлунка	Частота виявлення, абсолютна/ відносна	Ступінь обсіменіння СОШ НР-інфекцією по топографічним зонам шлунка (+) / (M±m)
Антральний відділ шлунка, середня третина, велика кривина	0 / 0 %	0,0 ± 0,0
Антральний відділ шлунка, середня третина, мала кривина	0 / 0 %	0,0 ± 0,0
Тіло шлунка, середня третина, велика кривина	14 / 58,3 %	1,46 ± 0,16
Тіло шлунка, середня третина, мала кривина	7 / 29,2 %	0,79 ± 0,21

Примітка. n – кількість досліджень.

Неактивні форми НР-інфекції на СОШ антрального відділу по великій та малій кривині виявлені не були.

Неактивні форми НР-інфекції на СО тіла шлунка по великій кривині були виявлені у вигляді коків I-го типу в 3 (12,5 %) випадках; зі ступенем обсіменіння (++) – 1-му (4,2 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 2 (8,3 %) випадках; у вигляді коків II-го типу – в 11 (45,8 %) випадках; зі ступенем обсіменіння (++) – в 6-и (25 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 5 (20,8 %)

випадках; середній ступінь обсіменіння у виявлених випадках склав $2,50 \pm 0,16$ (+).

Неактивні форми НР-інфекції на СОШ тіла шлунка по малій кривині були виявлені у вигляді коків I-го типу в 3 (12,5 %) випадках: зі ступенем обсіменіння (+++) – в 2-х (8,3 %), зі ступенем обсіменіння (++++) – в 1 (4,2%) випадку; у вигляді коків II-го типу – в 4 (16,7 %) випадках: зі ступенем обсіменіння (+) – в 1-му (4,2 %), зі ступенем обсіменіння (++) – в 1-му (4,2 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 2 (8,3 %) випадках; середній ступінь обсіменіння у виявлених випадках склав $2,71 \pm 0,42$ (+).

Таблиця 3.13.

Час настання позитивної реакції при використанні уреазного тесту у хворих на ХГБ, яким проводився стул-тест (n = 24)

Топографічні зони шлунка	Час настання позитивної реакції при використанні уреазного тесту по топографічним зонам шлунка хв / (M±m)
Антральний відділ шлунка, середня третина, велика кривина	74,67 ± 74,83
Антральний відділ шлунка, середня третина, мала кривина	80,29 ± 74,83
Тіло шлунка, середня третина, велика кривина	125,63 ± 74,93
Тіло шлунка, середня третина, мала кривина	98,96 ± 74,83

Примітка. n – кількість досліджень.

При порівняльному аналізі отриманих даних за середнім ступенем обсіменіння СОШ неактивними формами НР-інфекції по топографічним зонам достовірно ($p > 0,05$) більш вищий ступінь обсіменіння був виявлений в тілі шлунка по великій та малій кривині щодо топографічних зон антрального відділу, тоді як достовірних відмінностей між зонами антрального відділу

шлунка виявлено не було ($p > 0,05$). Ступінь обсіменіння СО тіла шлунка по великій кривині достовірно вищий, ніж на СОШ по малій кривині.

При порівняльному аналізі отриманих даних за середньою швидкістю початку позитивної реакції при проведенні уреазного тесту достовірних відмінностей по топографічним зонам шлунка виявлено не було ($p > 0,05$).

Дані результатів проведення стул-тесту представлені в таблиці 3.14.

Таблиця 3.14.

Результати проведення стул-тесту у хворих на ХГБ (n = 24)

Позитивні результати стул-тесту		Негативні результати стул-тесту	
Частота виявлення	%	Частота виявлення	%
5	20,8	19	79,2

Примітка. n – кількість досліджень.

При порівняльному аналізі даних у пацієнтів з позитивними результатами стул-тесту та даними подвійного тестування на НР-інфекцію було виявлено, що у 3 пацієнтів (12,5 %) на СОШ виявлялись активні форми НР-інфекції зі ступенем обсіменіння (+) – (+++); у 1-го (4,2 %) – поєднання активних форм зі ступенем обсіменіння (++++) та внутрішньоклітинного «депо» зі ступенем обсіменіння активними формами НР – (++++); у 1-го (4,2 %) – поєднання активних форм зі ступенем обсіменіння (+++) та неактивних форм I-го типу НР зі ступенем обсіменіння (+++) – (++++).

При порівняльному аналізі даних у пацієнтів з негативними результатами стул-тесту та даними подвійного тестування на НР-інфекцію було виявлено, що у 5 (20,8 %) пацієнтів на СОШ виявились активні форми НР-інфекції зі ступенем обсіменіння (+) – (+++); у 2-х (8,3 %) – поєднання активних форм зі ступенем обсіменіння (+) - (+++) та неактивних форм I-го типу НР-інфекції зі ступенем обсіменіння (++)- (+++); у 2-х (8,3 %) – поєднання внутрішньоклітинних «депо» зі ступенем обсіменіння активними формами НР – (+) - (+++) та неактивних форм I-го типу НР зі ступенем

обсіменіння (+++); у 1-го (4,2 %) - поєднання активних форм зі ступенем обсіменіння (+++) та неактивних форм II-го типу НР зі ступенем обсіменіння (++); у 2-х (8,3 %) – внутрішньоклітинних «депо» зі ступенем обсіменіння активними формами НР (+++) та неактивних форм II-го типу НР зі ступенем обсіменіння (++); у 7-и (29,2 %) – тільки неактивні форми II-го типу зі ступенем обсіменіння (+) – (+++).

3.2.2. Визначення НР-інфекції у хворих на хронічний гелікобактеріоз за допомогою методики ІФА

Для проведення даного дослідження використовувались результати комплексного обстеження (подвійного тестування на НР-інфекцію) та даних визначення НР з використанням ІФА (за рівнем Ig G) 30 хворих на ХГБ, що не страждають на хронічний закреп.

Дані з виявлення та визначення ступеня обсіменіння СОШ різних топографічних зон шлунка активними та неактивними формами НР-інфекції при мікроскопії пофарбованих мазків-відбитків, а також дані по уреазному тесту, представлені в таблицях 3.15, 3.16, 3.17.

Активні форми НР-інфекції на СОШ антрального відділу по великій кривині були виявлені зі ступенем обсіменіння (+) – в 1-му (3,3 %), зі ступенем обсіменіння (++) – в 1-му (3,3%), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 10-и (33,3 %), зі ступенем обсіменіння (++++) – в 1 (3,3 %) випадку; середній ступінь обсіменіння у виявлених випадках склав $2,85 \pm 0,13$ (+). Внутрішньоклітинних «депо» НР-інфекції виявлено не було.

Активні форми НР-інфекції на СОШ антрального відділу по малій кривині були виявлені зі ступенем обсіменіння (+) – в 2-х (6,7 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 10-и (33,3 %), зі ступенем обсіменіння (++++) – в 1 (3,3 %) випадку; середній ступінь обсіменіння у виявлених випадках склав $2,77 \pm 0,25$ (+). Внутрішньоклітинного «депо» НР-інфекції виявлено не було.

Таблиця 3.15.

Частота виявлення та ступінь обсіменіння СОШ активної форми НР-інфекції по топографічним зонам у хворих на ХГБ, яким проводили тестування на НР за ІФА (n = 30)

Топографічні зони шлунка	Частота виявлення, абсолютна / відносна %	Ступінь обсіменіння СОШ НР-інфекцією по топографічним зонам шлунка (+) / (M±m)
Антральний відділ шлунка, середня третина, велика кривина	13 / 43,3 %	1,23 ± 0,18
Антральний відділ шлунка, середня третина, мала кривина	13 / 43,3 %	1,20 ± 0,18
Тіло шлунка, середня третина, велика кривина	13 / 43,3 %	1,30 ± 0,18
Тіло шлунка, середня третина, мвля кривина	19 / 63,3 %	1,73 ± 0,18

Примітка. n – кількість досліджень.

Активні форми НР-інфекції на СО тіла шлунка по великій кривині були виявлені зі ступенем обсіменіння (+) – в 2-х (6,7 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 7-и (23,3 %), зі ступенем обсіменіння (+++++) – в 4 (13,3 %) випадках; середній ступінь обсіменіння у виявлених випадках склав $3,00 \pm 0,25$ (+). Внутрішньоклітинне «депо» НР-інфекції було виявлено в 2 (6,7 %) випадках зі ступенем обсіменіння (+++).

Активні форми НР-інфекції на СО тіла шлунка по малій кривині були виявлені зі ступенем обсіменіння (+) – в 4-х (13,3 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 12 (40 %) випадках, зі ступенем обсіменіння (+++++) – в 3 (10 %) випадках; середній ступінь обсіменіння у виявлених випадках склав $2,74 \pm 0,19$ (+). Внутрішньоклітинне «депо» НР-інфекції було виявлено в 7 (23,3 %) випадках: зі ступенем обсіменіння (+) – в 1-му (3,3 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 5-и (16,7 %), зі ступенем обсіменіння (+++++) – в 1 (3,3 %) випадку.

Таблиця 3.16.

Частота виявлення та ступінь обсіменіння СОШ неактивної форми НР-інфекції по топографічним зонам у хворих на ХГБ, яким проводили тестування на НР за ІФА (n = 30)

Топографічні зони шлунка	Частота виявлення, абсолютна/ відносна	Ступінь обсіменіння СОШ НР-інфекції по топографічним зонам шлунка(+) / (M±m)
Антральний відділ шлунка, середня третина, велика кривина	0 / 0 %	0,0 ± 0,0
Антральний відділ шлунка, середня третина, мала кривина	0 / 0 %	0,0 ± 0,0
Тіло шлунка, середня третина, велика кривина	17 / 56,6 %	1,50 ± 0,18
Тіло шлунка, середня третина, мала кривина	9 / 30 %	0,80 ± 0,18

Примітка: n – кількість досліджень.

Таблиця 3.17.

Час настання позитивної реакції при використанні уреазного тесту у хворих на ХГБ, яким проводилося тестування на НР за ІФА (n = 30)

Топографічні зони шлунка	Час настання позитивної реакції при використанні уреазного тесту по топографічним зонам шлунка хв / (M±m)
Антральний відділ шлунка, середня третина, велика кривина	61,57 ± 63,80
Антральний відділ шлунка, середня третина, мала кривина	66,23 ± 63,80
Тіло шлунка, середня третина, велика кривина	154,00 ± 63,89
Тіло шлунка, середня третина, мала кривина	94,33 ± 63,80

Примітка. n – кількість досліджень.

Всього на СОШ було виявлено 9 (30 %) випадків внутрішньоклітинного «депо» НР-інфекції.

При порівняльному аналізі даних за середнім ступенем обсіменіння СОШ активними формами НР-інфекції було виявлено достовірно ($p < 0,05$) більш високий ступінь обсіменіння в тілі шлунка по малій кривині відносно тіла шлунка по великій кривині та обох зон антрального відділу, тоді як відмінностей між іншими топографічними зонами виявлено не було ($p > 0,05$).

Неактивні форми НР-інфекції на СОШ антрального відділу по великій та малій кривині виявлені не були.

Неактивні форми НР-інфекції на СО тіла шлунка по великій кривині були виявлені у вигляді коків I-го типу в 5 (16,6 %) випадках; зі ступенем обсіменіння (++) – в 1-му (3,3 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 3-х (10 %), зі ступенем обсіменіння (++++) – в 1 (3,3 %) випадку; у вигляді коків II-го типу – в 12 (40 %) випадках; зі ступенем обсіменіння (++) – в 6-и (20 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 6 (20 %) випадках; середній ступінь обсіменіння у виявлених випадках склав $2,60 \pm 0,20 (+)$.

Неактивні форми НР-інфекції на СО тіла шлунка по малій кривині були виявлені у вигляді коків I-го типу - в 4 (13,4 %) випадках: зі ступенем обсіменіння (+++) – в 2-х (6,7 %), зі ступенем обсіменіння (++++) – в 2 (6,7 %) випадках; у вигляді коків II-го типу – в 5 (16,6 %) випадках: зі ступенем обсіменіння (+) – в 2-х (6,7 %), зі ступенем обсіменіння (++) – в 1-му (3,3 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 2 (6,7 %) випадках; середній ступінь обсіменіння у виявлених випадках склав $2,67 \pm 0,34 (+)$.

При порівняльному аналізі отриманих даних за середнім ступенем обсіменіння СОШ неактивними формами НР-інфекції по топографічним зонам достовірно ($p > 0,05$) більш вищий ступінь обсіменіння був виявлений в тілі шлунка по великій кривині щодо тіла шлунка по малій кривині та обом зонам антрального відділу; ступінь обсіменіння в тілі по малій кривині достовірно ($p < 0,05$) більш вищий, ніж в обох топографічних зонах

антрального відділу; достовірних відмінностей між зонами антрального відділу шлунка виявлено не було ($p > 0,05$).

При порівняльному аналізі отриманих даних за середньою швидкістю настання позитивної реакції під час проведення уреазного тесту достовірних відмінностей по топографічних зонах шлунка виявлено не було ($p > 0,05$)

Дані результатів проведення тестування НР-інфекції за ІФА представлені в таблиці 3.18.

Таблиця 3.18.

Результати проведення тестування НР-інфекції за ІФА у хворих на ХГБ (n = 30)

Позитивні результати			Сумнівні результати			Негативні результати		
Частота виявлення	%	Середнє значення $M \pm m$ /МО/МЛ	Частота виявлення	%	Середнє значення $M \pm m$ /МО/МЛ	Частота виявлення	%	Середнє значення $M \pm m$ /МО/МЛ
19	63,3	144,70 \pm 18,13	1	3,4	18,10 \pm 0,0	10	33,3	4,67 \pm 1,43

Примітка. n – кількість досліджень.

При порівняльному аналізі даних у пацієнтів з позитивними результатами тестування на НР за ІФА з даними подвійного тестування на НР-інфекцію було виявлено, що у 5 пацієнтів (16,7 %) на СОШ виявлялись активні форми НР-інфекції зі ступенем обсіменіння (+) – (+++), у 1-го (3,3 %) – активні форми НР зі ступенем обсіменіння (++++) та внутрішньоклітинних «депо» активних форм НР зі ступенем обсіменіння (++++); у 4-х (13,3 %) – активні форми НР зі ступенем обсіменіння (+)-(+++), та неактивні форми I-го типу зі ступенем обсіменіння (++)-(++++); у 1-го (3,3 %) – внутрішньоклітинних «депо» активних форм НР зі ступенем обсіменіння (+++); у 2-х (6,7 %) – поєднання внутрішньоклітинних «депо» активних форм

НР зі ступенем обсіменіння (+++) та неактивних форм I-го типу зі ступенем обсіменіння (+++); у 2-х (6,7 %) – поєднання внутрішньоклітинних «депо» активних форм НР зі ступенем обсіменіння (+)-(+++), та неактивних форм II-го типу зі ступенем обсіменіння (++)-(+++); у 1-го (3,3 %) – поєднання активних форм НР зі ступенем обсіменіння (+++) та неактивних форм II-го типу зі ступенем обсіменіння (++); у 3-х (10 %) - тільки неактивні форми II-го типу зі ступенем обсіменіння (++)-(+++).

При порівняльному аналізі даних у пацієнтів з негативними результатами тестування на НР за ІФА з даними подвійного тестування на НР-інфекцію було виявлено, що у 4 пацієнтів (13,3 %) на СОШ виявлялись тільки активні форми НР-інфекції зі ступенем обсіменіння (+)-(++++); у 1-го (3,3 %) – активні форми зі ступенем обсіменіння (+++) та внутрішньоклітинні «депо» зі ступенем обсіменіння (+++); у 1-го (3,3 %) – поєднання внутрішньоклітинного «депо» зі ступенем обсіменіння (+++) та неактивних форм II-го типу зі ступенем обсіменіння (++); у 4-х (13,3 %) – неактивні форми II-го типу зі ступенем обсіменіння (+)-(+++).

При порівняльному аналізі даних у пацієнтів із сумнівними результатами тестування на НР за ІФА з даними подвійного тестування на НР-інфекцію було виявлено, що у 1-го (3,3 %) пацієнта на СОШ виявлено тільки неактивні форми НР-інфекції II-го типу зі ступенем обсіменіння (+++).

3.2.3. Ефективність використання хелік-тесту для визначення наявності НР-інфекції у хворих на хронічний гелікобактеріоз.

Для проведення даного дослідження використовувались результати комплексного обстеження (подвійного тестування на НР-інфекцію) та хелік-тесту 28 хворих на ХГБ.

Дані з виявлення та визначення ступеня обсіменіння СО різних топографічних зон шлунка активними та неактивними формами НР-інфекції

при мікроскопії пофарбованих мазків-відбитків, а також дані по уреазному тесту, представлені в таблицях 3.19, 3.20, 3.21.

Таблиця 3.19.

Частота виявлення та ступінь обсіменіння СОШ активної форми НР-інфекції по топографічним зонам у хворих на ХГБ, яким проводили хелік-тест (n = 28)

Топографічні зони шлунка	Частота виявлення, абсолютна / відносна	Ступінь обсіменіння слизової шлунка НР-інфекцією по топографічним зонам шлунка (+) / (M±m)
Антральний відділ шлунка, середня третина, велика кривина	8 / 28,6 %	0,71 ± 0,14
Антральний відділ шлунка, середня третина, мала кривина	8 / 28,6 %	0,79 ± 0,14
Тіло шлунка, середня третина, велика кривина	7 / 25 %	0,75 ± 0,19
Тіло шлунка, середня третина, мала кривина	10 / 35,7 %	0,86 ± 0,14

Примітка. n – кількість досліджень.

Активні форми НР-інфекції на СОШ антрального відділу по великій кривині були виявлені зі ступенем обсіменіння (+) – в 2-х (7,1 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 6 (21,5 %) випадках; середній ступінь обсіменіння у виявлених випадках склав $2,50 \pm 0,25$ (+). Внутрішньоклітинні «депо» НР-інфекції виявлені не були.

Активні форми НР-інфекції на СО тіла шлунка по великій кривині були виявлені зі ступенем обсіменіння (++) – в 1-му (3,6 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 5-и (17,8 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 1-му (3,6 %) випадку; середній ступінь обсіменіння у виявлених випадках склав $2,83 \pm 0,19$ (+). Внутрішньоклітинні «депо» НР-інфекції були виявлені в 4 (14,3 %) випадках:

зі ступенем обсіменіння (++) – в 1-му (3,6 %) зі ступенем обсіменіння (+++) – в 2-х (7,1 %), зі ступенем обсіменіння (++++) – в 1 (3,6 %) випадку.

Активні форми НР-інфекції на СО тіла шлунка по малій кривині були виявлені зі ступенем обсіменіння (+) – в 2-х (7,1 %), зі ступенем обсіменіння (++) – в 2-х (7,1 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 6 (21,5 %) випадках; середній ступінь обсіменіння у виявлених випадках склав $2,40 \pm 0,21$ (+). Внутрішньоклітинні «депо» НР-інфекції були виявлені в 3 (10,7 %) випадках зі ступенем обсіменіння - (+++).

Таблиця 3.20.

Частота виявлення та ступінь обсіменіння СОШ неактивними формами НР-інфекції по топографічним зонам у хворих на ХГБ, яким проводили ХЕЛІК-тест (n = 28)

Топографічні зони шлунка	Частота виявлення, абсолютна / відносна	Ступінь обсіменіння СОШ НР-інфекцією по топографічним зонам шлунка (+) / (M±m)
Антральний відділ шлунка, середня третина, велика кривина	0 / 0 %	$0,0 \pm 0,0$
Антральний відділ шлунка, середня третина, мала кривина	0 / 0 %	$0,0 \pm 0,0$
Тіло шлунка, середня третина, велика кривина	18 / 64,2 %	$1,82 \pm 0,19$
Тіло шлунка, середня третина, мала кривина	12 / 42,9 %	$1,21 \pm 0,19$

Примітка. n – кількість досліджень.

Активні форми НР-інфекції на СОШ антрального відділу по малій кривині були виявлені зі ступенем обсіменіння (+) – в 1-му (3,6 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 7 (25 %) випадках; середній ступінь обсіменіння у виявлених випадках склав $2,75 \pm 0,25$ (+). Внутрішньоклітинні «депо» НР-інфекції виявлені не були.

Всього в СОШ було виявлено 7 (25 %) внутрішньоклітинних «депо» НР-інфекції.

При порівняльному аналізі отриманих даних за середнім ступенем обсіменіння СОШ активними формами НР-інфекції достовірних відмінностей по топографічним зонам виявлено не було ($p > 0,05$).

Таблиця 3.21.

Час настання позитивної реакції при використанні уреазного тесту у хворих на ХГБ, яким проводили хелік-тест (n = 21)

Топографічні зони шлунка	Час настання позитивної реакції при використанні уреазного тесту по топографічним зонам шлунка хв / (M±m)
Антральний відділ шлунка, середня третина, велика кривина	60,18 ± 66,84
Антральний відділ шлунка, середня третина, мала кривина	9,82 ± 3,28
Тіло шлунка, середня третина, велика кривина	226,89 ± 66,84
Тіло шлунка, середня третина, мала кривина	81,00 ± 66,84

Примітка. n – кількість досліджень.

Неактивні форми НР-інфекції на СО антрального відділу шлунка по великій кривині виявлені не були.

Неактивні форми НР-інфекції на СО антрального відділу шлунка по малій кривині виявлені не були.

Неактивні форми НР-інфекції на СО тіла шлунка по великій кривині були виявлені у вигляді коків I-го типу в 4 (14,2 %) випадках: зі ступенем обсіменіння (+++) – в 2-х (7,2 %), зі ступенем обсіменіння (++++) – в 2 (7,2 %) випадках; у вигляді коків II-го типу – в 12 (42,8 %) випадках; зі ступенем обсіменіння (+) – в 2-х (7,2 %), зі ступенем обсіменіння (++) – в 2-х (7,2 %), зі

ступенем обсіменіння (+++) – в 8 (28,6 %) випадках; у вигляді суміші коків I-II-го типу зі ступенем обсіменіння (+++) и (++++) – в 2 (7,2 %) випадках; середній ступінь обсіменіння у виявлених випадках склав $2,83 \pm 0,19 (+)$.

Неактивні форми НР-інфекції на СО тіла шлунка по малій кривині були виявлені у вигляді коків I-го типу – в 4 (14,3 %) випадках: зі ступенем обсіменіння (+++) – в 3-х (10,7 %), зі ступенем обсіменіння (++++) – в 1 (3,6 %) випадку; у вигляді коків II-го типу в 7 (25 %) випадках: зі ступенем обсіменіння (+) – в 1-му (3,6 %), зі ступенем обсіменіння (++) – в 3-х (10,8 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 2-х (7,2 %), зі ступенем обсіменіння (++++) – в 1 (3,6 %) випадку; у вигляді суміші коків I-II-го типу – в 1 (3,6 %) випадку зі ступенем обсіменіння (++++); середній ступінь обсіменіння у виявлених випадках склав $2,83 \pm 0,27 (+)$.

При порівняльному аналізі отриманих даних за середнім ступенем обсіменіння СОШ неактивними формами НР-інфекції по топографічним зонам достовірно ($p < 0,05$) більш вищий ступінь обсіменіння був виявлений у тілі шлунка по великій кривині щодо тіла шлунка по малій кривині і обох зон антрального відділу; ступінь обсіменіння СО в тілі шлунка по малій кривині достовірно ($p < 0,05$) більш вищий, ніж в обох топографічних зонах антрального відділу; достовірних відмінностей між зонами антрального відділу шлунка виявлено не було ($p > 0,05$).

При порівняльному аналізі отриманих даних за середньою швидкістю настання позитивної реакції при проведенні уреазного тесту достовірно ($p < 0,05$) більш швидка позитивна реакція відносно до всіх інших топографічних зон шлунка була виявлена в антральному відділі шлунка по малій кривині.

Дані результатів проведення хелік-тесту представлені в таблиці 3.22.

При порівняльному аналізі даних у пацієнтів з позитивними результатами хелік - тесту з даними подвійного тестування на НР-інфекцію було виявлено, що у 2 (7,1 %) пацієнтів на СОШ виявлялись активні форми НР-інфекції зі ступенем обсіменіння (+++); у 1-го (3,6 %) на СОШ були

виявлені активні форми НР-інфекції зі ступенем обсіменіння (+++) та активні форми у вигляді внутрішньоклітинного «депо» зі ступенем обсіменіння (+++); у 1-го (3,6 %) на СОШ виявились активні форми НР-інфекції зі ступенем обсіменіння (+++), активні форми у вигляді внутрішньоклітинного «депо» зі ступенем обсіменіння (+++) та неактивні форми I-го типу зі ступенем обсіменіння (+++).

Таблиця 3.22.

Результати проведення хелік-тесту у хворих на ХГБ (n = 28)

Позитивні результати хелік-тесту			Негативні результати хелік-тесту		
Частота виявлення	%	Середні показники приросту мм / (M±m)	Частота виявлення	%	Середні показники приросту мм / (M±m)
15	53,6	8,00 ± 0,93	13	46,4	1,35 ± 0,17

Примітка. n – кількість досліджень.

У 1-го (3,6 %) на СОШ виявились активні форми у вигляді внутрішньоклітинного «депо» зі ступенем обсіменіння (+++); у 1-го (3,6 %) на СОШ виявились активні форми у вигляді внутрішньоклітинного «депо» зі ступенем обсіменіння (+++) та неактивні форми I-го типу зі ступенем обсіменіння (+++); у 3-х (10,7 %) на СОШ виявились активні форми НР-інфекції зі ступенем обсіменіння (+++) та неактивні форми I-го типу зі ступенем обсіменіння (+++)-(++++); у 1-го (3,6 %) на СО виявились активні форми НР-інфекції зі ступенем обсіменіння (+) та неактивні форми I-II-го типу зі ступенем обсіменіння (+++); у 1-го (3,6 %) на СОШ виявились активні форми НР-інфекції зі ступенем обсіменіння (+) та неактивні форми II-го типу зі ступенем обсіменіння (+); у 2-х (71,1 %) на СОШ виявлялись тільки неактивні форми II-го типу зі ступенем обсіменіння (+++)-(++++); у 1-го (3,6 %) на СОШ виявлялась суміш неактивних форм I-II-го типу зі

ступенем обсіменіння (++++); у 1-го (3,6 %) на СО не було виявлено жодної з форм НР-інфекції.

При порівняльному аналізі даних у пацієнтів з негативними результатами хелік-тесту з даними подвійного тестування на НР-інфекцію було виявлено, що у 1 (3,6 %) пацієнта на СОШ виявлялись активні форми НР-інфекції зі ступенем обсіменіння (+), внутрішньоклітинне «депо» зі ступенем обсіменіння (++++) та неактивні форми I-го типу зі ступенем обсіменіння (+++); у 1-го (3,6 %) були виявлені активні форми тільки у вигляді внутрішньоклітинного «депо» зі ступенем обсіменіння (++) та неактивні форми II-го типу зі ступенем обсіменіння (++)-(+++); у 9-и (32,1 %) – неактивні форми I-II-го типу зі ступенем обсіменіння (+)-(+++); у 2-х (7,1 %) на СО не було виявлено жодної з форм НР-інфекції.

3.2.4. Проведення тесту (визначення рівня натуральних кілерів CD16+ у крові) для виявлення наявності внутрішньоклітинного «депо» НР-інфекції у хворих на хронічний гелікобактеріоз

Для проведення даного дослідження використовувались результати комплексного обстеження (подвійного тестування на НР-інфекцію) та визначення рівня натуральних кілерів CD16+ у крові 28 хворих на ХГБ.

Дані з виявлення та визначення ступеня обсіменіння СОШ різних топографічних зон шлунка активними та неактивними формами НР-інфекції при мікроскопії пофарбованих мазків-відбитків, а також дані по уреазному тесту, представлені в таблицях 3.23, 3.24, 3.25.

Активні форми НР-інфекції на СО антрального відділу по великій кривині були виявлені зі ступенем обсіменіння (+) – в 1-му (3,6 %), зі ступенем обсіменіння (++) – в 1-му (3,6 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 9-и (32,1 %), зі ступенем обсіменіння (++++) - в 1 (3,6 %) випадку; середній ступінь

обсіменіння у виявлених випадках склав $2,83 \pm 0,27 (+)$. Внутрішньоклітинні «депо» НР-інфекції виявлені не були.

Активні форми НР-інфекції на СО антрального відділу по малій кривині були виявлені зі ступенем обсіменіння (+) – в 2-х (7,1 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 9-и (32,1 %), зі ступенем обсіменіння (+++++) – в 1 (3,6 %) випадку; середній ступінь обсіменіння у виявлених випадках склав $2,75 \pm 0,27 (+)$. Внутрішньоклітинні «депо» НР-інфекції виявлені не були.

Таблиця 3.23.

Частота виявлення та ступінь обсіменіння СОШ активними формами НР-інфекції по топографічним зонам у хворих на ХГБ, яким проводили визначення рівня CD16+ у крові (n = 28)

Топографічні зони шлунка	Частота виявлення, абсолютна/ відносна	Ступінь обсіменіння СОШ активної форми НР-інфекції по топографічним зонам (+) / (M±m)
Антральний відділ шлунка, середня третина, велика кривина	12 / 42,9 %	$1,21 \pm 0,19$
Антральний відділ шлунка, середня третина, мала кривина	12 / 42,9 %	$1,18 \pm 0,19$
Тіло шлунка, середня третина, велика кривина	12 / 42,9 %	$1,25 \pm 0,19$
Тіло шлунка, середня третина, мала кривина	17 / 60,7 %	$1,61 \pm 0,19$

Примітка. n – кількість досліджень.

Активні форми НР-інфекції на СО тіла шлунка по великій кривині були виявлені зі ступенем обсіменіння (+) – в 2-х (7,1 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 7-и (25 %), зі ступенем обсіменіння (+++++) – в 3 (10,3 %) випадках; середній ступінь обсіменіння у виявлених випадках склав $2,92 \pm 0,27 (+)$. Внутрішньоклітинні «депо» НР-інфекції були виявлені в 2 (7,1 %) випадках зі ступенем обсіменіння (+++).

Активні форми НР-інфекції на СО тіла шлунка по малій кривині були виявлені зі ступенем обсіменіння (+) – в 4-х (14,2 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 11-и (39,3 %), зі ступенем обсіменіння (++++) – в 2 (7,1 %) випадках; середній ступінь обсіменіння у виявлених випадках склав $2,65 \pm 0,20$ (+). Внутрішньоклітинні «депо» НР-інфекції були виявлені в 6 (21,4 %) випадках зі ступенем обсіменіння (+) в 1-му (3,6 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 4-х (14,2%), зі ступенем обсіменіння (++++) – в 1 (3,6 %) випадку.

Таблиця 3.24.

Частота виявлення та ступінь обсіменіння СОШ неактивної форми НР-інфекції по топографічним зонам у хворих на ХГБ, яким проводили визначення рівня CD16+ у крові (n = 28)

Топографічні зони шлунка	Частота виявлення, абсолютна/ відносна	Ступінь обсіменіння СОШ НР-інфекції по топографічним зонам (+) / (M \pm m)
Антральний відділ шлунка, середня третина, велика кривина.	0 / 0 %	0,0 \pm 0,0
Антральний відділ шлунка, середня третина, мала кривина.	0 / 0 %	0,0 \pm 0,0
Тіло шлунка, середня третина, велика кривина	16 / 57,1 %	1,15 \pm 0,19
Тіло шлунка, середня третина, мала кривина	9 / 32,1 %	1,86 \pm 0,19

Примітка. n – кількість досліджень.

Всього на СО шлунка було виявлено 8 (28,6 %) випадків внутрішньоклітинного «депо» НР-інфекції, з яких у 1 пацієнта були виявлені 2 «депо» в різних топографічних зонах.

При порівняльному аналізі отриманих даних за середнім ступенем обсіменіння СОШ активними формами НР-інфекції достовірних відмінностей по топографічним зонам виявлено не було ($p > 0,05$).

Неактивні форми НР-інфекції на СО антрального відділу шлунка по великій та по малій кривині виявлені не були.

Неактивні форми НР-інфекції на СО тіла шлунка по великій кривині були виявлені у вигляді коків I-го типу – в 4 (14,3 %) випадках зі ступенем обсіменіння (++) – в 1-му (3,6 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 2-х (7,1 %), зі ступенем обсіменіння (++++) – в 1-му (3,6 %); у вигляді коків II-го типу – в 12 (42,8 %) випадках: зі ступенем обсіменіння (++) – в 6-и (21,4 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 6 (21,4 %) випадках; середній ступінь обсіменіння у виявлених випадках склав $2,63 \pm 0,21 (+)$.

Таблиця 3.25.

Час настання позитивної реакції при використанні уреазного тесту у хворих на ХГБ, яким проводили визначення рівня CD16+ у крові (n = 28)

Топографічні зони шлунка	Час настання позитивної реакції при використанні уреазного тесту по топографічним зонам шлунка хв / (M±m)
Антральний відділ шлунка, середня третина, велика кривина.	16,25 ± 67,08
Антральний відділ шлунка, середня третина, мала кривина.	70,25 ± 67,08
Тіло шлунка, середня третина, велика кривина.	161,79 ± 67,08
Тіло шлунка, середня третина, мала кривина.	97,86 ± 67,08

Примітка. n – кількість досліджень.

Неактивні форми НР-інфекції на СО тіла шлунка по малій кривині були виявлені у вигляді коків I-го типу – в 4 (14,2 %) випадках: зі ступенем обсіменіння (+++) – в 2-х (7,1 %), зі ступенем обсіменіння (++++) – в 2 (7,1 %) випадках; у вигляді коків II-го типу в 5 (17,9 %) випадках: зі ступенем

обсмінення (+) – в 2-х (7,1 %), зі ступенем обсмінення (++) – в 1-му (3,6 %), зі ступенем обсмінення (+++) – в 2 (7,1 %) випадках; середній ступінь обсмінення у виявлених випадках склав $2,67 \pm 0,34$ (+).

При порівняльному аналізі отриманих даних за середнім ступенем обсмінення СОШ неактивними формами НР-інфекції по топографічним зонам достовірно ($p < 0,05$) більш високий ступінь обсмінення був виявлений в тілі шлунка по великій та по малій кривині щодо топографічних зон антрального відділу. Достовірних відмінностей між зонами антрального відділу шлунка виявлено не було ($p > 0,05$), тоді як в тілі шлунка достовірно більший ступінь обсмінення СОШ неактивними формами НР - інфекції відзначається по малій кривині ($p < 0,05$).

При порівняльному аналізі отриманих даних за середньою швидкістю настання позитивної реакції при проведенні уреазного тесту достовірних відмінностей по топографічним зонам шлунка виявлено не було ($p > 0,05$).

Дані результатів визначення рівня CD16+ у крові представлені в таблицях 3.26, 3.27.

Таблиця 3.26.

Рівень CD16+ у крові (у відсотках) у хворих на ХГБ (n = 28)

Рівень CD16+ у крові, що відповідає нормі (12-23%) (негативний результат)			Рівень CD16+ у крові, що перевищує норму (більше 23%) (позитивний результат)		
Частота виявлення	%	Середні показники %/ (M±m)	Частота виявлення	%	Середні показники %/ (M±m)
7	25	$16,57 \pm 2,09$	21	75	$31,33 \pm 1,17$

Примітка. n – кількість досліджень.

При порівняльному аналізі отриманих даних кількість негативних результатів відразу за двома показниками склала 6 (21,4 %) випадків, тільки за

відсотковим показником – 1 (3,6 %) випадок, тільки за абсолютним числом клітин/мкл – 6 (21,4 %) випадків.

Таблиця 3.27.

Рівень CD16+ у крові (абс. число клітин/мкл) у хворих на ХГБ (n = 28)

Рівень CD16+ у крові, що відповідає нормі (70-552) (негативний результат)			Рівень CD16+ у крові, що перевищує норму (більше 552) (позитивний результат)		
Частота виявлення	%	Середні показники (M±m)	Частота виявлення	%	Середні показники (M±m)
12	42,9	368,75 ± 29,43	16	57,1	805,91 ± 41,29

Примітка. n – кількість досліджень.

При порівняльному аналізі отриманих даних кількість позитивних результатів відразу за двома показниками склала 15 (53,5 %) випадків, тільки за відсотковим показником – 6 (21,4 %) випадків, тільки за абсолютним числом клітин/мкл – 1 (3,6 %) випадок.

При порівняльному аналізі отриманих даних з виявлення внутрішньоклітинних «депо» НР-інфекції подвійним тестуванням (порівняльні дані уреазного тесту та мазків-відбитків) відносно виявлення «депо» за рівнем CD16+ із 7 пацієнтів у 5-и (17,9 %) було виявлено співпадіння, причому паралельно за відсотковим показником та за абсолютним числом клітин /мкл; у 1-го (3,6 %) – тільки за відсотковим показником.

Матеріали розділу 3 опубліковані у:

1. Авраменко АА, Короленко РН, Шухтина ИН. Влияние дискинезии желчевыводящих путей на достоверность стул-теста у больных хроническим неатрофическим гастритом. Клінічна та експериментальна патологія.

2015;XIV.2(52):3-5. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, систематизація матеріалу, узагальнення даних, написання статті).*

2. Авраменко АА, Короленко РН, Шухтина ИН. Влияние дискинезии желчевыводящих путей на достоверность дыхательного теста при тестировании больных хроническим неатрофическим гастритом. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2015;3.1(41-1):35-39. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, участь у систематизації матеріалу, статистична обробка результатів та їх інтерпретація).*

3. Авраменко АА, Шухтина ИН, Шухтин ВВ. Влияние температурного режима на уреазную активность хеликобактерной инфекции. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2015;4.2(42-2):102-104. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, систематизація матеріалу, узагальнення даних, написання статті).*

4. Авраменко АА, Короленко РН, Шухтина ИН. Влияние длительного психоэмоционального стресса на достоверность выявления хеликобактерной инфекции методом иммуноферментного анализа у больных хроническим неатрофическим гастритом. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2015;4.1(42-1):45-49. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, систематизація матеріалу, узагальнення даних, написання статті).*

5. Авраменко АА, Шухтина ИН. Достоверность тестов по выявлению хеликобактерной инфекции у больных хроническим хеликобактериозом. Клінічна та експериментальна патологія. 2012;XI.4(42):4-7. *(Внесок дисертанта – аналіз літератури, підготовка узагальнень і висновків, написання статті).*

6. Авраменко АА, Шухтина ИН. Частота выявления внутриклеточного депо хеликобактерной инфекции у больных хроническим хеликобактериозом при плановом тестировании (результаты 529 исследований). Загальна патологія та патологічна фізіологія. 2012;7(3):124-127. *(Внесок дисертанта – аналіз літератури та узагальнення даних, написання статті).*

7. Шухтина ИН, Шухтин ВВ, Авраменко АА. Связь температурного режима и уреазной активности хеликобактер пилори при хроническом хеликобактериозе. XVI-е чтения им. В.В. Подвысоцкого: научно-практическая конференция; 2017 май 18-19; Одеса. Одеса; 2017, с. 391-393. *Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, систематизація матеріалу, узагальнення даних.*

8. Shukhtina IN, Avramenko AA, Badiuk NS, Vasiuk VL. Credibility of application of various testing methods for helicobacterial infection in patients with chronic non-atrophic gastritis, sufficient and not sufficient of chronic constipation. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2021;2(64):45-55. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.5110583> (*Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, участь у систематизації матеріалу, статистична обробка результатів та їх інтерпретація*).

9. Shukhtina IN, Avramenko AA. Features of the distribution of the concentration on the mucous stomach of active and inactive forms of helicobacterial infection in patients with chronic non-atrophic gastritis, suffering and not suffering from chronic constipation. Journal of Education, Health and Sport. 2019;9(9):1254-1264. (*Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, систематизація матеріалу, узагальнення даних, написання статті*).

10. Shukhtina IN, Avramenko AA, Gozhenko A.I, Shukhtin VV, Kotiuzhynska SG, Badiuk NS. Features of the distribution of the concentration on the mucous stomach of active and inactive form of helicobacterial infection in patients with chronic non – atrophic gastritic, suffering and not suffering from chonic constipation. Pharmacology On Line. 2021;1:136-144. (*Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, систематизація матеріалу, узагальнення даних, написання статті*).

11. Шухтіна ІМ, Авраменко АА, Шухтін ВВ. Вивчення уреазної активності Н. Pylori при різних температурах. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2023;4(74):160–162. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo10436569> (*Внесок дисертанта – самостійно*

проведено пошук та узагальнення даних джерел вітчизняної та зарубіжних джерел літератури, підготовку матеріалів до друку).

12. Shukhtina IM, Shukhtin VV, Bachynska OV. Morpho-functional state of the hepatobiliary system in patients with stomach and duodenum peptic ulcer at chronic helicobacteriosis. *Світ медицини та біології*. 2023;3 (85):180–185. DOI 10 26724/2079-8334-2023-3-85-180-185. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, участь у систематизації матеріалу, статистична обробка результатів та їх інтерпретація).*

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ ЕТІОЛОГІЇ ТА ПАТОГЕНЕЗУ ХРОНІЧНОГО ГЕЛІКОБАКТЕРІОЗУ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМИ ЗАКРЕПАМИ

4.1. Характеристика показників комплексного обстеження у хворих на хронічний гелікобактеріоз з хронічними закрепками

Комплексне обстеження пацієнтів починалось з проведення рН-метрії. Дані, отримані під час проведення рН-метрії, відображені в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1.

Рівень кислотності у хворих на ХГБ з хронічними закрепками (n = 50)

Рівень кислотності	Частота виявлених різних рівней кислотності у хворих на ХГБ з хронічними закрепками	
	Кількість хворих (n = 50)	%
Гіперацидність виражена	8	16
Гіперацидність помірна	2	4
Нормаацидність	17	34
Гіпоацидність помірна	8	16
Гіпоацидність виражена	14	28
Анацидність	1	2

Примітка. n – кількість досліджень.

При аналізі рівня кислотності в групі хворих на ХГБ з хронічними закрепками, середній рівень кислотності склав $(11,12 \pm 0,79)$ уо, що відповідало мінімальній базальній нормаацидності.

Дані, отримані під час проведення езофагогастродуоденоскопії, відображені в таблиці 4.2.

У 5 (10 %) пацієнтів були виявлені прояви перенесених у минулому виразок цибулини дванадцятипалої кишки у вигляді рубцевої деформації різного ступеня вираженості: помірна рубцева деформація – у 3-х (6 %),

незначна рубцева деформація – у 2 (4 %) пацієнтів. У 3 (6 %) пацієнтів у порожнині шлунка була виявлена жовч.

Таблиця 4.2.

Частота виявлення різноманітних нозологічних форм патології гастродуоденальної зони у хворих на ХГБ з хронічними закрепами (n = 50)

Форма патології	Частота виявлення різноманітних форм патології гастродуоденальної зони	
	Кількість хворих (n = 50)	%
Хронічний гастродуоденіт	46	92
Виразкова хвороба дванадцятипалої кишки + хронічний гастродуоденіт	3	6
Ерозивно-виразковий бульбіт + хронічний гастродуоденіт	0	0
Виразкова хвороба шлунка + хронічний гастродуоденіт	1	2
Ерозивні ураження слизової шлунка + хронічний гастродуоденіт	0	0

Примітка. n – кількість досліджень.

При проведенні гістологічних досліджень в трьох топографічних зонах були отримані дані, відображені в таблицях 4.3, 4.4, 4.5.

При аналізі отриманих результатів було виявлено, що у хворих на ХГБ з хронічними закрепами, число виявлених випадків передракових змін СОШ (атрофія, дисплазія, товстокишкова метаплазія) в антральному відділі склав 24 (48,9 %) випадки; в середньо-верхній третині тіла шлунка по великій кривині – 12 (24,5 %) випадків; в середньо-верхній третині тіла шлунка по малій кривині 12 (24,5 %) випадків.

Таблиця 4.3.

Частота і ступінь вираженості патологічних процесів на СО антрального відділу шлунка у хворих на ХГБ з хронічними закрепамми (n = 50)

Форма патології	Частота і ступінь вираженості патологічних процесів на слизовій оболонці антрального відділу шлунка							
	(+)		(+ +)		(+ + +)		(-)	
	Кількість осіб	%	Кількість осіб	%	Кількість осіб	%	Кількість осіб	%
Хронічний активний гастрит	1	2,1	6	12,2	8	16,3	34	69,4
Хронічний неактивний гастрит	8	16,3	5	10,2	11	22,5	25	51
Атрофія	10	20,4	5	10,2	1	2,1	33	67,3
Дисплазія	5	10,2	1	2,1	0	0	43	87,7
Товстокишкова метаплазія	2	4,1	0	0	0	0	47	95,9
Тонкокишкова метаплазія	1	2,1	0	0	0	0	48	97,9

Примітка. n – кількість досліджень.

Таблиця 4.4.

Частота і ступінь вираженості патологічних процесів на СО середньо - верхньої третини тіла шлунка по великій кривизні у хворих на ХГБ з хронічними закрепамми (n = 50)

Форма патології	Частота і ступінь вираженості патологічних процесів на СОШ							
	(+)		(+ +)		(+ + +)		(-)	
	Кількість хворих	%	Кількість хворих	%	Кількість хворих	%	Кількість хворих	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Хронічний активний гастрит	0	0	4	8,2	7	14,3	38	77,5

Продовження табл. 4.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Хронічний неактивний гастрит	3	6,2	8	16,3	15	30,6	23	46,9
Атрофія	3	6,2	4	8,1	0	0	42	85,7
Дисплазія	4	8,1	0	0	0	0	45	91,9
Товстокишкова метаплазія	1	2,1	0	0	0	0	48	97,9
Тонкокишкова метаплазія	1	2,1	0	0	0	0	48	97,9

Примітка. n – кількість досліджень.

Таблиця 4.5.

Частота і ступінь вираженості патологічних процесів слизової оболонки середньо - верхньої третини тіла шлунка по малій кривині у хворих на ХГБ з хронічними закрепами (n = 50)

Форма патології	Частота і ступінь вираженості патологічних процесів на СОШ							
	(+)		(++)		(+++)		(-)	
	Кількість осіб	%	Кількість осіб	%	Кількість осіб	%	Кількість осіб	%
Хронічний активний гастрит	0	0	5	10,2	7	14,3	37	75,5
Хронічний неактивний гастрит	4	8,1	9	18,5	13	26,5	23	46,9
Атрофія	4	8,1	2	4,1	1	2,1	42	85,7
Дисплазія	2	4,1	1	2,1	0	0	46	93,8
Товстокишкова метаплазія	1	2,1	1	2,1	0	0	47	95,8
Тонкокишкова метаплазія	0	0	0	0	0	0	49	100

Примітка. n – кількість досліджень.

Дані з виявлення та визначення ступеня обсіменіння СО різних топографічних зон шлунка активними та неактивними формами НР-інфекції при мікроскопії пофарбованих мазків-відбитків, а також дані по уреазному тесту, представлені в таблицях 4.6, 4.7, 4.8.

Таблиця 4.6.

Частота виявлення та ступінь обсіменіння СОШ активної форми НР-інфекції по топографічним зонам у хворих на ХГБ з хронічними закрепамі (n = 50)

Топографічні зони шлунка	Частота виявлення, абсолютна/ відносна	Ступінь обсіменіння СОШ активної форми НР-інфекції по топографічним зонам (+) / (M±m)
Антральний відділ шлунка, середня третина, велика кривина	26 / 52 %	1,28 ± 0,13
Антральний відділ шлунка, середня третина, мала кривина	23 / 46 %	1,12 ± 0,13
Тіло шлунка, середня третина, велика кривина	28 / 56 %	1,40 ± 0,13
Тіло шлунка, середня третина, мала кривина	26 / 52 %	1,48 ± 0,13

Примітка. n – кількість досліджень.

Активні форми НР-інфекції на СОШ антрального відділу по великій кривині були виявлені зі ступенем обсіменіння (+) – в 8-и (16 %), зі ступенем (++) – в 2-х (4 %), зі ступенем (+++) – в 12-и (24 %), зі ступенем (++++) – в 4 (8 %) випадках; середній ступінь обсіменіння у виявлених випадках склав $2,46 \pm 0,15$ (+). Внутрішньоклітинні «депо» НР-інфекції були виявлені в 3 (3,6 %) випадках: зі ступенем обсіменіння – (+++) – в 1-му (1,2 %), зі ступенем обсіменіння – (++++) – в 2-х (2,4 %) випадках.

Активні форми НР-інфекції на СОШ антрального відділу по малій кривині були виявлені зі ступенем обсіменіння (+) – в 6-ти (12 %), зі ступенем обсіменіння (++) – в 2-х (4 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 14-ти (28 %), зі ступенем обсіменіння – (++++) – в 1 (2 %) випадку; середній ступінь обсіменіння у виявлених випадках склав $2,44 \pm 0,16$ (+). Внутрішньоклітинні «депо» НР-інфекції були виявлені в 1 (2 %) випадку зі ступенем обсіменіння – (+++).

Активні форми НР-інфекції на СОШ по великій кривині були виявлені зі ступенем обсіменіння (+) – в 6-и (12 %), зі ступенем обсіменіння (++) – в 4-х (8 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 16 (32 %) випадках, зі ступенем обсіменіння (++++) – в 2 (4 %) випадках; середній ступінь обсіменіння у виявлених випадках склав $2,50 \pm 0,14$ (+). Внутрішньоклітинні «депо» НР-інфекції були виявлені в 10 (20 %) випадках: зі ступенем обсіменіння (++) – в 2-х (4 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 8 (16 %) випадках.

Таблиця 4.7.

Частота виявлення та ступінь обсіменіння СОШ неактивної форми НР-інфекції по топографічним зонам у хворих на ХГБ з хронічними закрепамі (n = 50)

Топографічні зони шлунка	Частота виявлення, абсолютна / відносна	Ступінь обсіменіння СОШ неактивної форми НР-інфекції по топографічним зонам (+) / (M±m)
Антральний відділ шлунка, середня третина, велика кривина	0 / 0 %	$0 \pm 0,0$
Антральний відділ шлунка, середня третина, мала кривина	1 / 2 %	$0,06 \pm 0,09$
Тіло шлунка, середня третина, велика кривина	22 / 44 %	$1,12 \pm 0,13$
Тіло шлунка, середня третина, мала кривина	24 / 48 %	$1,30 \pm 0,13$

Примітка. n – кількість досліджень.

Активні форми НР-інфекції на СОШ по малій кривині були виявлені зі ступенем обсіменіння (+) – в 3-х (6 %), зі ступенем обсіменіння (++) – в 2-х (4 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 17 (34 %) випадках, зі ступенем обсіменіння (++++) – в 4 (8 %) випадках; середній ступінь обсіменіння у виявлених випадках склав $2,85 \pm 0,15$ (+). Внутрішньоклітинне «депо» НР-інфекції були виявлені в 14-и (28 %) випадках: зі ступенем обсіменіння (++) – в 2-х (4 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 9-и (18%), зі ступенем обсіменіння (++++) – в 3 (6 %) випадках.

Всього в СОШ було виявлено 28 (56 %) випадків внутрішньоклітинного «депо» НР-інфекції.

При порівняльному аналізі отриманих даних за середнім ступенем обсіменіння СОШ активними формами НР-інфекції по топографічним зонам достовірно більш високий ступінь обсіменіння був виявлений на СО тіла шлунка по малій кривині відносно до всіх інших зон ($p < 0,05$).

Неактивні форми НР-інфекції на СО антрального відділу шлунка по великій кривині виявлені не були.

Неактивні форми НР-інфекції на СО антрального відділу шлунка по малій кривині були виявлені зі ступенем обсіменіння - (+++) у вигляді суміші коків I-II-го типу.

Неактивні форми НР-інфекції на СО тіла шлунка по великій кривині були виявлені у вигляді коків I-го типу – в 7 (14 %) випадках зі ступенем обсіменіння (+++); у вигляді коків II-го типу – в 13 (26 %) випадках зі ступенем обсіменіння (+) – в 6-и (12 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 6-и (12 %), зі ступенем обсіменіння (++++) – в 1 (2 %) випадку; у вигляді суміші коків I-II-го типу – в 2 (4 %) випадках зі ступенем обсіменіння (+++) та (++++); середній ступінь обсіменіння на СОШ виявлених випадках склав $2,55 \pm 0,18$ (+).

Неактивні форми НР-інфекції на СО тіла шлунка по малій кривині були виявлені у вигляді коків I-го типу – в 7 (14 %) випадках зі ступенем обсіменіння (+++) – в 5-и (10 %), зі ступенем обсіменіння (++++) – в 2 (4 %)

випадках; у вигляді коків II-го типу – в 16 (32 %) випадках, зі ступенем обсіменіння (+) – в 5-и (10 %), зі ступенем обсіменіння (++) – в 2-х (4 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 7-и (14 %), зі ступенем обсіменіння (++++) – в 2 (4 %) випадках; у вигляді суміші коків I-II-го типу – в 1 (2 %) випадку зі ступенем обсіменіння (++++); середній ступінь обсіменіння у виявлених випадках склав $2,71 \pm 0,16$ (+).

Таблиця 4.8.

Час настання позитивної реакції при використанні уреазного тесту у хворих на ХГБ з хронічними закрепамі (n = 50)

Топографічні зони шлунка	Час настання позитивної реакції при використанні уреазного тесту по топографічним зонам шлунка хв / (M±m)
Антральний відділ шлунка, середня третина, велика кривина	120,0 ± 44,95
Антральний відділ шлунка, середня третина, мала кривина	91,14 ± 44,95
Тіло шлунка, середня третина, велика кривина	163,20 ± 44,95
Тіло шлунка, середня третина, мала кривина	145,00 ± 49,94

Примітка. n – кількість досліджень.

При порівняльному аналізі отриманих даних за середнім ступенем обсіменіння СОШ неактивними формами НР-інфекції по топографічним зонам достовірно ($p < 0,05$) більш високий ступінь обсіменіння був виявлений в тілі шлунка по малій кривині щодо топографічних зон антрального відділу, тоді як достовірних відмінностей між зонами антрального відділу, як і між зонами тіла шлунка, виявлено не було ($p > 0,05$).

При порівняльному аналізі отриманих даних за середньою швидкістю початку позитивної реакції при проведенні уреазного тесту достовірних відмінностей по топографічним зонам шлунка виявлено не було ($p > 0,05$).

Дані, отримані під час вивчення функції жовчовивідних шляхів, представлені в таблицях 4.9, 4.10.

Таблиця 4.9.

Параметри жовчного міхура у хворих на ХГБ з хронічними закрепами, з дискінезією жовчовивідних шляхів по гіпотонічному гіпокінетичному типу при проведенні УЗД з харчовим навантаженням

Дані УЗД	Параметри жовчного міхура		
	Довжина мм/ (M±m) n = 19	Ширина мм/ (M±m) n = 19	Об'єм (V) см ³ / (M±m) n = 26
До навантаження	66,85 ± 3,57	26,01 ± 1,52	28,06 ± 2,98
Після навантаження	61,97 ± 3,39	21,09 ± 1,52	18,91 ± 2,17

Примітка. n – кількість досліджень.

Таблиця 4.10.

Параметри жовчного міхура у хворих на ХГБ з хронічними закрепами, зі збереженою функцією жовчного міхура при проведенні УЗД з харчовим навантаженням

Дані УЗД	Параметри жовчного міхура		
	Довжина мм/ (M±m) n = 22	Ширина мм/ (M±m) n = 22	Об'єм (V) см ³ / (M±m) n = 24
До навантаження	62,71 ± 1,65	27,39 ± 1,39	26,45 ± 2,20
Після навантаження	52,56 ± 2,19	17,05 ± 0,69	9,59 ± 0,84

Примітка. n – кількість досліджень.

Під час аналізу отриманих даних було виявлено, що середній об'єм, на який скоротився жовчний міхур у хворих на ХГБ з хронічними закрепами, з

дискінезією жовчовивідних шляхів по гіпотонічному гіпокінетичному типу при проведенні УЗД з харчовим навантаженням, склав 32,6 % при достовірному зменшенні середнього об'єму жовчного міхура ($p < 0,05$) за рахунок достовірного зменшення ширини жовчного міхура ($p < 0,05$).

При обстеженні органів черевної порожнини у хворих на ХГБ з хронічними закрепамми, з дискінезією жовчовивідних шляхів по гіпотонічному гіпокінетичному типу було виявлено: хронічний холецистит – у 7-и (26,9 %), поліпи жовчного міхура – у 1-го (3,8 %), хронічний панкреатит у стадії загострення – у 8-и (30,8 %), первинний реактивний панкреатит – у 2-х (7,7 %), ознаки стеатогепатозу – у 1-го (3,9 %), помірна гепатомегалія – у 2-х (7,7 %), кісти печінки – у 1-го (3,9 %), гемангіома – у 1 (3,9 %) пацієнта.



Рис. 4.1. Пацієнт Л. 51 рік, діагноз: виразкова хвороба шлунка, НР (++) , загострення, виразка (0.9 см²) в середній третині шлунка по малій кривині, закреп, дискінезія жовчовивідних шляхів по гіпотонічному гіпокінетичному типу (дослідження виконане до навантаження)

При аналізі отриманих даних УЗД, яке виконано за загальнопринятою методикою, до призначення антигелікобактерної терапії на рис. 4.1 – 4.4 було виявлено, що середній об'єм, на який скоротився жовчний міхур у хворих на ХГБ та з хронічними закрепками, зі збереженою функцією жовчного міхура при проведенні УЗД з харчовим навантаженням, склав 63,7 % при достовірному зменшенні середнього об'єму жовчного міхура ($p < 0,05$) за рахунок достовірного зменшення довжини та ширини жовчного міхура ($p < 0,05$).



Рис. 4.2. Пацієнт Л. 55 років, діагноз: виразкова хвороба шлунка, НР (++), загострення, виразка (0.5 см²) в середній третині шлунка по малій кривині, закреп, дискінезія жовчовивідних шляхів по гіпотонічному гіпокінетичному типу (дослідження виконане після навантаження)



Рис. 4.3. Пацієнт Б. 58 років, діагноз: ВХШ, НР (++) , загострення, закрєп, дискінезія жовчовивідних шляхів по гіпотонічному гіпокінетичному типу (дослідження виконане до навантаження)

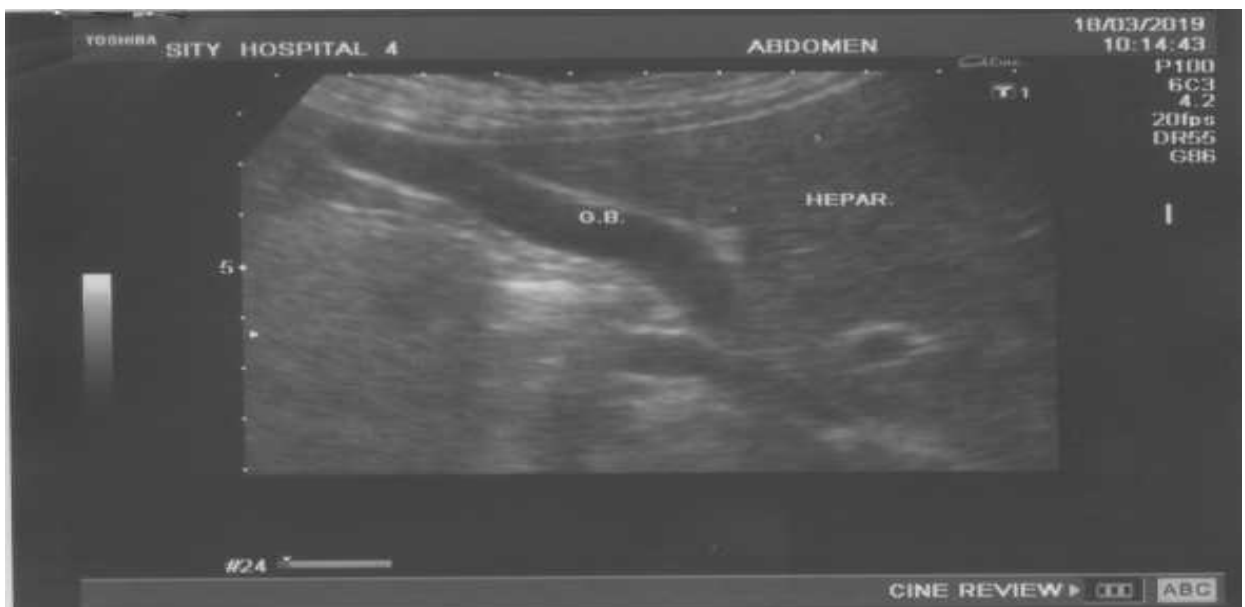


Рис. 4.4. Пацієнт Б. 53 роки, діагноз: ВХШ, гелікобактер пілорі асоційована (++) , загострення, закрєп, дискінезія жовчовивідних шляхів по гіпотонічному гіпокінетичному типу (дослідження виконане після навантаження)

При обстеженні органів черевної порожнини у хворих на ХГБ з хронічними закрепамми зі збереженою функцією жовчного міхура було виявлено: хронічний холецистит – у 3-х (12,5 %), поліпи жовчного міхура – у 3-х (12,5 %), жовчнокам'яна хвороба – у 1-го (4,2 %), хронічний панкреатит в стадії загострення – у 5-и (20,8 %), первинний реактивний панкреатит – у 4-х (16,7 %), помірна гепатомегалія – у 4-х (16,7 %), кісти печінки – у 1-го (3,9 %), гемангіома – у 1 (4,2 %) пацієнта.

4.2. Порівняльна характеристика достовірності різних методів виявлення НР-інфекції у хворих на хронічний гелікобактеріоз з хронічними закрепамми

4.2.1. Рівень виявлення НР-інфекції у хворих на хронічний гелікобактеріоз з хронічними закрепамми за допомогою стул-тесту

Для проведення даного дослідження використовувались результати комплексного обстеження (подвійного тестування на НР-інфекцію) та стул-тесту 28 хворих на ХГБ з хронічними закрепамми.

Дані з виявлення та визначення ступеня обсіменіння СО різних топографічних зон шлунка активними та неактивними формами НР-інфекції при мікроскопії пофарбованих мазків-відбитків, а також дані по уреазному тесту представлені в таблицях 4.11, 4.12, 4.13.

Активні форми НР-інфекції на СОШ антрального відділу по великій кривині були виявлені зі ступенем обсіменіння (+) – в 3-х (10,8 %), зі ступенем обсіменіння (++) – в 2-х (7,1 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 7-и (25 %), зі ступенем обсіменіння (++++) – в 2 (7,1 %) випадках; середній ступінь обсіменіння у виявлених випадках склав $2,57 \pm 0,24$ (+). Внутрішньоклітинні

«депо» НР-інфекції були виявлені в 1 (3,6 %) випадку зі ступенем обсіменіння (+++).

Таблиця 4.11.

Частота виявлення та ступінь обсіменіння СОШ активної форми НР-інфекції по топографічним зонам у хворих на ХГБ з хронічними закрепамми, яким проводили стул-тест (n = 28)

Топографічні зони шлунка	Частота виявлення, абсолютна/ відносна	Ступінь обсіменіння СОШ НР-інфекції по топографічним зонам шлунка (+) / (M±m)
Антральний відділ шлунка, середня третина, велика кривина	14 / 50 %	1,29 ± 0,29
Антральний відділ шлунка, середня третина, мала кривина	14 / 50 %	1,18 ± 0,29
Тіло шлунка, середня третина, велика кривина	15 / 53,6 %	1,39 ± 0,29
Тіло шлунка, середня третина, мала кривина	15 / 53,6 %	1,64 ± 0,29

Примітка. n – кількість досліджень.

Активні форми НР-інфекції на СОШ антрального відділу по малій кривині були виявлені зі ступенем обсіменіння (+) – в 4-х (14,3 %), зі ступенем обсіменіння (++) – в 2-х (7,1 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 7-ми (25 %), зі ступенем обсіменіння (++++) – в 1 (3,6 %) випадку; середній ступінь обсіменіння у виявлених випадках склав $2,36 \pm 0,24$ (+). Внутрішньоклітинні «депо» НР-інфекції не були виявлені.

Активні форми НР-інфекції на СОШ по великій кривині були виявлені зі ступенем обсіменіння (+) – в 3-х (10,8 %), зі ступенем обсіменіння (++) – в 2-х (7,1 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 8-и (28,6 %), зі ступенем обсіменіння (++++) – в 2 (7,1 %) випадках; середній ступінь обсіменіння у виявлених випадках склав $2,60 \pm 0,22$ (+). Внутрішньоклітинні «депо» НР-

інфекції були виявлені в 4 (14,3 %) випадках: зі ступенем обсіменіння (++) – в 1-му (3,6 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 3 (10,7 %) випадках.

Активні форми НР-інфекції на СОШ по малій кривині були виявлені зі ступенем обсіменіння (+) – в 1-му (3,6 %), зі ступенем обсіменіння (++) – в 1-му (3,6 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 9-и (32,1 %), зі ступенем обсіменіння (++++) – в 4 (14,3 %) випадках; середній ступінь обсіменіння у виявлених випадках склав $3,07 \pm 0,22$ (+). Внутрішньоклітинні «депо» НР-інфекції були виявлені у 8 (28,6 %) випадках: зі ступенем обсіменіння (++) – в 1-му (3,6 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 4-х (14,2 %), зі ступенем обсіменіння (++++) – в 3 (10,8 %) випадках.

Усього на слизовій оболонці шлунка було виявлено 13 (46,4 %) випадків внутрішньоклітинного «депо» НР-інфекції.

Таблиця 4.12.

Частота виявлення та ступінь обсіменіння СОШ неактивної форми НР-інфекції по топографічним зонам у хворих на ХГБ з хронічними закрепамі, яким проводили стул-тест (n = 28)

Топографічні зони шлунка	Частота виявлення, абсолютна / відносна	Ступінь обсіменіння СОШ НР-інфекції по топографічним зонам (+) / ($M \pm m$)
Антральний відділ шлунка, середня третина, велика кривина	0 / 0 %	$0,0 \pm 0,0$
Антральний відділ шлунка, середня третина, мала кривина	0 / 0 %	$0,0 \pm 0,0$
Тіло шлунка, середня третина, велика кривина	14 / 50 %	$1,32 \pm 0,29$
Тіло шлунка, середня третина, мала кривина	14 / 50 %	$1,46 \pm 0,29$

Примітка. n – кількість досліджень.

При порівняльному аналізі отриманих даних за середнім ступенем обсіменіння СОШ активними формами НР-інфекції достовірних відмінностей по топографічним зонам шлунка виявлено не було ($p > 0,05$).

Неактивні форми НР-інфекції на СО антрального відділу шлунка по великій та малій кривині виявлені не були.

Неактивні форми НР-інфекції на СО тіла шлунка по великій кривині були виявлені у вигляді коків I-го типу в 4 (14,3 %) випадках зі ступенем обсіменіння (+++); у вигляді коків II-го типу – в 9 (32,2 %) випадках: зі ступенем обсіменіння (+) – в 3-х (10,7 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 5-и (17,9 %), зі ступенем обсіменіння (++++) – в 1 (3,6 %) випадку; середній ступінь обсіменіння у виявлених випадках склав $2,64 \pm 0,24$ (+).

Таблиця 4.13.

Час настання позитивної реакції при використанні уреазного тесту у хворих на ХГБ з хронічними закрепамі, яким проводився стул-тест (n = 28)

Топографічні зони шлунка	Час настання позитивної реакції при використанні уреазного тесту по топографічним зонам шлунка хв / (M \pm m)
Антральний відділ шлунка, середня третина, велика кривина	49,18 \pm 67,08
Антральний відділ шлунка, середня третина, мала кривина	46,68 \pm 22,05
Тіло шлунка, середня третина, велика кривина	84,64 \pm 67,08
Тіло шлунка, середня третина, мала кривина	31,61 \pm 13,60

Примітка. n – кількість досліджень.

Неактивні форми НР-інфекції на СО тіла шлунка по малій кривині були виявлені у вигляді коків I-го типу в 5 (17,9 %) випадках: зі ступенем

обсіменіння (+++) – в 4-х (14,3 %), зі ступенем обсіменіння (++++) – в 1 (3,6 %) випадку; у вигляді коків II-го типу – в 9 (32,1 %) випадках зі ступенем обсіменіння (+) – в 1-му (3,6 %), зі ступенем обсіменіння (++) – в 1-му (3,6 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 6-и (21,3 %), зі ступенем обсіменіння (++++) – в 1 (3,6 %) випадку; середній ступінь обсіменіння у виявлених випадках склав $2,93 \pm 0,24$ (+).

При порівняльному аналізі отриманих даних за середнім ступенем обсіменіння СОШ неактивними формами НР-інфекції по топографічним зонам достовірно ($p < 0,05$) більш вищий ступінь обсіменіння був виявлений в тілі шлунка по великій та по малій кривині відносно до топографічних зон антрального відділу, тоді як достовірних відмінностей між зонами антрального відділу, як і між зонами тіла шлунка, виявлено не було ($p > 0,05$).

При порівняльному аналізі отриманих даних за середньою швидкістю початку позитивної реакції при проведенні уреазного тесту достовірних відмінностей по топографічним зонам шлунка виявлено не було ($p > 0,05$).

Дані результатів проведення стул-тесту представлені в таблиці 4.14.

Таблиця 4.14.

Дані результатів проведення стул-тесту у хворих на ХГБ з хронічними закрепамі (n = 28)

Позитивні результати стул-тесту		Негативні результати стул-тесту	
Частота виявлення	%	Частота виявлення	%
9	32,1	19	67,9

Примітка. n – кількість досліджень.

При порівняльному аналізі даних у пацієнтів з позитивними результатами стул-тесту та даними подвійного тестування на НР-інфекцію було виявлено, що у 2 (7,1 %) пацієнтів на СОШ є активні форми НР-інфекції зі ступенем обсіменіння (++) – (++++); у 1-го (3,6 %) – поєднання активних форм зі ступенем обсіменіння (+++) та внутрішньоклітинного «депо» зі

ступенем обсіменіння активними формами НР – (+++); у 1-го (3,6 %) – поєднання активних форм зі ступенем обсіменіння (+++) та неактивних форм I-го типу НР зі ступенем обсіменіння – (+++); у 2-х (7,1 %) – поєднання активних форм зі ступенем обсіменіння (+++), неактивних форм I-го типу НР зі ступенем обсіменіння – (+++) та внутрішньоклітинного «депо» зі ступенем обсіменіння активними формами НР – (++)-(+++); у 3-х (10,7 %) – тільки неактивні форми II-го типу зі ступенем обсіменіння (+++) – (++++).

При порівняльному аналізі даних у пацієнтів з негативними результатами стул-тесту та даними подвійного тестування на НР-інфекцію було виявлено, що у 3 (10,7 %) пацієнтів на СОШ є активні форми НР-інфекції зі ступенем обсіменіння (+)-(+++); у 5-и (17,9 %) – поєднання активних форм зі ступенем обсіменіння (+)-(++++) та внутрішньоклітинного «депо» зі ступенем обсіменіння активними формами НР – (+++)-(++++); у 2-х (7,1 %) – поєднання активних форм зі ступенем обсіменіння (+), неактивних форм I-го типу НР зі ступенем обсіменіння – (+++)-(++++) та внутрішньоклітинного «депо» зі ступенем обсіменіння активними формами НР – (++)-(++++); у 8-и (28,6 %) – тільки неактивні форми II-го типу зі ступенем обсіменіння (+)-(+++); у 1 (3,6 %) пацієнта на СОШ не було виявлено жодної форми НР-інфекції.

4.2.2. Визначення НР-інфекції у хворих на хронічний гелікобактеріоз з хронічними закрепками за допомогою методики ІФА.

Для проведення даного дослідження використовувались результати комплексного обстеження (подвійного тестування на НР-інфекцію) та дані визначення НР з використанням ІФА (за рівнем IgG) 30 хворих на ХНГ та з хронічними закрепками.

Дані з виявлення та ступінь обсіменіння СО різних топографічних зон шлунка активними та неактивними формами НР-інфекції при мікроскопії

пофарбованих мазків-відбитків, а також дані по уреазному тесту, представлені в таблицях 4.15, 4.16, 4.17.

Таблиця 4.15.

Частота виявлення та ступінь обсіменіння СОШ активної форми НР-інфекції по топографічним зонам у хворих на ХГБ з хронічними закрепамі, яким проводили тестування на НР за ІФА (n = 30)

Топографічні зони шлунка	Частота виявлення, абсолютна / відносна	Ступінь обсіменіння СОШ НР-інфекцією по топографічним зонам шлунка (+) / (M±m)
Антральний відділ шлунка, середня третина, велика кривина	12 / 40 %	0,97 ± 0,18
Антральний відділ шлунка, середня третина, мала кривина	12 / 40 %	0,93 ± 0,13
Тіло шлунка, середня третина, велика кривина	14 / 46,7 %	1,17 ± 0,18
Тіло шлунка, середня третина, мала кривина	13 / 43,3 %	1,23 ± 0,18

Примітка. n – кількість досліджень.

Активні форми НР-інфекції на СОШ антрального відділу по великій кривині були виявлені зі ступенем обсіменіння (+) – в 3-х (10 %), зі ступенем обсіменіння (+) – в 2-х (6,7 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 6-и (20 %), зі ступенем обсіменіння (++++) – в 1 (3,3 %) випадку; середній ступінь обсіменіння у виявлених випадках склав $2,42 \pm 0,27$ (+). Внутрішньоклітинного «депо» НР-інфекції виявлено не було.

Активні форми НР-інфекції на СОШ відділу по малій кривині були виявлені зі ступенем обсіменіння (+) – в 3-х (10 %), зі ступенем обсіменіння (++) – в 2-х (6,7 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 7 (23,3 %) випадках; середній ступінь обсіменіння у виявлених випадках склав $2,33 \pm 0,18$ (+). Внутрішньоклітинного «депо» НР-інфекції виявлено не було.

Активні форми НР-інфекції на СО тіла шлунка по великій кривині були виявлені зі ступенем обсіменіння (+) – в 3-х (10 %), зі ступенем обсіменіння (++) – в 2-х (6,7 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 8-и (26,7 %), зі ступенем обсіменіння (++++) – в 1 (3,3 %) випадку; середній ступінь обсіменіння у виявлених випадках склав $2,50 \pm 0,24$ (+). Внутрішньоклітинне «депо» НР-інфекції було виявлено в 4-х (13,4 %) випадках: зі ступенем обсіменіння (++) – в 1-му (3,4 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 3 (10 %) випадках.

Таблиця 4.16.

Частота виявлення та ступінь обсіменіння СОШ неактивної форми НР-інфекції по топографічним зонам у хворих на ХГБ з хронічними закрепамі, яким проводили тестування на НР за ІФА (n = 30)

Топографічні зони шлунка	Частота виявлення, абсолютна / відносна	Ступінь обсіменіння СОШ НР-інфекцією по топографічним зонам шлунка (+) / (M±m)
Антральний відділ шлунка, середня третина, велика кривина	0 / 0 %	0,0 ± 0,0
Антральний відділ шлунка, середня третина, мала кривина	0 / 0 %	0,0 ± 0,0
Тіло шлунка, середня третина, велика кривина	14 / 46,7 %	1,20 ± 0,18
Тіло шлунка, середня третина, мала кривина	15 / 43,3 %	1,37 ± 0,18

Примітка. n – кількість досліджень.

Активні форми НР-інфекції на СО тіла шлунка по малій кривині були виявлені зі ступенем обсіменіння (+) – в 1-му (3,4 %), зі ступенем обсіменіння (++) – в 1-му (3,4 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 10 (33,1 %) випадках, зі ступенем обсіменіння (++++) – в 1 (3,4 %) випадку; середній ступінь обсіменіння у виявлених випадках склав $2,85 \pm 0,25$ (+). Внутрішньоклітинне

«депо» НР-інфекції було виявлено в 6 (20 %) випадках: зі ступенем обсіменіння (++) – в 1-му (3,4 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 4-х (13,2 %), зі ступенем обсіменіння (++++) – в 1 (3,4 %) випадку.

Всього у СОШ було виявлено 10 (33,3 %) випадків внутрішньоклітинного «депо» НР-інфекції.

При порівняльному аналізі даних за середнім ступенем обсіменіння СОШ активними формами НР-інфекції достовірних відмінностей по топографічним зонам виявлено не було ($p > 0,05$).

Неактивні форми НР-інфекції на СОШ відділу по великій та малій кривині виявлені не були.

Таблиця 4.17.

Час настання позитивної реакції при використанні уреазного тесту у хворих на ХГБ з хронічними закрепамі, яким проводилося тестування на НР за ІФА (n = 30)

Топографічні зони шлунка	Час настання позитивної реакції при використанні уреазного тесту по топографічним зонам шлунка хв / (M±m)
Антральний відділ шлунка, середня третина, велика кривина	39,83 ± 20,97
Антральний відділ шлунка, середня третина, мала кривина	39,50 ± 20,75
Тіло шлунка, середня третина, велика кривина	145,00 ± 63,80
Тіло шлунка, середня третина, мала кривина	96,17 ± 63,80

Примітка. n – кількість досліджень.

Неактивні форми НР-інфекції на СО тіла шлунка по великій кривині були виявлені у вигляді коків I-го типу в 2 (6,7 %) випадках зі ступенем обсіменіння (+++); у вигляді коків II-го типу в 10 (33,3 %) випадках: зі

ступенем обсіменіння (+) – в 4-х (13,3 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 5-и (16,7 %), зі ступенем обсіменіння (++++) – в 1 (3,3 %) випадку; у вигляді суміші коків I-II-го типу – в 2 (6,7 %) випадках зі ступенем обсіменіння (+++) та (++++); середній ступінь обсіменіння у виявлених випадках склав $2,57 \pm 0,24$ (+).

Неактивні форми НР-інфекції на СО тіла шлунка по малій кривині були виявлені у вигляді коків I-го типу – в 3 (10 %) випадках: зі ступенем обсіменіння (+++) – в 2-х (6,7 %), зі ступенем обсіменіння (++++) – в 1 (3,3 %) випадку; у вигляді коків II-го типу – в 11 (36,6 %) випадках: зі ступенем обсіменіння (+) – в 3-х (10 %), зі ступенем обсіменіння (++) – в 1-му (3,3 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 6-и (20 %), зі ступенем обсіменіння (++++) – в 1 (3,3 %) випадку; у вигляді суміші коків I-II-го типу – в 1 (3,3 %) випадку зі ступенем обсіменіння (++++); середній ступінь обсіменіння у виявлених випадках склав $2,73 \pm 0,22$ (+).

При порівняльному аналізі отриманих даних за середнім ступенем обсіменіння СОШ неактивними формами НР-інфекції по топографічним зонам достовірно ($p > 0,05$) більш вищий ступінь обсіменіння був виявлений в тілі шлунка по великій та малій кривині відносно до топографічних зон антрального відділу, тоді як достовірних відмінностей між зонами антрального відділу, як і між зонами тіла шлунка, виявлено не було ($p > 0,05$).

При порівняльному аналізі отриманих даних за середньою швидкістю настання позитивної реакції при проведенні уреазного тесту достовірних відмінностей по топографічних зонах шлунка виявлено не було ($p > 0,05$)

Дані результатів проведення тестування НР-інфекції за ІФА представлені в таблиці 4.18.

При порівняльному аналізі даних у пацієнтів з позитивними результатами тестування на НР за ІФА з даними подвійного тестування на НР-інфекцію було виявлено, що у 3 пацієнтів (10%) на СОШ є активні форми НР-інфекції зі ступенем обсіменіння (++)-(+++), у 4-х (13,4 %) – активні форми НР зі ступенем обсіменіння (+)-(++++) та внутрішньоклітинного «депо»

активних форм НР зі ступенем обсіменіння (+++); у 1-го (3,3 %) – активні форми НР зі ступенем обсіменіння (+++) та неактивні форми I-го типу зі ступенем обсіменіння (+++); у 1-го (3,3 %) – активні форми НР зі ступенем обсіменіння (+++)-(++++), внутрішньоклітинного «депо» активних форм НР зі ступенем обсіменіння (++) та неактивні форми I-II-го типу зі ступенем обсіменіння (++)-(+++), у 6-и (20 %) – тільки неактивні форми II-го типу зі ступенем обсіменіння (+)-(+++); у 1-го (3,3 %) - суміш неактивних форм I-II типу зі ступенем обсіменіння (++++).

Таблиця 4.18.

Результати проведення тестування НР-інфекції за ІФА у хворих на ХГБ з хронічними закрепами (n = 30)

Позитивні результати			Сумнівні результати			Негативні результати		
Частота виявлення	%	Середнє значення М±м /МО/МЛ	Частота виявлення	%	Середнє значення М±м /МО/МЛ	Частота виявлення	%	Середнє значення М±м /МО/МЛ
16	53,3	135,76 ± 15,83	2	6,7	29,35 ± 0,69	12	40	11,98 ± 0,79

Примітка. n – кількість досліджень.

При порівняльному аналізі даних у пацієнтів з негативними результатами тестування на НР за ІФА з даними подвійного тестування на НР-інфекцію було виявлено, що у 2 пацієнтів (6,7 %) на СОШ є тільки активні форми НР-інфекції зі ступенем обсіменіння (+)-(+++); у 2-х (6,7 %) – активні форми зі ступенем обсіменіння (+)-(++) та внутрішньоклітинні «депо» зі ступенем обсіменіння (+++)-(++++); у 1-го (3,3 %) – активні форми зі ступенем обсіменіння (+++), внутрішньоклітинні «депо» зі ступенем обсіменіння (++)-(+++), та неактивні форми I-го типу зі ступенем обсіменіння (+++); у 5-и (16,6 %) – неактивні форми II-го типу зі ступенем обсіменіння (+)-(+++); у 2 (6,7 %) пацієнтів на СОШ не було виявлено жодної форми НР-інфекції.

При порівняльному аналізі даних у пацієнтів з негативними результатами тестування на НР за ІФА з даними подвійного тестування на НР-інфекцію було виявлено, що у 2 (6,7 %) пацієнтів на СОШ є тільки неактивні форми НР-інфекції II-го типу зі ступенем обсіменіння (+++)-(++++).

4.2.3. Ефективність використання хелік-тесту для визначення наявності НР-інфекції у хворих на хронічний гелікобактеріоз з хронічними закрепамі

Для проведення даного дослідження використовувались результати комплексного обстеження (подвійного тестування на НР-інфекцію) та хелік-тесту 21 хворого на ХГБ з хронічними закрепамі.

Дані з виявлення та ступінь обсіменіння СО різних топографічних зон шлунка активними та неактивними формами НР-інфекції при мікроскопії пофарбованих мазків-відбитків, а також дані по уреазному тесту, представлені в таблицях 4.19, 4.20, 4.21.

Активні форми НР-інфекції на СОШ антрального відділу по великій кривині були виявлені зі ступенем обсіменіння (+) – в 3-х (14,3 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 5-и (23,8 %), зі ступенем обсіменіння (++++) – в 2 (9,5 %) випадках; середній ступінь обсіменіння у виявлених випадках склав $2,60 \pm 0,31$ (+). Внутрішньоклітинні «депо» НР-інфекції були виявлені в 3 (14,3 %) випадках: зі ступенем обсіменіння (+++) – в 1-му (4,8 %), зі ступенем обсіменіння (++++) – в 2 (9,5 %) випадках.

Активні форми НР-інфекції на СОШ антрального відділу по малій кривині були виявлені зі ступенем обсіменіння (+) – в 3-х (14,3 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 6 (28,6 %) випадках; середній ступінь обсіменіння у виявлених випадках склав $2,33 \pm 0,22$ (+). Внутрішньоклітинні «депо» НР-інфекції були виявлені у 1 (4,8 %) випадку зі ступенем обсіменіння – (+++).

Таблиця 4.19.

Частота виявлення та ступінь обсіменіння СОШ активної форми НР-інфекції по топографічним зонам у хворих на ХГБ з хронічними закрепамми, яким проводили хелік-тест (n = 21)

Топографічні зони шлунка	Частота виявлення, абсолютна / відносна	Ступінь обсіменіння СОШ НР-інфекцією по топографічним зонам шлунка (+) / (M±m)
Антральний відділ шлунка, середня третина, велика кривина	10 / 47,6 %	1,24 ± 0,23
Антральний відділ шлунка, середня третина, мала кривина	9 / 42,9 %	1,00 ± 0,17
Тіло шлунка, середня третина, велика кривина	12 / 57,1 %	1,33 ± 0,17
Тіло шлунка, середня третина, мала кривина	12 / 57,1 %	1,57 ± 0,23

Примітка. n – кількість досліджень.

Таблиця 4.20.

Частота виявлення та ступінь обсіменіння СОШ неактивної форми НР-інфекції по топографічним зонам у хворих на ХГБ з хронічними закрепамми, яким проводили хелік-тест (n = 21)

Топографічні зони шлунка	Частота виявлення, абсолютна / відносна	Ступінь обсіменіння СОШ НР-інфекції по топографічним зонам шлунка (+) / (M±m)
Антральний відділ шлунка, середня третина, велика кривина	0 / 0 %	0,0 ± 0,0
Антральний відділ шлунка, середня третина, мала кривина	1 / 4,8 %	0,14 ± 0,17
Тіло шлунка, середня третина, велика кривина	10 / 47,6 %	1,29 ± 0,23
Тіло шлунка, середня третина, мала кривина	11 / 52,4 %	1,43 ± 0,23

Примітка. n – кількість досліджень.

Активні форми НР-інфекції на СО тіла шлунка по великій кривині були виявлені зі ступенем обсіменіння (+) – в 3-х (14,3 %), зі ступенем обсіменіння (++) – в 2-х (9,5 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 7 (33,3 %) випадках; середній ступінь обсіменіння у виявлених випадках склав $2,33 \pm 0,18$ (+). Внутрішньоклітинні «депо» НР-інфекції були виявлені в 6 (28,6 %) випадках: зі ступенем обсіменіння (++) – в 1-му (4,8 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 5 (23,8 %) випадках.

Активні форми НР-інфекції на СО тіла шлунка по малій кривині були виявлені зі ступенем обсіменіння (+) – в 2-х (9,5 %), зі ступенем обсіменіння (++) – в 1-му (4,8 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 7-и (33,3 %), зі ступенем обсіменіння (++++) – в 2 (9,5 %) випадках; середній ступінь обсіменіння у виявлених випадках склав $2,75 \pm 0,27$ (+). Внутрішньоклітинні «депо» НР-інфекції були виявлені в 7 (33,3 %) випадках: зі ступенем обсіменіння (++) в 1-му (4,8 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 4-х (19 %), зі ступенем обсіменіння (++++) – в 2 (9,5 %) випадках.

Всього на СОШ було виявлено 17 (80,9 %) внутрішньоклітинних «депо» НР-інфекції.

При порівняльному аналізі отриманих даних за середнім ступенем обсіменіння СОШ активними формами НР-інфекції достовірних відмінностей по топографічним зонам виявлено не було ($p > 0,05$).

Неактивні форми НР-інфекції на СО антрального відділу шлунка по великій кривині виявлені не були.

Неактивні форми НР-інфекції на СО антрального відділу шлунка по малій кривині були виявлені в 1 (4,8 %) випадку у вигляді суміші I-II-го типу зі ступенем обсіменіння (+++).

Неактивні форми НР-інфекції на СО тіла шлунка по великій кривині були виявлені у вигляді коків I-го типу – в 4 (19 %) випадках зі ступенем обсіменіння (+++); у вигляді коків II-го типу – в 5 (23,8 %) випадках: зі ступенем обсіменіння (+) – в 2-х (9,5 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 3

(14,3 %) випадках; у вигляді суміші коків I-II-го типу зі ступенем обсіменіння (+++) – в 1 (4,8 %) випадку; середній ступінь обсіменіння у виявлених випадках склав $2,70 \pm 0,31$ (+).

Неактивні форми НР-інфекції на СО тіла шлунка по малій кривині були виявлені у вигляді коків I-го типу – в 3 (14,3 %) випадках: зі ступенем обсіменіння (+++) – в 2-х (9,5 %), зі ступенем обсіменіння (++++) – в 1 (4,8 %) випадку; у вигляді коків II-го типу – в 7 (33,3 %) випадках: зі ступенем обсіменіння (+) – в 2-х (9,5 %), зі ступенем обсіменіння (++) – в 1-му (4,8 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 4 (19 %) випадках; у вигляді суміші коків I-II-го типу – в 1 (4,8 %) випадку зі ступенем обсіменіння (++++); середній ступінь обсіменіння у виявлених випадках склав $2,73 \pm 0,29$ (+).

Таблиця 4.21.

Час настання позитивної реакції при використанні уреазного тесту у хворих на ХГБ з хронічними закрепамі, яким проводили хелік-тест (n = 21)

Топографічні зони шлунка	Час настання позитивної реакції при використанні уреазного тесту по топографічним зонам шлунка хв / (M±m)
Антральний відділ шлунка, середня третина, велика кривина	$227,96 \pm 82,02$
Антральний відділ шлунка, середня третина, мала кривина	$159,52 \pm 82,02$
Тіло шлунка, середня третина, велика кривина	$244,29 \pm 82,02$
Тіло шлунка, середня третина, мала кривина	$270,24 \pm 82,31$

Примітка. n – кількість досліджень.

При порівняльному аналізі отриманих даних за середнім ступенем обсіменіння СОШ неактивними формами НР-інфекції достовірних відмінностей по топографічним зонам виявлено не було ($p > 0,05$).

При порівняльному аналізі отриманих даних за середнім ступенем обсіменіння СОШ неактивними формами НР-інфекції по топографічним зонам достовірно ($p < 0,05$) більш вищий ступінь обсіменіння був виявлений в тілі шлунка по великій та малій кривині відносно до топографічних зон антрального відділу, тоді як достовірних відмінностей між зонами антрального відділу, як і між зонами тіла шлунка, виявлено не було ($p > 0,05$).

При порівняльному аналізі отриманих даних за середньою швидкістю настання позитивної реакції при проведенні уреазного тесту достовірних відмінностей по топографічних зонах шлунка виявлено не було ($p > 0,05$)

Дані результатів проведення хелік-тесту представлені в таблиці 4.22.

Таблиця 4.22.

Результати проведення хелік-тесту у хворих ХГБ з хронічними закрепамі (n = 21)

Позитивні результати хелік-тесту			Негативні результати хелік-тесту		
Частота виявлення	%	Середні показники приросту мм / (M±m)	Частота виявлення	%	Середні показники приросту мм / (M±m)
18	85,7	7,61 ± 0,78	3	14,3	1,50 ± 0,51

Примітка. n – кількість досліджень.

При порівняльному аналізі даних у пацієнтів з позитивними результатами хелік-тесту з даними подвійного тестування на НР-інфекцію було виявлено, що у 1 (4,8 %) пацієнта на СОШ є активні форми НР-інфекції зі ступенем обсіменіння (+++); у 3-х (14,3 %) на СОШ виявлялись активні форми НР-інфекції зі ступенем обсіменіння (+)-(+++), та активні форми у вигляді внутрішньоклітинного «депо» зі ступенем обсіменіння (++)-(+++); у

1-го (4,8 %) на СОШ виявлялись активні форми НР-інфекції зі ступенем обсіменіння (+), активні форми у вигляді внутрішньоклітинного «депо» зі ступенем обсіменіння (+++) та неактивні форми I-го типу зі ступенем обсіменіння (+++); у 5-и (23,7 %) на СОШ виявлялись активні форми НР-інфекції зі ступенем обсіменіння (+)-(+++), та неактивні форми I–II-го типу зі ступенем обсіменіння (+)-(++++); у 1-го (4,8 %) на СОШ виявились активні форми у вигляді внутрішньоклітинного «депо» зі ступенем обсіменіння (++) та неактивні форми I-го типу зі ступенем обсіменіння (+++); у 1-го (4,8 %) на СОШ виявились активні форми тільки у вигляді внутрішньоклітинного «депо» зі ступенем обсіменіння (+++)-(++++); у 5-ти (23,7 %) на СОШ виявились тільки неактивні форми II-го типу зі ступенем обсіменіння (+)-(+++); у 1-го (4,8 %) на СОШ виявлялась суміш неактивних форм I-II-го типу зі ступенем обсіменіння (++++).

При порівняльному аналізі даних у пацієнтів з негативними результатами хелік-тесту з даними подвійного тестування на НР-інфекцію було виявлено, що у 1 (4,8 %) пацієнта на СОШ були активні форми НР-інфекції зі ступенем обсіменіння (+++) та внутрішньоклітинного «депо» зі ступенем обсіменіння (+++), у 1-го (4,8 %) були виявлені активні форми тільки у вигляді внутрішньоклітинного «депо» зі ступенем обсіменіння (+++), у 1-го (4,8 %) – поодинокі активні форми, неактивні форми у вигляді суміші I-II-го типу зі ступенем обсіменіння (+++) та внутрішньоклітинне «депо» активних форм зі ступенем обсіменіння (+++).

4.2.4. Проведення тесту (визначення рівня натуральних кілерів CD16+ у крові) для визначення наявності внутрішньоклітинного «депо» НР-інфекції у хворих на хронічний гелікобактеріоз з хронічними закрепамми

Для проведення даного дослідження використовувались результати комплексного обстеження (подвійного тестування на НР-інфекцію) та визначення рівня натуральних кілерів CD16+ у крові 28 хворих на ХГБ з хронічними закрепамми.

Дані з виявлення та ступінь обсіменіння СОШ різних топографічних зон шлунка активними та неактивними формами НР-інфекції при мікроскопії пофарбованих мазків-відбитків, а також дані по уреазному тесту, представлені в таблицях 4.23, 4.24, 4.25.

Таблиця 4.23.

Частота виявлення та ступінь обсіменіння СОШ активними формами НР-інфекції по топографічним зонам у хворих на ХГБ з хронічними закрепамми, яким проводився тест визначення рівня CD16+ у крові (n = 28)

Топографічні зони шлунка	Частота виявлення, абсолютна / відносна	Ступінь обсіменіння СОШ активною формою НР-інфекції по топографічним зонам (+) / (M±m)
Антральний відділ шлунка, середня третина, велика кривина	15 / 53,6 %	1,32 ± 0,19
Антральний відділ шлунка, середня третина, мала кривина	14 / 50 %	1,25 ± 0,19
Тіло шлунка, середня третина, велика кривина	15 / 53,6 %	1,46 ± 0,19
Тіло шлунка, середня третина, мала кривина	14 / 50 %	1,46 ± 0,19

Примітка. n – кількість досліджень.

Активні форми НР-інфекції на СО антрального відділу по великій кривині були виявлені зі ступенем обсіменіння (+) – в 4-х (14,3 %), зі ступенем обсіменіння (++) – в 2-х (7,1 %), зі ступенем (+++) – в 7-и (25 %), зі ступенем обсіменіння (++++) – в 2 (7,1 %) випадках; середній ступінь обсіменіння у виявлених випадках склав $2,47 \pm 0,22$ (+). Внутрішньоклітинні «депо» НР-інфекції не були виявлені.

Активні форми НР-інфекції на СО антрального відділу по малій кривині були виявлені зі ступенем обсіменіння (+) – в 3-х (10,7 %), зі ступенем обсіменіння (++) – в 2-х (7,1 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 8-и (28,6 %), зі ступенем обсіменіння (++++) – в 1 (3,6 %) випадку; середній ступінь обсіменіння у виявлених випадках склав $2,50 \pm 0,24$ (+). Внутрішньоклітинні «депо» НР-інфекції не були виявлені.

Таблиця 4.24.

Частота виявлення та ступінь обсіменіння СОШ неактивними формами НР-інфекції по топографічним зонам у хворих на ХГБ з хронічними закрепками, яким проводилось визначення рівня CD16+ у крові (n = 28)

Топографічні зони шлунка	Частота виявлення, абсолютна / відносна	Ступінь обсіменіння СОШ НР-інфекції по топографічним зонам (+) / (M±m)
Антральний відділ шлунка, середня третина, велика кривина	0 / 0 %	$0,0 \pm 0,0$
Антральний відділ шлунка, середня третина, мала кривина	0 / 0 %	$0,0 \pm 0,0$
Тіло шлунка, середня третина, велика кривина	13 / 46,4 %	$1,14 \pm 0,19$
Тіло шлунка, середня третина, велика кривина	15 / 53,6 %	$1,46 \pm 0,19$

Примітка. n – кількість досліджень.

Активні форми НР-інфекції на СОШ по великій кривині були виявлені зі ступенем обсіменіння (+) – в 2-х (7,1 %), зі ступенем обсіменіння (++) – в 2-х (7,1 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 9-и (32,1 %), зі ступенем обсіменіння (++++) – в 2 (7,1 %) випадках; середній ступінь обсіменіння у виявлених випадках склав $2,73 \pm 0,22$ (+). Внутрішньоклітинні «депо» НР-інфекції були виявлені в 4 (13,3 %) випадках: зі ступенем обсіменіння (+) – в 1-му (3,6 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 3 (10,7 %) випадках.

Активні форми НР-інфекції на СО тіла шлунка по малій кривині були виявлені зі ступенем обсіменіння (+) – в 1-му (3,6 %), зі ступенем обсіменіння (++) – в 1-му (3,6 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 10-и (35,7 %), зі ступенем обсіменіння (++++) – в 2 (7,1 %) випадках; середній ступінь обсіменіння у виявлених випадках склав $2,93 \pm 0,24$ (+). Внутрішньоклітинні «депо» НР-інфекції були виявлені в 5 (17,9 %) випадках: зі ступенем обсіменіння (++) в 1-му (3,6 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 3-х (10,7 %), зі ступенем обсіменіння (++++) – в 1 (3,6 %) випадку.

Всього на СОШ було виявлено у 9 (32,1 %) випадках внутрішньоклітинне «депо» НР-інфекції, з яких у 2 пацієнтів були виявлені по 2 «депо» НР-інфекції.

При порівняльному аналізі отриманих даних за середнім ступенем обсіменіння СОШ активними формами НР-інфекції достовірних відмінностей по топографічним зонам виявлено не було ($p > 0,05$).

Неактивні форми НР-інфекції на СО антрального відділу шлунка по великій та малій кривині виявлені не були.

Неактивні форми НР-інфекції на СО тіла шлунка по великій кривині були виявлені у вигляді коків I-го типу – в 2 (7,1 %) випадках зі ступенем обсіменіння (+++); у вигляді коків II-го типу – в 10 (35,7 %) випадках: зі ступенем обсіменіння (+) – в 4-х (14,2 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 5-и (17,9 %), зі ступенем обсіменіння (++++) – в 1 (3,6 %) випадку; у вигляді суміші коків I-II-го типу зі ступенем обсіменіння (+++) – в 1 (3,6 %) випадку; середній ступінь обсіменіння у виявлених випадках склав $2,46 \pm 0,25$ (+).

Таблиця 4.25.

Час настання позитивної реакції при використанні уреазного тесту у хворих на ХГБ з хронічними закрепами, яким проводилось визначення рівня CD16+ у крові (n = 28)

Топографічні зони шлунка	Час настання позитивної реакції при використанні уреазного тесту по топографічним зонам шлунка хв / (M±m)
Антральний відділ шлунка, середня третина, велика кривина	43,93 ± 22,05
Антральний відділ шлунка, середня третина, мала кривина	43,57 ± 22,05
Тіло шлунка, середня третина, велика кривина	79,64 ± 67,08
Тіло шлунка, середня третина, мала кривина	27,30 ± 13,60

Примітка. n – кількість досліджень.

Неактивні форми НР-інфекції на СО тіла шлунка по малій кривині були виявлені у вигляді коків I-го типу – в 3 (10,7 %) випадках; зі ступенем обсіменіння (+++) – в 2-х (7,1 %), зі ступенем обсіменіння (++++) – в 1 (3,6 %) випадку; у вигляді коків II-го типу – в 12 (42,9 %) випадках; зі ступенем обсіменіння (+) – в 3-х (10,7 %), зі ступенем обсіменіння (++) – в 1-му (3,6 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 6-и (21,5 %), зі ступенем обсіменіння (++++) – в 2 (7,1 %) випадках; середній ступінь обсіменіння у виявлених випадках склав $2,73 \pm 0,22$ (+).

При порівняльному аналізі отриманих даних за середнім ступенем обсіменіння СОШ неактивними формами НР-інфекції по топографічним зонам достовірно ($p < 0,05$) більш високий ступінь обсіменіння був виявлений в тілі шлунка по великій та по малій кривині відносно до топографічних зон

антрального відділу, тоді як достовірних відмінностей між зонами антрального відділу, як і між зонами тіла шлунка, виявлено не було ($p > 0,05$).

При порівняльному аналізі отриманих даних за середньою швидкістю настання позитивної реакції при проведенні уреазного тесту достовірних відмінностей по топографічним зонам шлунка виявлено не було ($p > 0,05$).

Дані результатів виявлення рівня CD16+ у крові представлені в таблицях 4.26, 4.27.

Таблиця 4.26.

Рівень CD16+ у крові (% показник) у хворих на ХГБ з хронічними закрепамі (n = 28)

Рівень CD16+ у крові, відповідно до норми (12-23%) (негативний результат)			Рівень CD16+ у крові, що перевищує норму (більше 23%) (позитивний результат)		
Частота виявлення	%	Середні показники (M±m)	Частота виявлення	%	Середні показники (M±m)
4	14,3	18,25 ± 3,94	24	85,7	31,29 ± 1,39

Примітка. n – кількість досліджень.

При порівняльному аналізі отриманих даних кількість негативних результатів відразу за двома показниками склала 3 (10,7 %) випадки: тільки за відсотковим показником – 1 (3,6 %) випадок, тільки за абсолютним числом клітин/мкл – 5 (17,9 %) випадків.

При порівняльному аналізі отриманих даних кількість позитивних результатів відразу за двома показниками склала 18 (64,3 %) випадків: тільки за відсотковим показником – 5 (17,9 %) випадків, тільки за абсолютним числом клітин/мкл – 1 (3,6 %) випадок.

Таблиця 4.27.

Рівень CD16+ у крові (абсолютне число клітин/мкл) у хворих на ХГБ з хронічними закрепками (n = 28)

Рівень CD16+ у крові, відповідно до норми (70-552) (негативний результат)			Рівень CD16+ у крові, що перевищує норму (більше 552) (позитивний результат)		
Частота виявлення	%	Середні показники (M±m)	Частота виявлення	%	Середні показники (M±m)
8	28,6	477,75 ± 0,22	20	71,4	752,63 ± 13,17

Примітка. n – кількість досліджень.

При порівняльному аналізі отриманих даних з виявлення внутрішньоклітинних «депо» НР-інфекції подвійним тестуванням (порівняльні дані уреазного тесту та мазків-відбитків) відносно виявлення внутрішньоклітинних «депо» за рівнем CD16+ із 7 пацієнтів у 6-и (85,7 %) було виявлено співпадіння, як за відсотковим показником, так і за абсолютним числом клітин /мкл.

Таким чином, у хворих на ХГБ з хронічними закрепками виявляється більш розповсюдженим гелікобактер пілорі на СОШ, наявність внутрішньоклітинних «депо» НР-інфекції пов'язана зі зниженням клітинного імунітету з подальшим зменшенням рівня CD16+. Загалом отримані дані свідчать про те, що закрепи, які спостерігаються у хворих на ХГБ, є одним із проявів дисбактеріозу, виникнення якого відбувається внаслідок тяжкості перебігу захворювання, До того ж дисбактеріоз погіршує і функціональний стан печінки та жовчного міхура.

При комплексному дослідженні хворих на ХГБ з хронічними закрепками було виявлено патологію ГБС, що, в свою чергу, може бути як результатом прямого впливу антибактеріальних препаратів, які входять до схеми АГБТ, так і опосередковано, в результаті розвитку дисбіозу кишечника різного ступеня. Для дисбіозу характерним є розлад випорожнень від закрепів до проносів, що

також призводить до токсичного ураження печінки і погіршення роботи та функції ГБС.

Матеріали опубліковані у 4 розділі:

1. Авраменко АА, Короленко РН, Шухтина ИН. Влияние дискинезии желчевыводящих путей на достоверность дыхательного теста при тестировании больных хроническим неатрофическим гастритом. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2015;3.1(41-1):35-39. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, участь у систематизації матеріалу, статистична обробка результатів та їх інтерпретація).*

2. Авраменко АА, Короленко РН, Шухтина ИН. Влияние дискинезии желчевыводящих путей на выявление хеликобактерной инфекции при тестировании больных хроническим неатрофическим гастритом. Клінічна та експериментальна патологія. 2015;XIV.3(53):5-8. *(Внесок дисертанта – участь в систематизації результатів та їх інтерпретація).*

3. Авраменко АА, Короленко РН, Шухтина ИН. Влияние дискинезии желчевыводящих путей на достоверность стул-теста у больных хроническим неатрофическим гастритом. Клінічна та експериментальна патологія. 2015;XIV.2(52):3-5. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, систематизація матеріалу, узагальнення даних, написання статті).*

4. Авраменко АА, Шухтина ИН. Достоверность тестов по выявлению хеликобактерной инфекции у больных хроническим хеликобактериозом. Клінічна та експериментальна патологія. 2012;XI.4(42):4-7. *(Внесок дисертанта – аналіз літератури, підготовка узагальнень і висновків, написання статті).*

5. Авраменко АА, Шухтина ИН. Частота выявления внутриклеточного депо хеликобактерной инфекции у больных хроническим хеликобактериозом при плановом тестировании (результаты 529 исследований). Загальна патологія та патологічна фізіологія. 2012;7(3):124-127. *(Внесок дисертанта – аналіз літератури та узагальнення даних, написання статті).*

6. Авраменко АА, Шухтина ИН, Шухтин ВВ, Шарипов КО, Жетписбай ДШ, Яхин РФ. Частота выявления хронического неатрофического гастрита у больных, страдающих хроническим запором. Вестник Казахского национального медицинского университета. 2015;4:42-45. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, систематизація матеріалу, узагальнення даних, написання статті).*

7. Shukhtina IN, Avramenko AA, Gozhenko A.I, Shukhtin VV, Kotiuzhynska SG, Badiuk NS. Features of the distribution of the concentration on the mucous stomach of active and inactive form of helicobacterial infection in patients with chronic non – atrophic gastritic, suffering and not suffering from chronic constipation. Pharmacology On Line. 2021;1:136-144. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, систематизація матеріалу, узагальнення даних, написання статті).*

8. Шухтина ИН, Шухтин ВВ, Авраменко АА. Связь температурного режима и уреазной активности хеликобактер пилори при хроническом хеликобактериозе. XVI-е чтения им. В.В. Подвысоцкого: научно-практическая конференция; 2017 май 18-19; Одеса. Одеса; 2017, с. 391-393. *Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, систематизація матеріалу, узагальнення даних.*

9. Шухтина ИН, Котюжинская СГ, Авраменко АА. Частота выявления хеликобактер пилори у больных с хроническим запором. Профілактична медицина: здобутки сьогодення та погляд у майбутнє: науково-практична конференція з міжнародною участю; 2016 травн. 19-20; Дніпропетровськ. Дніпропетровськ; 2016, с. 202-203. *Внесок дисертанта – участь в систематизації результатів та їх інтерпретація.*

10. Шухтина ИН. Частота выявления хронического запора у больных с хроническим неатрофическим гастритом. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини: науково-практична конференція з міжнародною участю; 2018 квіт. 19-20; Одеса. Одеса; 2018, с. 85.

11. Shukhtina IN, Avramenko AA, Badiuk NS, Vasiuk VL. Credibility of

application of various testing methods for helicobacterial infection in patients with chronic non-atrophic gastritis, sufficient and not sufficient of chronic constipation. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2021;2(64):45-55. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.5110583> (*Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, участь у систематизації матеріалу, статистична обробка результатів та їх інтерпретація*).

12. Shukhtina IN, Avramenko AA. Features of the distribution of the concentration on the mucous stomach of active and inactive forms of helicobacterial infection in patients with chronic non-atrophic gastritis, suffering and not suffering from chronic constipation. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019;9(9):1254-1264. (*Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, систематизація матеріалу, узагальнення даних, написання статті*).

13. Шухтіна ІМ, Авраменко АА, Шухтін ВВ. Вивчення уреазної активності *H. Pylori* при різних температурах. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2023;4(74):160–162. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo10436569> (*Внесок дисертанта – самостійно проведено пошук та узагальнення даних джерел вітчизняної та зарубіжних джерел літератури, підготовку матеріалів до друку*).

14. Shukhtina IM, Shukhtin VV, Bachynska OV. Morpho-functional state of the hepatobiliary system in patients with stomach and duodenum peptic ulcer at chronic helicobacteriosis. *Світ медицини та біології*. 2023;3 (85):180–185. DOI 10 26724/2079-8334-2023-3-85-180-185. (*Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, участь у систематизації матеріалу, статистична обробка результатів та їх інтерпретація*).

РОЗДІЛ 5

СТАН ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ВИРАЗКОВУ ХВОРОБУ ШЛУНКА ТА ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ГЕЛІКОБАКТЕРІОЗІ

За даними різних літературних джерел не типовий перебіг ВХШ та ВХДПК, обумовлений ХГБ, відзначається у 8-25 % хворих, в основному у жінок, причому половина з них скаржаться на «холецистоподібний» варіант перебігу виразкової хвороби. Проте в 55 % випадків вдається виявити ознаки хронічного безкалькульозного холециститу, а поєднання ерозивно-виразкових уражень шлунка та дванадцятипалої кишки з жовчнокам'яною хворобою зустрічається в 20-25% випадків.

Встановлено, що у хворих на ВХШ, ВХДПК та ХГБ скарги на печію – 80 (72,1 %), відрижку кислим – 76 (68,5 %), біль, відчуття важкості в епігастральній ділянці – 89 (80,1 %), нудоту – 92 (82,9 %), блювання – 3 (2,7 %), метеоризм – 12 (10,8 %), розлад шлунку (закрепи, діарея) – 87 (78,4 %), зміну смакових якостей порожнини рота (сухість, відчуття гіркоти вранці, присмак металу, гіперсалівація) – 43 (38,7 %), обкладений язик (жовтий, сірий, білий наліт) – 99 (89,2 %), прояви інтоксикації – 110 (99,1 %).

При комплексному обстеженні хворих на ВХШ, ВХДПК та ХГБ була виявлена супутня патологія: хронічний панкреатит у 48-и, хронічний безкам'яний холецистит у 53-х, постхолецистектомічний синдром у 8-и, артеріальна гіпертензія у 16-и, ішемічна хвороба серця у 9-и, хронічні захворювання нирок у 12-и, онкопатологія у 2-х, захворювання легенів у 4-х хворих. Вищенаведене звертає нашу увагу на необхідність вивчення стану ГБС при ХГБ і проведення функціональних та біохімічних досліджень ГБС.

Дослідили дані гастроентерологічних хворих на ВХШ, ВХДПК та ХГБ з підтвердженим, верифікованим етіологічним фактором – НР. У всіх обстежених діагноз виразкової хвороби з ХГБ підтверджений ендоскопічно з

подальшим взяттям біопсії. Уреазний і мікробіологічний тести на НР були позитивні у всіх хворих.

Комплексне обстеження пацієнтів з ВХШ, ВХДПК та ХГБ включало проведення рН-метрії. Дані, отримані під час проведення рН-метрії, відображені в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1.

Рівень кислотності у хворих на виразкову хворобу шлунка, виразкову хворобу дванадцятипалої кишки та хронічний гелікобактеріоз (n = 45)

Рівень кислотності	Частота виявлених різних рівнів кислотності у хворих на ВХШ, ВХДПК та ХГБ	
	Кількість хворих (n = 45)	%
Гіперацидність виражена	9	20
Гіперацидність помірна	3	6
Нормаацидність	16	35
Гіпоацидність помірна	5	11
Гіпоацидність виражена	12	26
Анацидність	1	2

Примітка. n – кількість досліджень.

При аналізі рівня кислотності в групі хворих на ВХШ, ВХДПК та ХГБ, середній рівень кислотності склав $(11,13 \pm 0,77)$ уо, що відповідало мінімальній базальній нормаацидності.

Дані, отримані під час проведення езофагогастроуденоскопії, відображені у таблиці 5.2.

У 4 (10 %) пацієнтів були виявлені зміни у вигляді рубцевої деформації цибулини дванадцятипалої кишки, перенесених у минулому виразок, різного ступеня вираженості: помірна рубцева деформація – у 3-х (7 %), незначна рубцева деформація – у 1 (2 %) пацієнта. У 3 (7 %) пацієнтів у порожнині шлунка була виявлена жовч.

Таблиця 5.2.

Частота виявлення різноманітних нозологічних форм патології гастродуоденальної зони у хворих ХГБ (n = 45)

Форма патології	Частота виявлення різноманітних форм патології гастродуоденальної зони	
	Кількість хворих (n = 45)	%
Хронічний гастродуоденіт	41	91
Виразкова хвороба дванадцятипалої кишки + хронічний гастродуоденіт	3	7
Ерозивно-виразковий бульбіт + хронічний гастродуоденіт	0	0
Виразкова хвороба шлунка + хронічний гастродуоденіт	1	2
Ерозивні ураження слизової шлунка + хронічний гастродуоденіт	0	0

Примітка. n – кількість досліджень.

При проведенні гістологічних досліджень за трьома топографічними зонами були отримані дані, відображені в таблицях 5.3, 5.4, 5.5.

Таблиця 5.3.

Частота і ступінь вираженості патологічних процесів СО антрального відділу шлунка у хворих ХГБ (n = 48)

Форма патології	Частота і ступінь вираженості патологічних процесів на СО антрального відділу шлунка							
	(+)		(+ +)		(+ + +)		(-)	
	Кількість осіб	%	Кількість осіб	%	Кількість осіб	%	Кількість осіб	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Хронічний активний гастрит	1	2,1	7	14,6	9	18,7	35	72,9

Продовження табл. 5.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Хронічний неактивний гастрит	9	18,7	4	8,3	10	20,8	24	50
Атрофія	10	20,8	6	12,5	1	2,1	35	72,9
Дисплазія	6	12,5	2	4,2	0	0	42	87,5
Товстокишкова метаплазія	1	2,1	0	0	0	0	46	95,8
Тонкокишкова метаплазія	1	2,1	0	0	0	0	47	97,9

Примітка. n – кількість досліджень.

При аналізі отриманих результатів було виявлено, що у хворих на ХГБ, число виявлених випадків передракових змін СОШ (атрофія, дисплазія, товстокишкова метаплазія) в антральному відділі склало 27 (56,2 %) випадків; у середньо-верхній третині тіла шлунка по великій кривині – 15 (31,2 %) випадків; у середньо-верхній третині тіла шлунка по малій кривині – 14 (29,2 %) випадків.

Таблиця 5.4.

Частота і ступінь вираженості патологічних процесів на СО середньо-верхньої третини тіла шлунка по великій кривині у хворих на ХГБ(n = 48)

Форма патології	Частота і ступінь вираженості патологічних процесів на СОШ							
	(+)		(+ +)		(+ + +)		(-)	
	Кількість чол-к	%	Кількість чол-к	%	Кількість чол-к	%	Кількість чол-к	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Хронічний активний гастрит	0	0	5	10,4	8	16,7	38	79,2

Продовження табл. 5.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Хронічний неактивний гастрит	4	8,3	9	18,7	14	29,1	24	50
Атрофія	4	8,3	4	8,3	0	0	43	89,6
Дисплазія	5	10,4	0	0	0	0	46	95,8
Товстокишкова метаплазія	1	2,1	0	0	0	0	47	97,9
Тонкокишкова метаплазія	1	2,1	0	0	0	0	47	97,9

Примітка. n – кількість досліджень.

Таблиця 5.5.

Частота і ступінь вираженості патологічних процесів на СО середньо-верхньої третини тіла шлунка по малій кривині у хворих на ХГБ (n = 48)

Форма патології	Частота і ступінь вираженості патологічних процесів на СОШ							
	(+)		(++)		(+++)		(-)	
	Кількість осіб	%	Кількість осіб	%	Кількість осіб	%	Кількість осіб	%
Хронічний активний гастрит	0	0	6	12,5	8	16,7	38	79,2
Хронічний неактивний гастрит	5	10,4	10	20,8	15	26,5	24	50
Атрофія	5	8,1	2	4,1	1	2,1	42	85,7
Дисплазія	3	6,3	1	2,1	0	0	46	95,8
Товстокишкова метаплазія	1	2,1	1	2,1	0	0	47	97,9
Тонкокишкова метаплазія	0	0	0	0	0	0	48	100

Примітка. n – кількість досліджень.

Дані з виявлення та ступінь обсіменіння СО різних топографічних зон шлунка активними та неактивними формами НР-інфекції при мікроскопії пофарбованих мазків-відбитків, а також даних по уреазному тесту у хворих на ХГБ, представлені в таблицях 5.6, 5.7, 5.8.

Таблиця 5.6.

Частота виявлення та ступінь обсіменіння СОШ активних форм НР-інфекції по топографічним зонам у хворих на ХГБ (n = 48)

Топографічні зони шлунка	Частота виявлення, абсолютна / відносна	Ступінь обсіменіння СОШ активними формами НР по топографічним зонам (+) / (M±m)
Антральний відділ шлунка, середня третина, велика кривина	25 / 52 %	1,27 ± 0,14
Антральний відділ шлунка, середня третина, мала кривина	24 / 50 %	1,12 ± 0,12
Тіло шлунка, середня третина, велика кривина	27 / 56,2 %	1,39 ± 0,12
Тіло шлунка, середня третина, мала кривина	25 / 52 %	1,46 ± 0,14

Примітка. n – кількість досліджень.

Активні форми НР-інфекції на СОШ антрального відділу по великій кривині були виявлені зі ступенем обсіменіння (+) – в 15-и (31,2 %), зі ступенем (++) – в 18-и (37,5 %), зі ступенем (+++) – в 22-х (45,8 %), зі ступенем (+++++) – в 3 (6,2 %) випадках; середній ступінь обсіменіння у виявлених випадках склав $2,44 \pm 0,16$ (+). Внутрішньоклітинні «депо» НР-інфекції були виявлені в 3 (6,2 %) випадках: зі ступенем обсіменіння – (+++) – в 1-му (2,1 %), зі ступенем обсіменіння – (+++++) – в 2 (4,2 %) випадках.

Активні форми НР-інфекції на СОШ антрального відділу по малій кривині були виявлені зі ступенем обсіменіння (+) – в 14-и (29,1 %), зі

ступенем обсіменіння (++) – в 20-и (41,6 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 24-х (50 %), зі ступенем обсіменіння – (+++++) – в 1 (2,1 %) випадку; середній ступінь обсіменіння у виявлених випадках склав $2,43 \pm 0,15$ (+). Внутрішньоклітинні «депо» НР-інфекції були виявлені в 1 (2,1 %) випадку зі ступенем обсіменіння – (+++).

Таблиця 5.7.

Частота виявлення та ступінь обсіменіння СОШ неактивними формами НР-інфекції по топографічним зонам у хворих на ХГБ (n = 48)

Топографічні зони шлунка	Частота виявлення, абсолютна / відносна	Ступінь обсіменіння СОШ неактивними формами НР по топографічним зонам (+) / (M±m)
Антральний відділ шлунка, середня третина, велика кривина	0 / 0 %	$0 \pm 0,0$
Антральний відділ шлунка, середня третина, мала кривина	1 / 2 %	$0,07 \pm 0,08$
Тіло шлунка, середня третина, велика кривина	22 / 45 %	$1,13 \pm 0,12$
Тіло шлунка, середня третина, мала кривина	24 / 50 %	$1,31 \pm 0,11$

Примітка. n – кількість досліджень.

Активні форми НР-інфекції на СОШ по великій кривині були виявлені зі ступенем обсіменіння (+) – в 8-и (16,6 %), зі ступенем обсіменіння (++) – в 18-ти (37,5 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 16 (32 %) випадках, зі ступенем обсіменіння (+++++) – в 12 (25 %) випадках; середній ступінь обсіменіння у виявлених випадках склав $2,50 \pm 0,14$ (+). Внутрішньоклітинні «депо» НР-інфекції були виявлені в 10 (20 %) випадках: зі ступенем обсіменіння (++) – в 2-х (4 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 8 (16 %) випадках.

Активні форми НР-інфекції на СОШ по малій кривині були виявлені зі ступенем обсіменіння (+) – в 14-и (29,2 %), зі ступенем обсіменіння (++) – в 20-и (41,6 %) зі ступенем обсіменіння (+++) – в 24 (50 %) випадках, зі ступенем обсіменіння (++++) – в 4 (8,4 %) випадках; середній ступінь обсіменіння у виявлених випадках склав $2,85 \pm 0,15$ (+). Внутрішньоклітинні «депо» НР-інфекції були виявлені в 14 (29,2 %) випадках: зі ступенем обсіменіння (++) – в 2-х (4,2 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 9-и (18,75 %), зі ступенем обсіменіння (++++) – в 3 (6,3 %) випадках.

Всього на СОШ було виявлено 28 (58 %) випадків внутрішньоклітинного «депо» НР-інфекції.

При порівняльному аналізі отриманих даних за середнім ступенем обсіменіння СОШ активними формами НР-інфекції по топографічним зонам достовірно більш високий ступінь обсіменіння був виявлений на СО тіла шлунка по малій кривині щодо інших зон ($p < 0,05$).

Неактивні форми НР-інфекції на СО антрального відділу шлунка по великій кривині виявлені не були.

Неактивні форми НР-інфекції на СО антрального відділу шлунка по малій кривині були виявлені зі ступенем обсіменіння - (+++) у вигляді суміші коків I-II-го типу.

Неактивні форми НР-інфекції на СО тіла шлунка по великій кривині були виявлені у вигляді коків I-го типу - в 8 (16,6 %) випадках зі ступенем обсіменіння (+++); у вигляді коків II-го типу – в 12 (25 %) випадках зі ступенем обсіменіння (+) – в 7-и (14,7 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 7-и (14,7 %), зі ступенем обсіменіння (++++) – в 1 (2 %) випадку; у вигляді суміші коків I-II-го типу – в 2 (4 %) випадках зі ступенем обсіменіння (+++) и (++++); середній ступінь обсіменіння у виявлених випадках склав $2,53 \pm 0,17$ (+).

Неактивні форми НР-інфекції на СО тіла шлунка по малій кривині були виявлені у вигляді коків I-го типу – в 8 (16 %) випадках зі ступенем обсіменіння (+++) – в 5-и (10 %), зі ступенем обсіменіння (++++) – в 2 (4 %) випадках; у вигляді коків II-го типу – в 15 (31 %) випадках зі ступенем

обсіменіння (+) – в 6-и (12 %), зі ступенем обсіменіння (++) – в 2-х (4 %), зі ступенем обсіменіння (+++) – в 7-и (14 %), зі ступенем обсіменіння (++++) – в 2 (4 %) випадках; у вигляді суміші коків I–II-го типу – в 1 (2 %) випадку зі ступенем обсіменіння (++++); середній ступінь обсіменіння у виявлених випадках склав $2,69 \pm 0,17$ (+).

При порівняльному аналізі отриманих даних за середнім ступенем обсіменіння СОШ неактивними формами НР-інфекції по топографічним зонам достовірно ($p < 0,05$) більш високий ступінь обсіменіння був виявлений в тілі шлунка по малій кривині відносно до топографічних зон антрального відділу, тоді як достовірних відмінностей між зонами антрального відділу, як і між зонами тіла шлунка, виявлено не було ($p > 0,05$).

Таблиця 5.8.

Час настання позитивної реакції при використанні уреазного тесту у хворих на ХГБ (n = 48)

Топографічні зони шлунка	Час настання позитивної реакції при використанні уреазного тесту по топографічним зонам шлунка хв / (M±m)
Антральний відділ шлунка, середня третина, велика кривина	118,0 ± 44,73
Антральний відділ шлунка, середня третина, мала кривина	92,11 ± 43,98
Тіло шлунка, середня третина, велика кривина	159,89 ± 43,95
Тіло шлунка, середня третина, мала кривина	147,00 ± 47,98

Примітка. n – кількість досліджень.

При порівняльному аналізі отриманих даних за середньою швидкістю початку позитивної реакції при проведенні уреазного тесту достовірних відмінностей по топографічним зонам шлунка виявлено не було ($p > 0,05$).

При обстеженні 25 хворих (11 чоловіків та 14 жінок) на ХГБ, ВХШ та ВХДПК та контрольної групи (20 осіб) було виконано біохімічне дослідження крові на первинному етапі обстеження до проведення лікування. Пацієнти, яких направляли на біохімічне дослідження крові, протягом останніх 6 місяців не приймали АГБТ (табл. 5.9).

Таблиця 5.9.

Дані біохімічного дослідження у хворих на хронічний гелікобактеріоз, виразкову хворобу шлунка та виразкову хворобу дванадцятипалої кишки до призначення АГБТ

Показники біохімічного дослідження	Контроль (n=20)	До назначення АГБТ (n=25)
Загальний білок, г/л	75,12±1,91	76,63±6,21
Холестерин, ммоль/л	4,98±0,95	5,08±1,92
Білірубін загальний, мкмоль/л	13,55±2,15	17,01±3,84 *
Білірубін прямий, мкмоль/л	3,54±0,98	3,08±1,78
Білірубін непрямий, мкмоль/л	10,74±2,26	11,81 ±3,19
АЛТ, од/л	21,72±1,28	17,21±2,82 *
АСТ, од/л	19,91±3,09	23,74±2,21 *
Лужна фосфатаза, од/л	168,61±11,19	189,23±12,79
Тимолова проба, од	1,56±0,97	1,68±0,84
Сечовина, ммоль/л	5,22±0,63	5,31±0,96
Глюкоза, ммоль/л	5,14±0,86	5,29±1,91

Примітки:

1. n - кількість досліджень;
2. * - статистично достовірні зміни відносно контрольної групи, $p < 0.05$.

Представлені в табл. 5.9 дані біохімічного дослідження ГБС у хворих на ХГБ, ВХШ та ВХДПК свідчать, що є ознаки порушення функціонально-біохімічного стану печінки.

При обстеженні 127 хворих (74 чоловіки та 53 жінки) на ХГБ, ВХШ та ВХДПК була додатково проведена трансабдомінальна ультрасонографія. УзД

проводили за загальноприйнятою методикою в положенні хворого на спині, на лівому боці та після зміни положення. Вивчали стан печінки, підшлункової залози, селезінки, судин черевної порожнини. Аналізували стан печінки, загальної жовчної протоки та протоки міхура, стінки жовчного міхура, його форму і розмір (об'єм), рухову активність, характер вмісту (наявність осаду, поліпів та конкрементів).

Таблиця 5.10.

Характеристика стану ГБС та підшлункової залози у хворих на хронічний гелікобактеріоз, виразкову хворобу шлунка та виразкову хворобу дванадцятипалої кишки за даними УЗД до призначення АХБТ

УЗД ознаки	ВХШ (n=21)		ВХДПК (n=38)		ХГБ (n=68)		Разом	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Дифузні зміни паренхіми печінки	8	38,1	16	42,1	20	29,4	44	34,6
Ущільнення, потовщення стінки жовчного міхура	9	42,8	19	50,0	30	44,1	58	45,7
Дифузні зміни паренхіми підшлункової залози	9	42,8	21	55,3	33	48,5	63	49,6
Жирова інфільтрація печінки	11	52,4	7	18,4	31	45,6	49	38,6
Жовчнокам'яна хвороба	4	19,1	4	10,5	3	4,4	11	8,7

Примітка. n - кількість досліджень.

У результаті проведених досліджень були виявлені незначні ознаки ураження ГБС. Так, в таблиці 5.10 представлені зміни ГБС, які були виявлені під час проведення УЗД у хворих на ХГБ, ВХШ та ВХДПК на етапі до призначення АГБТ.

Як показують наведені дані, при ВХ та ХГБ у більшості хворих зустрічалися супутні зміни жовчного міхура, підшлункової залози і печінки,

рис. 5.1 – 5.6. УЗД виконано за загальнопринятою методикою до призначення антигелікобактерної терапії. Ми отримали такі дані ультразвукової картини: потовщення стінки жовчного міхура у 58 хворих, що відповідає 45,67 %, зміни структури підшлункової залози у 59 хворих – 46,46 %, дифузні зміни паренхіми печінки у 58 хворих – 45,67 % і відповідно ознаки наявності каменів у жовчному міхурі у 11 хворих (8,66 %). Ущільнення, потовщення стінки жовчного міхура і його деформація виявлялися частіше у хворих на ВХ з дуоденальною локалізацією виразок, ніж у хворих з шлунковими виразками та у хворих на ХГБ (відповідно 50,0 %, 42,8 % та у 44,1 % хворих).

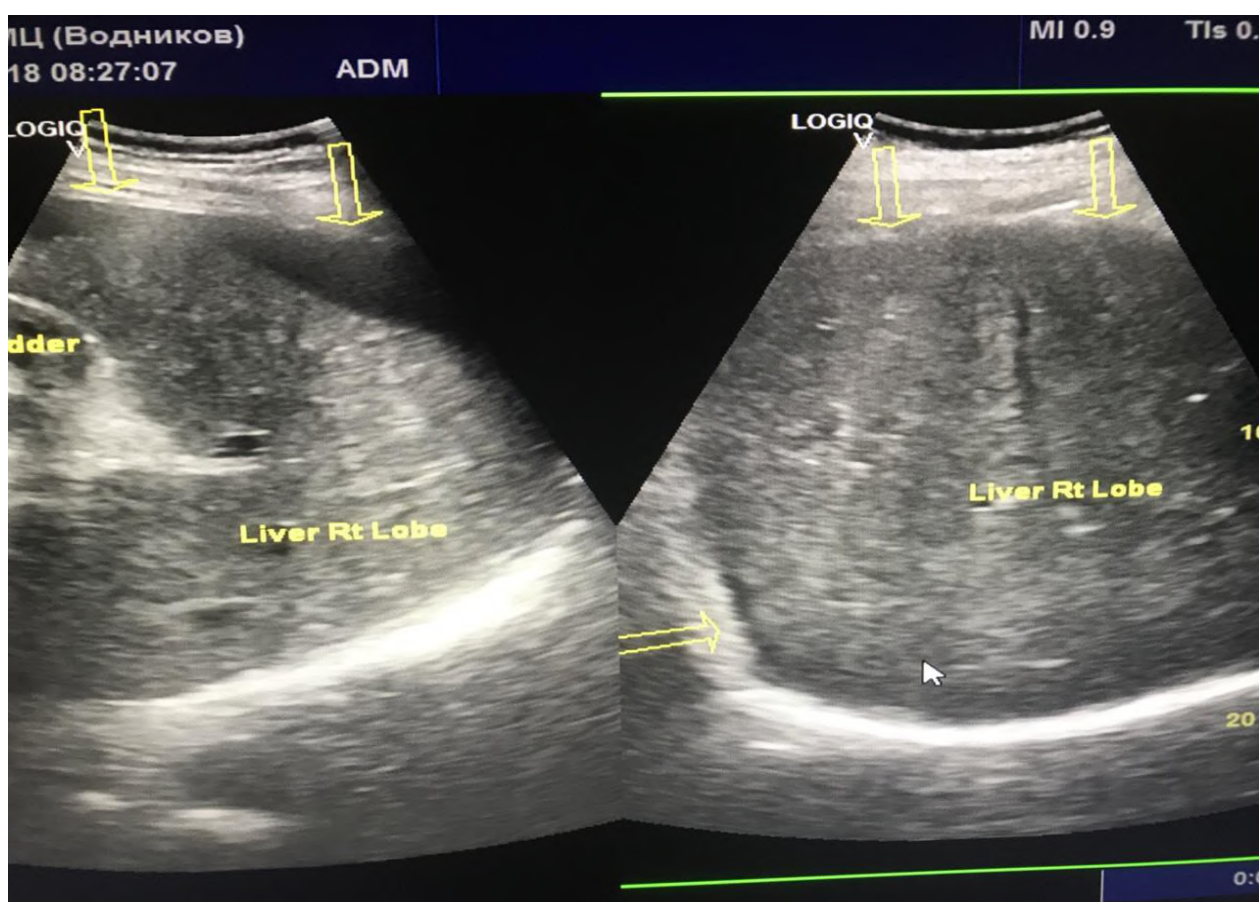


Рис. 5.1. Пацієнт К. 51рік, діагноз: виразкова хвороба шлунка, гелікобактер пілорі асоційована (++) , загострення, виразка (0.9 см) в середній третині шлунка по малій кривині, дифузні зміни печінки

Виявлені ультразвукові зміни характеристики печінки у хворих на хронічний неатрофічний гастрит підтверджують наявність змін печінки при патологіях шлунка. Звертає увагу наявність дифузних змін печінкової тканини у вигляді жирової інфільтрації.

Дифузні зміни паренхіми підшлункової залози також частіше зустрічалися при дуоденальних виразках, ніж при шлункових, та у хворих на ХГБ, однак, при цьому достовірних відмінностей виявлено не було (відповідно у 55,3 % та у 42,8 % пацієнтів). Дифузні зміни паренхіми печінки відзначалися у хворих на ВХДПК частіше, ніж при ВХШ та у хворих на ХГБ (відповідно у 42,1 %, 38,1 % та у 29,4 % пацієнтів). Жовчнокам'яна хвороба діагностувалася з однаковою частотою у хворих з дуоденальними та шлунковими виразками.



Рис. 5.2. Пацієнт С. 65 років, діагноз: хронічний ерозивний гастрит, асоційований з інфекцією *Helikobacter pylori* (++) , загострення, дифузно - паренхіматозні зміни печінки



Рис. 5.3. Пацієнт В. 54 роки, діагноз: ВХДПК, НР (+++), виразка цибулини дванадцятипалої кишки, загострення, жирова інфільтрація паренхіми печінки

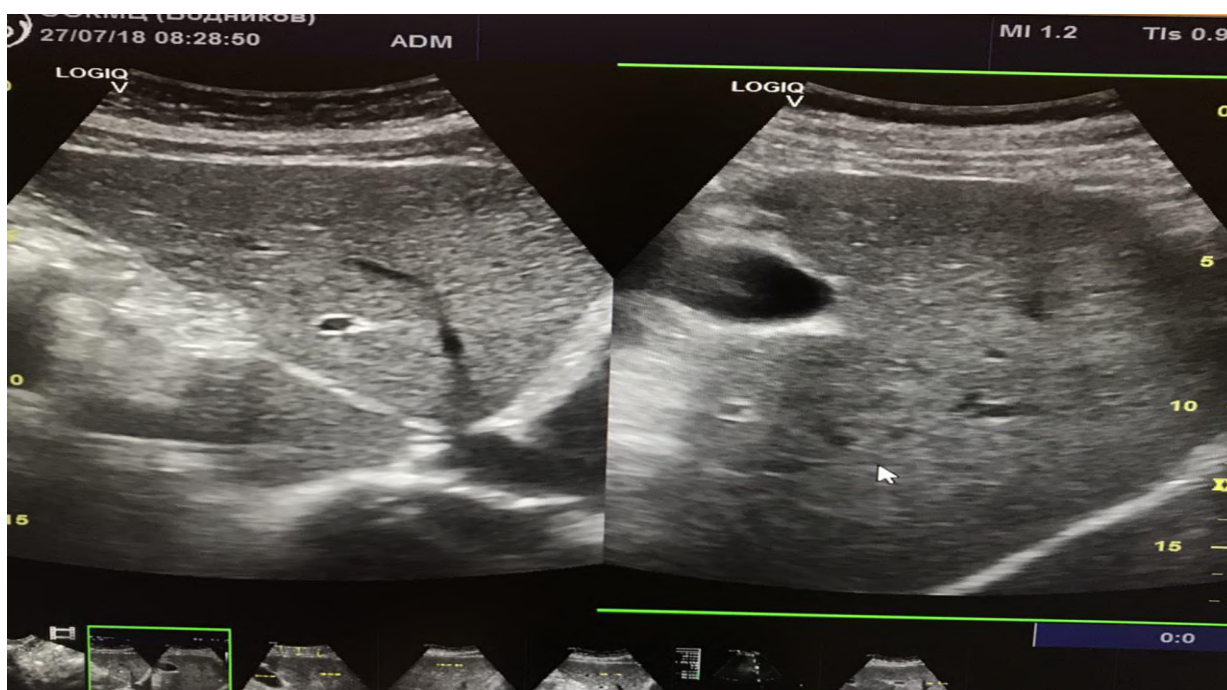


Рис. 5.4. Хвора П. 49 років, діагноз: хронічний неатрофічний гастрит, НР (++), загострення, дифузні зміни паренхіми печінки

Виявлені зміни в ультразвуковій структурі паренхіми печінки проявляються в вигляді жирової інфільтрації та дифузних змін, що підтверджує наявність патології гепатобіліарної системи у хворих на хронічний гелікобактеріоз.

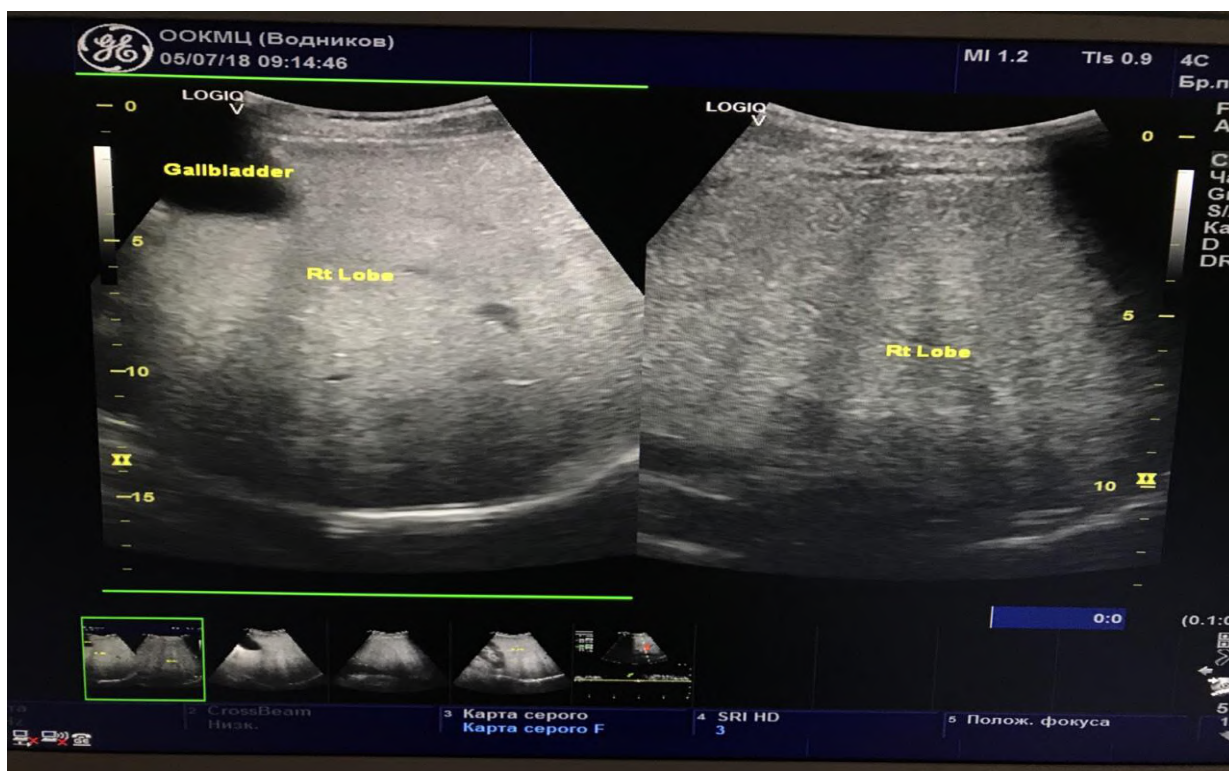


Рис. 5.5. Хворий В. 53 роки, діагноз: хронічний ерозивний гастрит, асоційований з інфекцією гелікобактер пілорі (+++), загострення, дифузні зміни паренхіми печінки.

Виявлені зміни підтверджують наявність змін ультразвукових характеристик печінки у хворих на патологію шлунка з гелікобактеріозом. Звертає увагу наявність дифузних змін печінкової тканини у вигляді жирової інфільтрації.

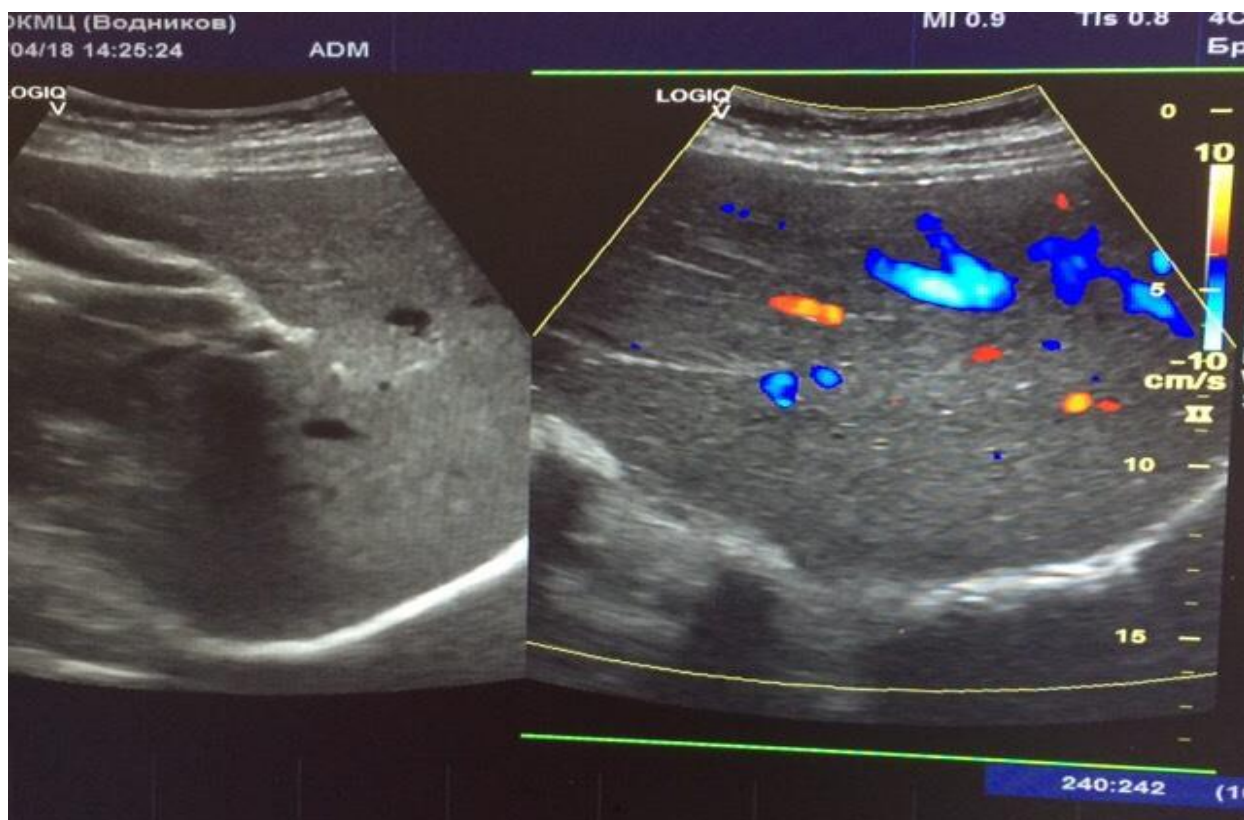


Рис. 5.6. Пацієнт Р. 49 років, діагноз: виразкова хвороба шлунка, асоційована з інфекцією гелікобактер пілорі (++) , загострення, виразка (1.09 см) середньої третини шлунка по великій кривині, дифузні зміни паренхіми печінки.

Виявлені зміни стану паренхіми печінки також підтверджують наявність змін ультразвукових характеристик печінки у хворих на ХГБ. Звертає увагу наявність дифузних змін печінкової тканини у вигляді жирової інфільтрації.

Таким чином, судячи зі змін біохімічних показників, що характеризують печінку та поєднуються зі структурними особливостями органу, які виявлені під час проведення УЗД, можемо стверджувати про наявність патологічних змін у печінці.

Враховуючи, що лікарські препарати, які використовують при лікуванні хворих на ХГБ, спричиняють патологічний вплив на печінку.

Далі вивчали вплив комплексного АГБТ на стан ГБС. Усі хворі на ХГБ, ВХШ та ВХДПК приймали АГБТ згідно з Маастрихським консенсусом V 2015

року. Пацієнти приймали препарати АГБТ першої лінії: інгібітор протонної помпи (або блокатор H₂-гістамінових рецепторів) у стандартній дозі 2 рази на день + кларитроміцин 500 мг 2 рази на день + амоксицилін 1000 мг 2 рази на день або метронідазол 500 мг 2 рази на день. Потрійна терапія призначалася на 14 днів. Частині пацієнтів, які раніше приймали АГБТ першої лінії, була призначена АГБТ другої лінії, до якої входять такі препарати: інгібітор протонної помпи у стандартній дозі (омепрозол, гасек, оmez, контролок, пантопрозол) 2 рази на день + вісмуту субсаліцилат / субцитрат (де-нол) 120 мг 4 рази на день + метронідазол 500 мг 3 рази на день + тетрациклін 500 мг 4 рази на день, квадротерапія призначалася на 14 днів.

На етапі проведення АГБТ хворим на ХГБ, ВХШ та ВХДПК досліджували біохімічні показники ГБС. Представлені результати в табл. 5.11 показують підвищення ряду біохімічних показників в 1,5 - 2 рази, що свідчить про порушення функціонального стану ГБС переважно за механізмом цитолізу – активність трансамінази зростала, особливо аланінтрансамінази в 5 разів.

Результати дослідження також свідчили про явища холестазу, на що вказує збільшення кількості прямого білірубіну в три рази з одночасним підвищенням активності ЛФ. Холестаз та явища цитолізу знижують функціональні можливості печінки, судячи з підвищення непрямого білірубіну та тенденції до позитивної тимолової проби.

Одночасно виявленні біохімічні відмінності свідчать про гепатотоксичну дію лікарських препаратів, що входять до схеми АГБТ. Так, про явище цитолізу насамперед свідчать дані збільшення рівня трансаміназ, причому з переважним підвищенням АЛТ, тобто печінкового ферменту, який підвищився в 9 разів. Цитоліз є причиною зниження функціональної активності гепатоцитів, судячи зі збільшення непрямого білірубіну і показника тимолової проби. Пошкодження гепатоцитів призводить, напевне, до порушення пасажу жовчі внаслідок зростання тиску в жовчних протоках, критеріями якого є підвищення прямого білірубіну та активності ЛФ.

Таблиця 5.11.

Дані біохімічного дослідження ГБС у хворих на хронічний гелікобактеріоз, виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки при проведенні АГБТ на 7-й день

Дані біохімічного дослідження	Контроль (n=20)	Під час проведення АГБТ, 7 день (n=25)
Загальний білок, г/л	75,12±1,91	78,21±3,46
Холестерин, ммоль/л	4,98±0,95	5,51 ±1,09
Білірубін загальний, мкмоль/л	13,55±2,15	30,41±3,42*
Білірубін прямий, мкмоль/л	3,54±0,98	9,01±1,03 *
Білірубін непрямий, мкмоль/л	10,74±2,26	23,24±1,17 *
АЛТ, од/л	21,72±1,28	97,00 ±4,93*
АСТ, од/л	19,91±3,09	63,84±3,16*
Лужна фосфатаза, од/л	168,61±11,19	289,2±17,69*
Тимолова проба, од	1,56±0,97	3,18±1,92
Сечовина, ммоль/л	5,22±0,63	5,32±1,02
Глюкоза, ммоль/л	5,14±0,86	5,24±0,74

Примітки:

1. n - кількість досліджень;
2. * - статистично достовірні зміни відносно контрольної групи, $p < 0,05$.

Ці показники поєднуються зі змінами з боку клінічних проявів порушень ГБС, що клінічно проявляється у вигляді відчуття розпирання, важкості в правому підребір'ї, посилюється шлунково-кишкова диспепсія, яка клінічно полягає в появі таких симптомів, як нудота, блювання, неприємний присмак гіркоти або металу в роті, метеоризм, здуття, розлад шлунка, відчуття дискомфорту у ділянці шлунка та кишечника, що може бути наслідком дисбіозу кишечника.

Відомо, що порушення балансу мікрофлори кишечника найчастіше розвивається при призначенні макролідів (кларитроміцин, азитроміцин) та тетрацикліну, що найбільш згубно впливають на кишкову флору, в тому числі

і кишкову паличку. Це може призводити до порушення бактеріальної рівноваги і розвитку ознак дисбактеріозу.

Дійсно, отримані нами результати (табл.5.12) показали, що при проведенні і особливо після проведення АГБТ пацієнти скаржилися на метеоризм, здуття живота – 21 хворий (40 %), біль по ходу петель кишечника – 25 пацієнтів (47,2 %). Скарги на бурчання в животі після їди були у 21 хворого (40 %), закрепи були у 18 – и (34 %), діарея – у 7 (13,2 %) пацієнтів, що свідчить про порушення рівноваги кишечного мікробіоценозу.

Таблиця 5.12.

Скарги хворих на хронічний гелікобактеріоз, виразкову хворобу шлунка та виразкову хворобу дванадцятипалої кишки на 7-й день проведення АГБТ

Скарги	Пацієнти (n = 53 осіб) (100%)
Важкість, розпирання в правому підребер'ї	19 (35,9 %)
Нудота	42 (79,2 %)
Метеоризм	21 (40 %)
Біль, дискомфорт по ходу кишечника	25 (47,2 %)
Бурчання в животі після їди	21 (40 %)
Закрепи	18 (34 %)
Діарея	7 (13,2 %)
Блювання	4 (7,5%)

Примітка. n - кількість досліджень.

За даними копрологічного дослідження (табл. 5.13) неоформлений кал був у 8 пацієнтів, ознаки запалення (лейкоцити, слиз) - також були у 17 хворих. Йодофільна флора, що побічно вказує на ознаки розвитку дисбактеріозу, виявлена у 22 хворих. Внутрішньоклітинний крохмаль – у 24-х, клітковина, що перетравилась – у 29-и, нейтральний жир – у 26-и. Усі перераховані показники вказують на стійкі порушення травлення і розвиток дисбіозу.

Таблиця 5.13.

Дані копрологічного дослідження хворих на хронічний гелікобактеріоз, виразкову хворобу шлунка та виразкову хворобу двадцятипалої кишки при проведенні АГБТ на 7-й день

Показники копрологічного дослідження	Пацієнти (n=46 осіб) (100%)
Неоформлений кал	8 (17,4 %)
Ознаки запалення (лейкоцити, слиз)	10 (21,7 %)
Йодофільна флора	22 (47,8 %)
Внутрішньоклітинний крохмаль	24 (52,2 %)
Клітковина, що перетравилась	29 (63,1 %)
Нейтральний жир	26 (56,5 %)

Примітка. n - кількість досліджень.

Виявлені нами ознаки розвитку патологічних процесів ГБС та ШКТ в подальшому продовжували наростати. Так, вже через 15 днів від початку проведення АГБТ (табл. 5.14) ознаки цитолізу продовжують зберігатися та збільшуватися за рахунок підвищення показників трансаміназ, АЛТ та АСТ, кількість яких залишається значно підвищеною.

Таблиця 5.14.

Дані біохімічного дослідження ГБС у хворих на хронічний гелікобактеріоз, виразкову хворобу шлунка та виразкову хворобу дванадцятипалої кишки на 15-й день від початку проведення АГБТ

Дані біохімічного дослідження	Контроль (n=20)	Після проведення, 15 днів АГБТ, (n=25)
1	2	3
Загальний білок, г/л	75,12±1,91	78,47±5,18
Холестерин, ммоль/л	4,98±0,95	5,49±1,33
Білірубін загальний, мкмоль/л	13,55±2,15	34,11±2,66*
Білірубін прямий, мкмоль/л	3,54±0,98	9,47±0,59 *
Білірубін непрямий, мкмоль/л	10,74±2,26	25,09±2,03*
АЛТ, од/л	21,72±1,28	139,21±5,46*

Продовження табл. 5.14

1	2	3
АСТ, од/л	19,91±3,09	71,37±4,81*
Лужна фосфатаза, од/л	168,61±11,19	318,21±15,02*
Тимолова проба, од	1,56±0,97	3,12±0,70
Сечовина, ммоль/л	5,22±0,63	5,40±1,04
Глюкоза, ммоль/л	5,14±0,86	5,21±0,62

Примітки:

1. n - кількість досліджень;
2. *статистично достовірні зміни відносно контрольної групи, $p < 0,05$.

Явище холестазу характеризується підвищенням білірубину як за рахунок прямого, так і за рахунок непрямого, особливо зростання прямого білірубину вказує на порушення відтоку жовчі. Підвищення непрямого білірубину вказує на зниження функції гепатоцитів у результаті цитолізу, додатковим підтвердженням розвитку холестазу свідчить зростання рівня ферменту гамма-глутамілтрансферази.

Отже, виявлені зміни функціонально-біохімічного стану печінки швидше за все пов'язані з гепатотропним впливом препаратів, які використовуються при проведенні АГБТ, що може поєднуватися з етіотропним впливом гелікобактер пілорі. Підтвердженням цього можуть слугувати наведені в таблиці 5.15 дані, які свідчать про те, що після проведеної ефективною АГБТ, судячи з клінічних даних та повної ерадикації, гелікобактер пілорі не виявлявся у хворих жодним із методів. Водночас отримали дані, які свідчать про те, що явища цитолізу і холестазу зберігаються практично так само.

На рисунках 5.7. – 5.11. представлені дифузні зміни паренхіми печінки, жирова інфільтрація печінки та потовщення стінки жовчного міхура у хворих на хронічний неатрофічний гастрит, виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки після проведеного антигелікобактерного лікування на 21-й день. УЗД виконано за загальноприйнятою методикою.

Таблиця 5.15.

Частота виявлених порушень ГБС та підшлункової залози у хворих на хронічний гелікобактеріоз, виразкову хворобу шлунка та виразкову хворобу дванадцятипалої кишки за даними УЗД через 21 день від початку проведення АГБТ.

УЗД ознаки	ВХШ (n=26)				ВХДПК (n=17)				ХНГ (n=68)			
	Ч (n=14)		Ж (n=12)		Ч (n=11)		Ж (n=6)		Ч (n=38)		Ж (n=20)	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Дифузні зміни паренхіми печінки	8	57.1	7	41.7	8	72.7	5	83.3	21	55.3	9	45
Потовщення, ущільнення стінки жовчного міхура	9	64.3	8	66.7	8	72.7	4	66.7	17	44.7	7	35
Дифузні зміни паренхіми підшлункової залози	7	50.0	6	50.0	7	63.3	4	66.7	20	52.6	9	45
Жирова інфільтрація печінки	8	57.1	7	41.7	6	54.5	4	66.7	24	63.2	7	35
Жовчнокам'яна хвороба	1	7.1	2	14.3	1	9.1	1	16.6	1	2.7	1	5

Примітка. n - кількість досліджень.

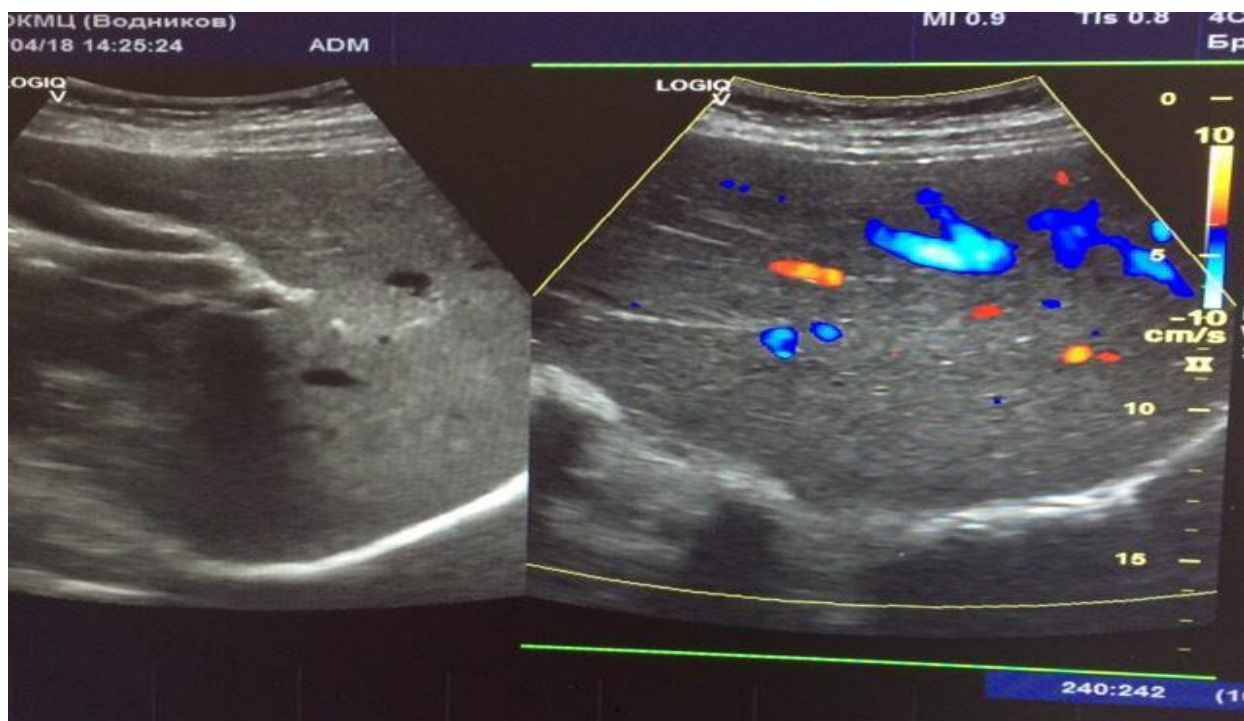


Рис. 5.7. Хвора 48 років, діагноз: хронічний неатрофічний гастрит, НР (++) , ремісія, дифузно-дистрофічні зміни паренхіми печінки

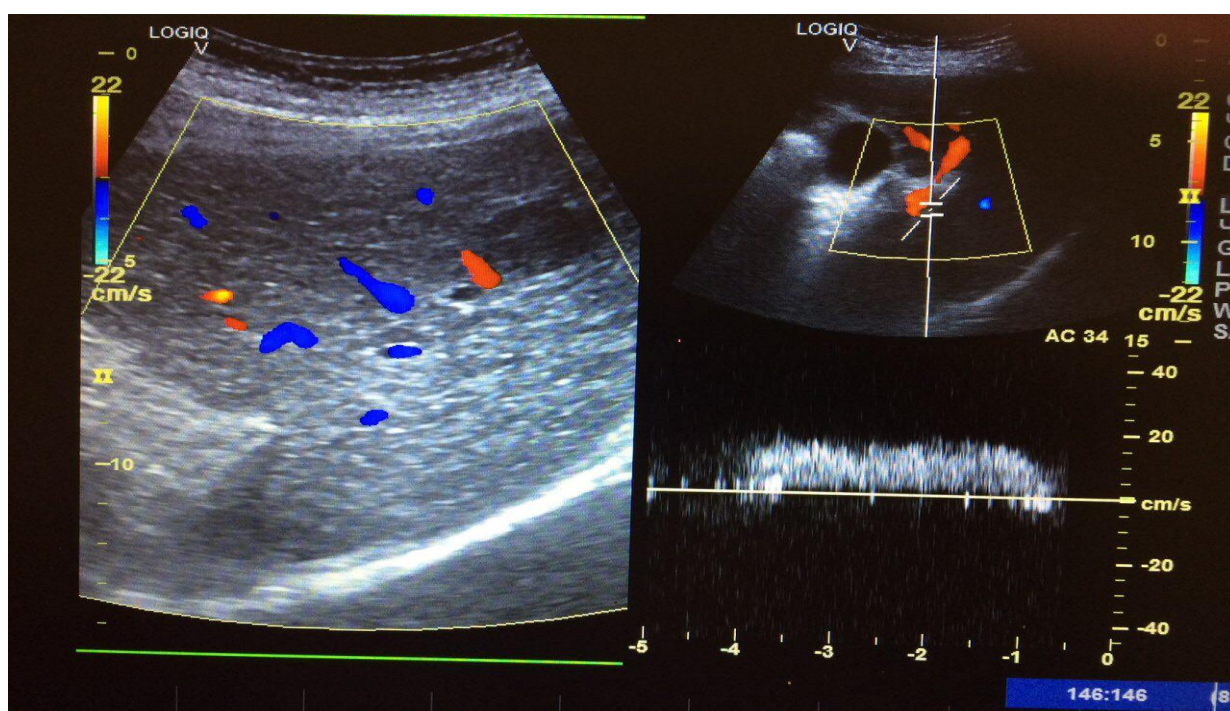


Рис. 5.8. Пацієнт А. 53 років, діагноз: виразкова хвороба шлунка, асоційована з інфекцією НР (++) , ремісія, дифузно-дистрофічні зміни паренхіми печінки

Виявлені у цьому випадку зміни підтверджують наявність зміни стану печінкової тканини при ультразвуковому дослідженні печінки у вигляді жирової інфільтрації у хворих на хронічний гелікобактеріоз.

Результати цього дослідження підтверджують виявлені зміни стану паренхіми печінки, підтверджують наявність змін ультразвукових характеристик печінки у хворих на патологію шлунка з наявністю хронічного гелікобактер пілорі. Звертає увагу наявність дифузних змін печінкової тканини у вигляді жирової інфільтрації.



Рис. 5.9. Пацієнт К. 59 років, діагноз: виразкова хвороба дванадцятипалої кишки, асоційованої гелікобактер пілорі (+++), рубцева деформація цибулини дванадцятипалої кишки, стадія нестійкої ремісії, жирова інфільтрація паренхіми печінки.

Виявлені зміни підтверджують наявність змін ультразвукових характеристик печінки у хворих на патологію шлунка з хронічним гелікобактеріозом. Звертає увагу наявність дифузних змін печінкової тканини у вигляді незначної жирової інфільтрації.

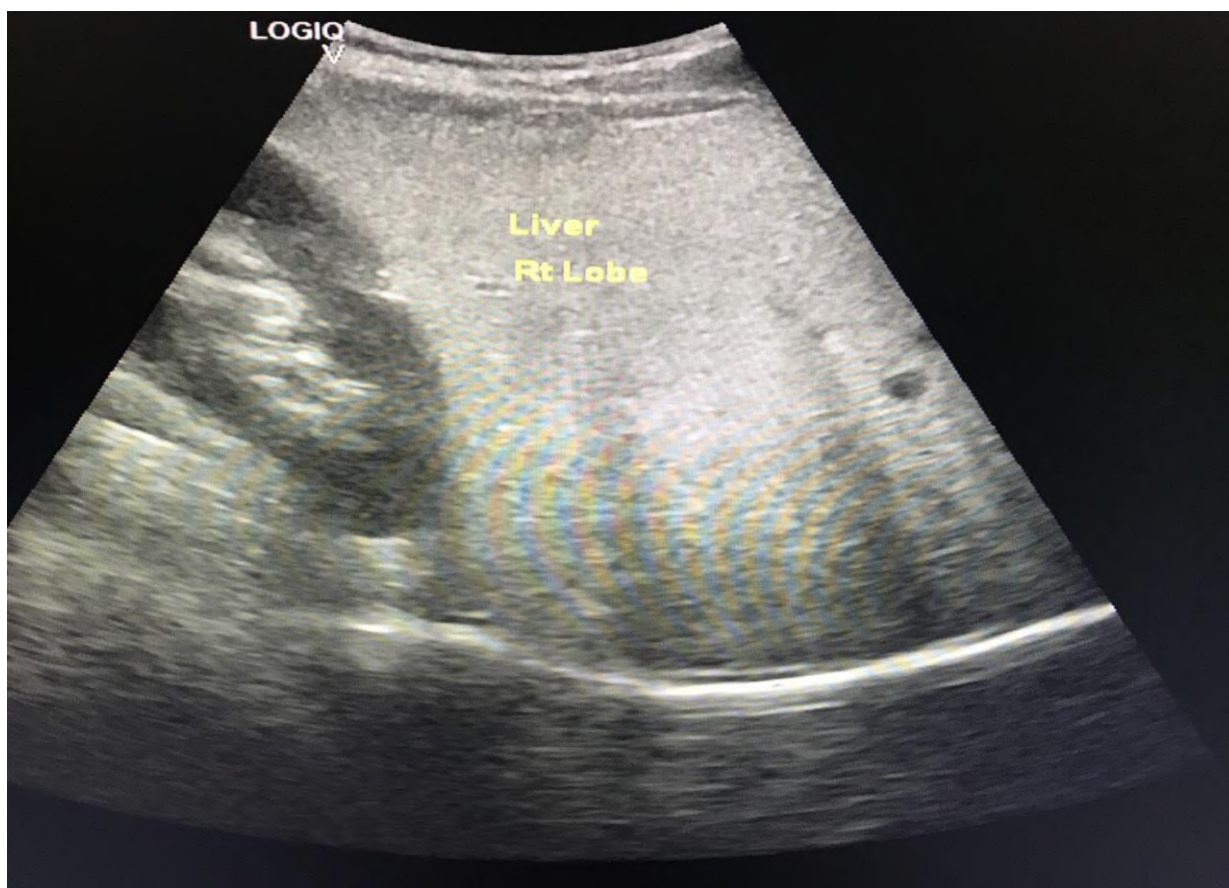


Рис. 5.10. Пацієнтка П. 58 років, діагноз: хронічний поверхневий дуоденіт, асоційований з інфекцією гелікобактер пілорі (++) , ремісія, дистрофічні зміни паренхіми печінки.

Зміни, що були виявлені під час проведення ультразвукового дослідження стану печінки у хворого на хронічний гелікобактеріоз, проявляються у вигляді дистрофічних змін з переважанням жирової інфільтрації печінки.

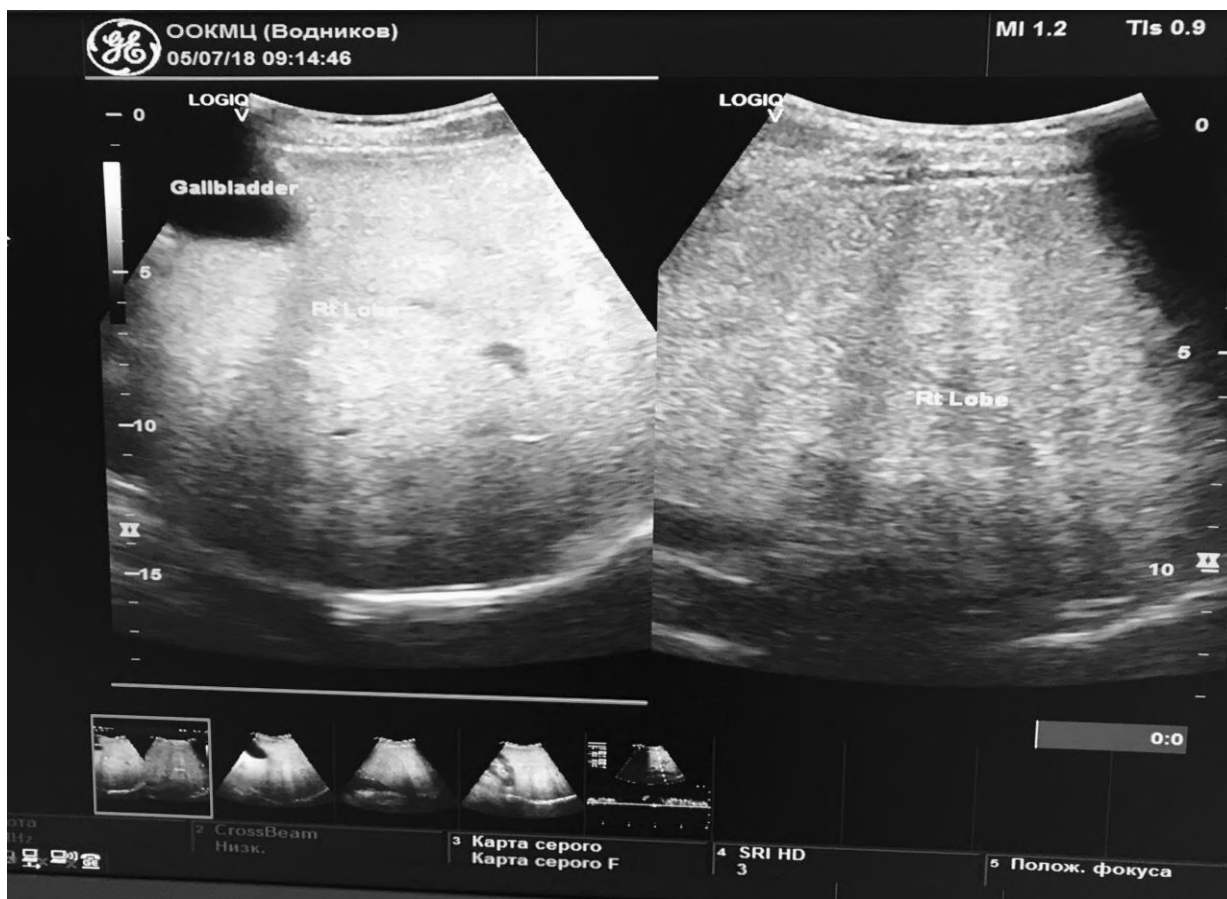


Рис. 5.11. Хворий Ф. 61 рік, діагноз: хронічний поверхневий не атрофічний гастрит, асоційований з інфекцією гелікобактер пілорі (++) , ремісія, дифузні зміни паренхіми печінки

Зміни, що були виявлені під час проведення ультразвукового дослідження стану печінки у хворого на хронічний гелікобактеріоз, проявляються у вигляді дистрофічних змін з переважанням жирової інфільтрації печінки.

Додатковим підтвердженням наявності явища холестазу були дослідження гамма-глутамілтрансферази. Дані, наведені в табл. 5.16, свідчать що фермент гамма-глутамілтрансферази підвищується в 10 разів при проведенні АГБТ на 7-му добу та зростає в 20 разів на 15-ту добу від початку проведення ерадикаційної терапії у хворих на ХГБ, ВХШ та ВХДПК.

Таблиця 5.16.

Дані біохімічного дослідження гамма-глутамілтрансферази у хворих на хронічний гелікобактеріоз, виразкову хворобу шлунка та виразкову хворобу дванадцятипалої кишки до призначення, під час проведення, та на 7-й та 15-й день від початку проведення АГБТ

Дані біохімічного дослідження ГГТ, од/л	Контроль, м (n=10)	Пацієнти, м (n=11)	Контроль, ж (n=10)	Пацієнти, ж (n=14)
До призначення АГБТ	32,57 ± 1.91	45,32 ± 2,63*	27,17 ± 2,74	30,83 ± 3.45*
Під час проведення АГБТ, 7 день	33,31 ± 2.79	391,47 ± 9,87*	28,64 ± 2,61	291,26 ± 7,96*
Після проведення, 15 день АГБТ,	32,93 ± 3,41	612,86 ± 8,23*	28,93 ± 2,91	432,71 ± 6,54*

Примітка. n - кількість досліджень.

Таким чином, АГБТ супроводжується у хворих на ХГБ ще більш вираженим розвитком ознак ураження ГБС. Останнє може бути або наслідком прямого гепатотропного впливу антигелікобактерних препаратів, або в результаті розвитку порушення мікрофлори кишечника, яке було виявлено у наших хворих як клінічно, так і за даними лабораторного аналізу. Про те, що патологія ГБС може бути наслідком порушення мікробіоцинозу кишечника раніше показано в наших лабораторних дослідженнях та експериментах.

Отримані нами результати дослідження свідчать про високу частоту патологічних змін ультразвукової картини паренхіми печінки, структури жовчного міхура та підшлункової залози при ХГБ, ВХШ та ВХДПК, що повністю узгоджується з літературними даними, окрім деяких відмінностей, що стосуються частоти розвитку жовчнокам'яної хвороби.

Отже, з огляду на наші результати дослідження в комплексному обстеженні пацієнта із загостренням ХГБ, ВХШ та ВХДПК необхідно проводити трансабдомінальну ультрасонографію ГБС, оскільки були виявлені порушення з боку печінки.

Також необхідно ретельно проводити огляд та збір скарг хворих на ХГБ, ВХШ та ВХДПК, особливо тих скарг, що можуть свідчити про наявність у хворих дисбіозу кишечника, який виник внаслідок порушення мікробіоценозу на тлі наявності НР та прийому лікарських препаратів, що входять до схеми АГБТ.

Наші клініко-лабораторні дослідження печінки показали, що у хворих на ХГБ, ВХШ та ВХДПК визначаються ознаки цитолізу - значне підвищення показників трансаміназ АЛТ та АСТ, непрямого білірубіну та позитивної тимолової проби, а також холестазу - збільшення показників гамма-глутамілтрансферази та білірубіну, як прямого так і непрямого.

Таким чином, клініко-патофізіологічні дослідження виявили, що при ХГБ у хворих пошкоджується печінка. Показано, що, можливо, є щонайменше два основних механізми її ураження:

1. Пов'язаний з гелікобактер пілорі та наслідками його дії.
2. Додаткове пошкодження, що виникає під час проведення АГБТ.

Саме тому виникає потреба проаналізувати механізми порушення стану печінки та визначити можливість удосконалення терапії.

Матеріали 5 розділу опубліковані у:

1 Авраменко АА, Короленко РН, Шухтина ИН. Влияние дискинезии желчевыводящих путей на достоверность дыхательного теста при тестировании больных хроническим неатрофическим гастритом. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2015;3.1(41-1):35-39. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, участь у систематизації матеріалу, статистична обробка результатів та їх інтерпретація).*

2. Авраменко АА, Короленко РН, Шухтина ИН. Влияние дискинезии желчевыводящих путей на выявление хеликобактерной инфекции при тестировании больных хроническим неатрофическим гастритом. Клінічна та експериментальна патологія. 2015;XIV.3(53):5-8. *(Внесок дисертанта – участь в систематизації результатів та їх інтерпретація).*

3. Авраменко АА, Короленко РН, Шухтина ИН. Влияние дискинезии желчевыводящих путей на достоверность стул-теста у больных хроническим неатрофическим гастритом. Клінічна та експериментальна патологія. 2015;XIV.2(52):3-5. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, систематизація матеріалу, узагальнення даних, написання статті).*

4. Авраменко АА, Шухтина ИН, Ковалевская ЕС. Особенности стабилизации уровня кислотности желудочного сока после лечения у больных хроническим хеликобактериозом с внутриклеточным «депо» хеликобактерной инфекции и при его отсутствии. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2013;1(31):86-90. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, систематизація матеріалу, узагальнення даних, написання статті).*

5. Шухтин ВВ, Шухтина ИН. Эндоскопическая диагностика бессимптомных заболеваний желудочно-кишечного тракта с поражением кожи и слизистых оболочек у ВИЧ/ТБ-инфицированных больных на поздних стадиях. Одеський медичний журнал. 2013;2(136):65-68. *(Внесок дисертанта – аналіз літератури, підготовка узагальнень і висновків, написання статті).*

6. Шухтина ИН, Науменко ЕЛ. Роль дисбиоза при хроническом хеликобактериозе. XIII-е чтения им. В.В. Подвысоцкого: научно-практическая конференция; 2014 июнь 19-20; Одесса. Одеса; 2014, с. 283-285. *Внесок дисертанта – участь в систематизації результатів та їх інтерпретація.*

7. Шухтина ИН, Шухтин ВВ, Лиходед АН. Роль дисбиоза кишечника у больных хроническим хеликобактериозом. Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку: науково-практична конференція; 2018 бер.-трав.; Одеса. Одеса; 2018, с. 80-81. *(Внесок дисертанта – участь в систематизації результатів та їх інтерпретація).*

8. Шухтіна ІМ, Шухтін ВВ. Helicobacter pylori та порушення мікробіоценозу кишечника. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини: науково-практична конференція з міжнародною участю; 2019 квітн. 18-19; Одеса. Одеса; 2019, с. 54. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, систематизація матеріалу, узагальнення даних).*

9. Шухтіна ІМ, Шухтін ВВ, Котюжинська СГ, Ухань ВВ, Гончарова ЛВ. Стан печінки у хворих на виразкову хворобу шлунка та виразову хворобу дванадцятипалої кишки при хронічному гелікобактеріозі. XXI читання ім. В.В. Підвисоцького: науково-практична конференція; 2022 черв. 23-24; Одеса. Одеса; 2022, с. 119. *(Внесок дисертанта – участь в систематизації результатів та їх інтерпретація).*

10. Shukhtina IM, Shukhtin VV, Bachynska OV. Morpho-functional state of the hepatobiliary system in patients with stomach and duodenum peptic ulcer at chronic helicobacteriosis. Світ медицини та біології. 2023;3 (85):180–185. DOI 10 26724/2079-8334-2023-3-85-180-185. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, участь у систематизації матеріалу, статистична обробка результатів та їх інтерпретація).*

РОЗДІЛ 6

ФУНКЦІОНАЛЬНО-БІОХІМІЧНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ ПРИ АНТИГЕЛІКОБАКТЕРНІЙ ТЕРАПІЇ, ПРЕДНІЗОЛОНОВОМУ ІМУНОДЕФЦИТІ ТА МЕТАБОЛІЧНОМУ СИНДРОМІ

6.1. Вплив антигелікобактерної терапії на стан печінки у щурів

Комплексна АГБТ, удосконалена в 2015 році на Маастрихт V/Флорентійському консенсусі, в даний час є основним стандартом у лікуванні хронічного гелікобактеріозу та виразкової хвороби, асоційованих з *Helicobacter pylori* [1-4].

Схема АГБТ передбачає використання ІПП (омепрозол, гасек, омез та ін.) для пригнічення кислотної секреції шлунковими залозами [5, 6], а також 2-3 антимікробних препарати та гастропротекторів (кларитроміцин, амоксициклін, метронідазол, тетрациклін, вісмута субцитрат колоїдний) [6, 7].

Негативними наслідками такої АГБТ є значне зниження бактерицидної активності шлункового соку, яка залежить від його кислотності [8], та розвиток кишкового дисбіозу, обумовленого пригніченням нормальної (пробіотичної) мікрофлори антимікробними препаратами [9]. У результаті чого можуть виникати дисбіотичні порушення кишечника, що згодом призводить до збільшення виділення кількості токсинів в ШКТ, від якого насамперед страждає печінка [10] (однією з основних функцій якої є дезінтоксикаційна функція) та інші органи і системи.

Крім того препарати, що використовуються для проведення АГБТ можуть мати гепатотоксичну дію. Це питання вимагає дослідження, але вивчення патогенетичного впливу АГБТ на ГБС можливе лише в умовах експериментальних досліджень. Тому, метою нашої роботи стало визначення функціонального стану ГБС у дослідних щурів, що отримували стандартну АГБТ.

Експерименти були проведені на 20 щурах лінії Вістар (самці, 4 - 5 місяців, середня жива маса 220 г), розподілених на 2 групи: 1-а – контроль (норма), інтактні тварини, що отримували стандартне харчування віварію (повноцінний раціонний комбікорм), та 2-а група (дослідна), що отримувала *per os* щоденно протягом 8 діб повноцінний раціон та суміш із таких препаратів: омепразол («Фармак», Київ) в дозі 1,3 мг/кг, амоксил («Київмедпрепарат», Київ) в дозі 50 мг/кг та кларитроміцин («Київмедпрепарат») в дозі 7,5 мг/кг.

Евтаназію тварин здійснювали на 12-й день дослідження під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотального кровопускання з серця.

В цільній крові визначали кількість лейкоцитів, відсоток нейтрофілів та лімфоцитів, а також розраховували показники імунодефіциту у відношенні лімфоцити / нейтрофіли.

У сироватці крові дослідних щурів визначали рівень «печінкових» маркерів (активність АЛТ та ЛФ), рівень маркерів запалення: вміст МДА та активність еластази, а також активність двох захисних ферментів: лізоциму (показник неспецифічного імунітету) та каталази (антиоксидантний фермент).

В гомогенаті печінки (50 мг/мл 0,05 М трис-НСІ буфера) визначали вміст МДА, активність ферментів: еластази, ЛФ, каталази, лізоциму та уреаз (показник мікробного обсіменіння).

За співвідношенням активності каталази та вмісту МДА розраховували АПІ, а за відношенням відносних активностей уреаз та лізоциму – ступінь дисбіозу за Левицьким.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали у відповідності з рекомендаціями [20] та надавали у вигляді середньої величини (М) та похибки середньої величини ($\pm m$). Достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

У таблиці 6.1 представлені результати визначення кількості лейкоцитів, відсоток нейтрофілів та лімфоцитів у крові дослідних щурів, що отримували АГБТ. Ці дані вказують, що АГБТ в 2 рази знижує частку нейтрофілів (які

визначають ступінь запальної реакції) та в 1,5 рази збільшує частку лімфоцитів (що, можливо, відображають ступінь специфічної імунної відповіді). У результаті співвідношення лімфоцити / нейтрофіли збільшується більш ніж в 3 рази, що може свідчити про наявність підвищеного рівня імунної відповіді на застосування АГБТ, яка в свою чергу може бути обумовлена патогенними ефектами АГБТ, особливо, що стосується печінки.

Таблиця 6.1.

Вплив антигелікобактерної терапії на рівень лейкоцитів у крові дослідних щурів ($M \pm m$, $n=10$)

Показники	Контроль (норма)	АГБТ
Лейкоцити, г/л	13,3±0,3	14,0±0,3 p>0,05
Нейтрофіли, %	42,4±1,0	21,0±0,9 p<0,001
Лімфоцити, %	45,2±1,6	66,0±2,8 p<0,01
Лімфоцити / Нейтрофіли	1,07±0,05	3,14±0,09 p<0,01

Примітка. p – порівняно з контрольною групою.

З метою перевірки даного припущення були визначені маркери функціонально-біохімічного стану печінки в крові. У таблиці 6.2 представлені результати визначення біохімічних показників сироватки крові дослідних щурів. Як видно з цих даних, у щурів що отримували АГБТ, достовірно підвищується активність ферментів АЛТ та ЛФ, що свідчить про такі порушення з боку ГБС як гепатоліз та холестаза. Одночасно підвищуються достовірно показники рівня еластази та МДА, що можуть розглядатися як маркери запалення, і знижується (на 18,3 %) активність лізоциму (показника неспецифічного імунітету). Ці показники також можуть свідчити про

порушення з боку печінки. Останнє було перевірено в дослідях з відзначенням показників тканини печінки.

Поряд зі змінами у сироватці крові, які виникають під час проведення АГБТ, дійсно спостерігаються порушення з боку показників ГБС, що представлені в таблиці 6.2.

Таблиця 6.2.

Вплив антигеликобактерної терапії на біохімічні показники сироватки крові щурів ($M \pm m$, $n=10$)

Показники	Контроль (норма)	АГБТ
АЛТ, мк-кат/л	$0,38 \pm 0,03$	$0,57 \pm 0,04$ $p < 0,05$
ЛФ, мк-кат/л	$0,91 \pm 0,08$	$1,45 \pm 0,12$ $p < 0,05$
МДА, ммоль/л	$0,56 \pm 0,03$	$0,69 \pm 0,03$ $p < 0,05$
Еластаза, мкат/л	$141,5 \pm 8,8$	$177,2 \pm 5,6$ $p < 0,05$
Лізоцим, од/л	131 ± 8	107 ± 4 $p < 0,05$
Каталаза, мкат/л	$0,27 \pm 0,01$	$0,25 \pm 0,01$ $p > 0,05$

Примітка. p – порівняно з контрольною групою.

Так, в таблиці 6.3 представлені результати визначення біохімічних показників печінки дослідних щурів, що отримували АГБТ. З цих даних видно, що АГБТ підвищує в печінці рівень маркерів запалення: МДА на 63,8 % та еластази на 24 %. Тобто, в печінці наявні ознаки порушення швидше всього внаслідок розвитку явища запалення. Достовірно також підвищується і активність ферменту ЛФ (показник розвитку холестази) – на 27,1 %. Тобто, запалення може супроводжуватися набряком тканини печінки, що призводить до підвищення тиску в жовчних протоках та застою жовчі. Показник

активності уреазу, що відображає ступінь мікробного обсіменіння, збільшується після АГБТ на 52,4 %, тоді як активність лізоциму знижується на 60,6 %. Отже, зростання мікробного обсіменіння печінки зменшує її можливості щодо імунного захисту.

Таблиця 6.3.

Вплив антигелікобактерної терапії на біохімічні показники печінки щурів ($M \pm m$, $n=10$)

Показники	Контроль (норма)	АГБТ
МДА, ммоль/кг	20,7±3,0	33,9±3,1 p<0,05
Еластаза, мкат/кг	0,25±0,01	0,31±0,02 p<0,05
ЛФ, мк-кат/кг	5,16±0,42	6,56±0,50 p<0,05
Уреаза, мк-кат/кг	0,21±0,02	0,32±0,02 p<0,01
Лізоцим, од/кг	104±12	41±8 p<0,01
Каталаза, мкат/кг	6,33±0,08	6,26±0,06 p>0,3

Примітка. p – порівняно з контрольною групою.

Важливо, що підвищення рівня МДА не викликало зменшення антиоксидантної активності печінки, тобто має місце первинна активація перекисного окислення ліпідів, яка не компенсується. Як наслідок такого пошкодження ступінь дисбіозу після проведення АГБТ в печінці підвищується в 3,9 рази (рис. 6.1), а в сироватці крові ступінь дисбіозу збільшується у 8 разів (рис. 6.2), це вказує на те, що зростаючий рівень мікроорганізмів у крові та печінці викликає зниження неспецифічного імунного захисту, таким чином знову замикається хибне коло при АГБТ.

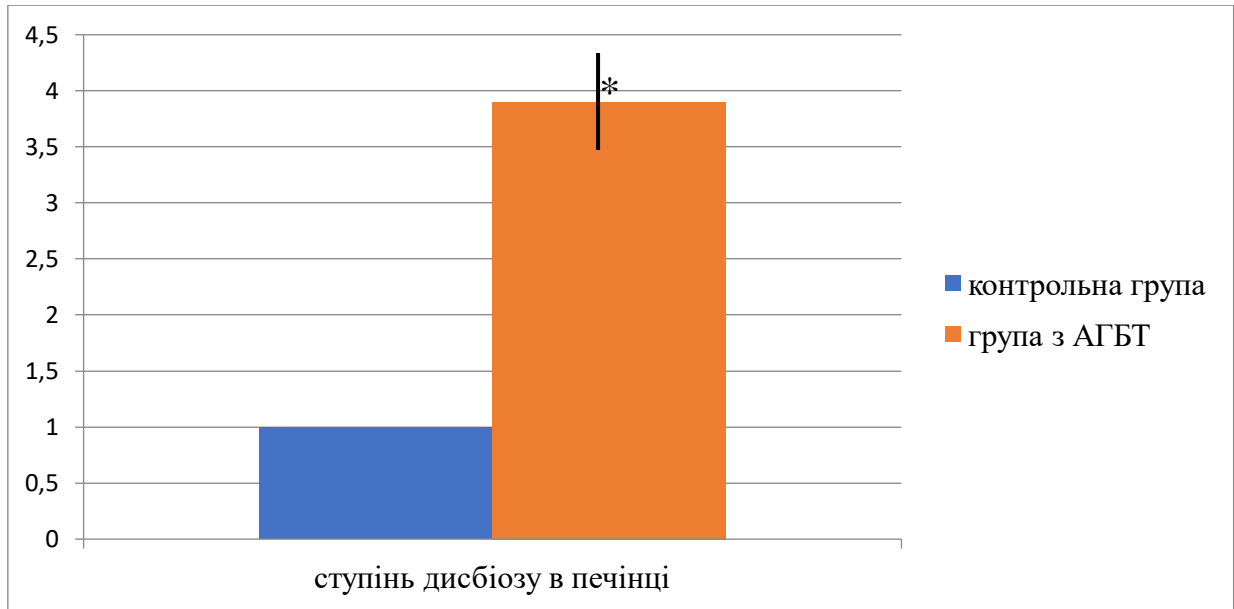


Рис. 6.1. Вплив АГБТ на ступінь дисбіозу в печінці дослідних щурів

Примітка. * - статистично достовірні зміни відносно контрольної групи, $p < 0,05$.

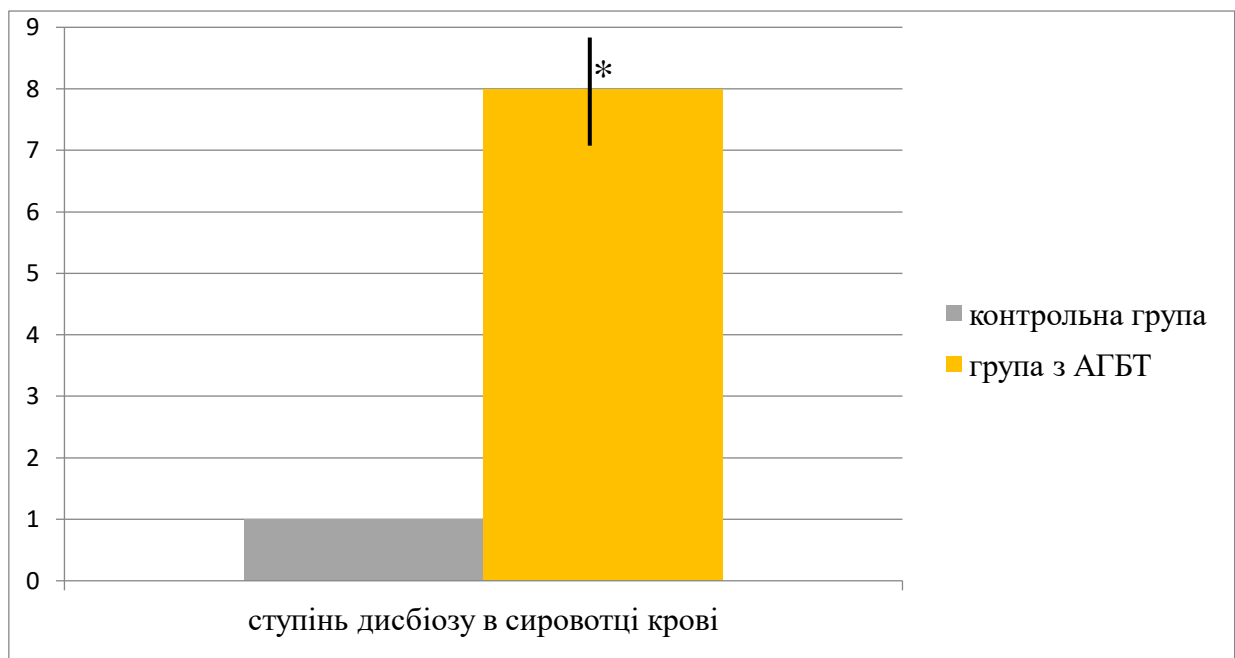


Рис. 6.2. Вплив АГБТ на ступінь дисбіозу в сироватці крові дослідних щурів,

Примітка. * - статистично достовірні зміни відносно контрольної групи, $p < 0,05$.

А оскільки АПІ, що відображає баланс антиоксидантних та прооксидантних систем в організмі, зменшився в печінці на 39,3 % (рис. 6.3), а в сироватці крові – на 23,2 % (рис. 6.4), то це дозволяє дійти висновку, що має місце оксидативний стрес, який не компенсується адекватним антиоксидантним захистом. Саме оксидативний стрес і може бути одним з головних біохімічних механізмів ушкодження печінки.

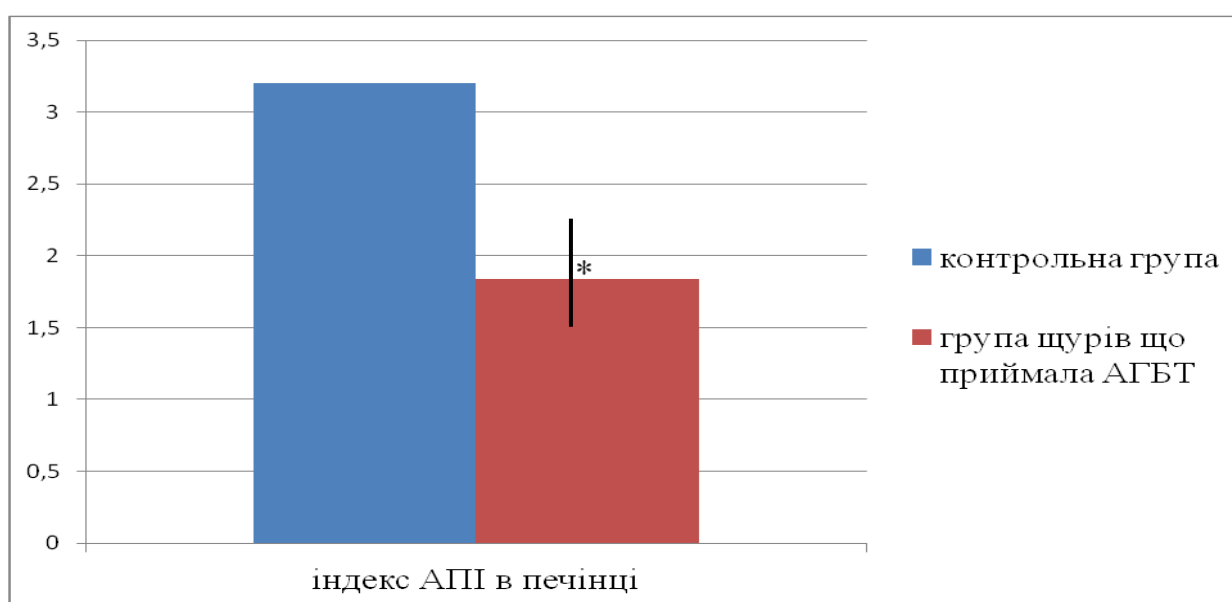


Рис. 6.3. Вплив АГБТ на індекс АПІ в печінці дослідних щурів,

Примітка. * - статистично достовірні зміни відносно контрольної групи, $p < 0,05$.

Таким чином, введення щурам фармакологічних препаратів, що використовуються при комплексній АГБТ, безпосередньо може викликати у дослідних тварин розвиток явищ пошкодження печінки, а, можливо, і через дисбіоз кишечника, на фоні якого розвивається запалення як в печінці, що призводить до патології – гепатиту та холестазу, так і явища системного запалення у щурів, про що свідчать зміни у сироватці крові. Можна з великою достовірністю припустити, що можливою причиною розвитку дисбіозу

кишечника може бути суттєве зниження рівня неспецифічного імунітету, показником якого є активність лізоциму.

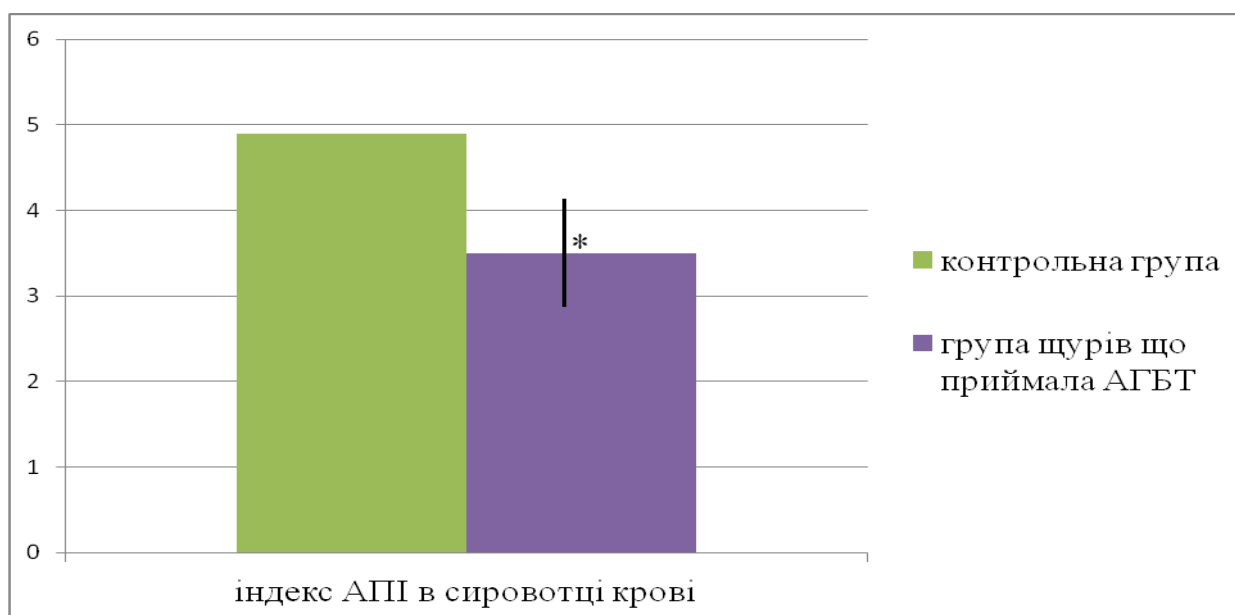


Рис. 6.4. Вплив АГБТ на індекс АІІ в сировотці крові дослідних щурів

Примітка. * - статистично достовірні зміни відносно контрольної групи, $p < 0,05$.

Водночас стан специфічного імунітету, показником якого є, певною мірою, кількість лімфоцитів, після проведення АГБТ змінюється, можливо, відображаючи наявність аутоімунного компонента, що необхідно урахувати при призначенні імуномодулюючих препаратів пацієнтам з ВХ, що отримували АГБТ. Тобто така імунна реакція швидше може свідчити про появу аутоімунних реакцій у відповідь на первинне пошкодження печінки.

У такому разі наявність дисбіотичних проявів у хворих, що отримували АГБТ, буде потребувати проведення антидисбіотичної терапії з використанням пробіотиків та пребіотиків, а також стимуляторів неспецифічного імунітету [9], які можуть компенсувати прояви

антигелікобактерного лікування у комплексі з використанням гепатопротекторів.

6.2. Вплив препаратів рослинних поліфенолів на стан печінки у дослідних щурів при експериментальному преднізолоновому гастриті

Таким чином, розвиток явищ запалення в печінці щурів обґрунтовує необхідність використання фармакологічних препаратів протизапальної дії. Серед останніх найбільш перспективними є глюкокортикоїди. Однак використання цих препаратів має ряд обмежень, особливо враховуючи їх негативний вплив на шлунок, тобто ульцерогенну дію, а також інші побічні ефекти. З метою уточнення такої можливості нами проведено наступне експериментальне дослідження.

Щодо глюкокортикоїдів, які викликають ряд побічних реакцій, з яких особливо слід виділити ульцерогенну дію відносно ШКТ [21], що може впливати на патогенез гастропатій, гастритів та виразкової хвороби шлунка, як відомо, значну роль займає НР [22], тобто може виникнути поєднання патогенетичних механізмів. Треба також враховувати, що ріст числа пацієнтів, інфікованих цим видом мікроорганізмів, значно збільшується при розвитку імунodefіциту, однією з причин якого є довготривале введення кортикостероїдів [23] чи їх дія при розвитку стресу, особливо хронічного.

Наявність ГІ в шлунку, як правило, призводить до появи та циркуляції цих мікробів і в інших органах та системах організму, в тому числі і в печінці, що може супроводжуватися розвитком запально-дистрофічних процесів в ГБС [10], тому актуальним є як вивчення патогенезу гепатопатій, так і пошук патогенетично обґрунтованих лікувальних засобів.

Тому, метою нашого дослідження стало вивчення стану ГБС при відтворенні гастриту (гастропатії) за допомогою синтетичного глюкокортикостероїдного препарату - преднізолону. Про наявність інфекції в

печінці судили за рівнем активності ферменту уреазу, що є найбільш характерним біохімічним маркером усієї можливої патогенної сукупності мікроорганізмів [25].

Експерименти були проведені на 16 щурах лінії Вістар (самці, вік 4-6 місяців, середня жива маса (210 ± 10) г), яких розподілили на 2 рівні групи: 1-а – контроль (норма), інтактні тварини, що отримували стандартне харчування віварію (повноцінний раціонний комбікорм); 2-а група – крім стандартного харчування додатково отримували щодня *per os* преднізолон: перші 2 дні по 10 мг/кг, наступні 12 днів по 5 мг/кг.

Тривалість даного експерименту склала 14 днів. Евтаназію щурів проводили під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотального кровопускання з серця.

Про стан ГБС судили по органному видовому індексу та за рівнем печінкових маркерів ушкодження печінки в сироватці крові: кількості білірубіну, активності ферментів АЛТ та АСТ та активності ЛФ.

В гомогенаті печінки виявляли активність ферментів уреазу та лізоциму, а за співвідношенням відносних активностей цих ферментів визначали ступінь дисбіозу за Левицьким.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали у відповідності з рекомендаціями та надавали у вигляді середньої величини (М) та похибки середньої величини ($\pm m$). Достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

В таблиці 6.4 показаний характер змін органного індексу печінки дослідних щурів, що отримували синтетичний глюкокортикостероїдний препарат - преднізолон. Видно, що преднізолон збільшує відносну масу печінки, можливо, за рахунок набряку як прояву запалення.

Гепатотоксична дія преднізолонового імунодефіциту підтверджується і результатами виявлення підвищених печінкових маркерів в сироватці крові дослідних щурів (АЛТ, АСТ, ЛФ та кількість загального білірубіну) (табл. 6.5).

Таблиця 6.4.

Органний індекс печінки щурів з преднізолоновим гастритом

№ пп	Групи	Органний індекс печінки, мг/г
1	Контроль	39,1±2,4
2	Преднізолоновий імунодефіцит	47,6±3,2 p<0,05

Примітка. p – порівняно з контрольною групою.

Практично всі печінкові маркери в сироватці крові достовірно підвищують свій рівень, що свідчить про розвиток явищ токсичного преднізолонового гепатиту. Важливо, що має місце як ушкодження гепатоцитів, про що свідчить зростання АЛТ, так і вторинне порушення виведення жовчі, на яке вказує підвищення ЛФ.

Таблиця 6.5.

Рівень печінкових маркерів в сироватці крові щурів з преднізолоновим імунодефіцитом (всі групи по 8 щурів)

№№ пп	Групи	Білірубін, мкмоль/л	АЛТ, мк-кат/л	АСТ, мк-кат/л	ЛФ, мк-кат/л
1	Преднізолоновий імунодефіцит	3,71±0,30 p<0,05	0,74±0,40 p<0,05	0,68±0,02 p<0,05	2,20±0,15 p>0,3
2	Контроль	2,69±0,22	0,64±0,02	0,61±0,03	2,06±0,13

Примітка. p – порівняно з контрольною групою.

Ці порушення швидше всього слід віднести до наслідків пригнічення імунного захисту, що може викликати дисбіоз. Дійсно, препарат преднізолон майже в 3 рази збільшує в ГБС ступінь дисбіозу (табл. 6.6).

Таблиця 6.6.

Активність уреазы, лізоциму та ступінь дисбіозу в печінці щурів з преднізолоновим імунодефіцитом (всі групи по 8 щурів)

№№ пп	Групи	Уреазы, мк-кат/кг	Лізоцим, од/кг	Ступінь дисбіозу
1	Контроль	0,14±0,01	150±17	1,00±0,20
2	Преднізолоновий імунодефіцит	0,22±0,02 p<0,05	8210 p<0,05	2,91±0,35 p<0,01

Примітка. p – порівняно з контрольною групою.

Таким чином, введення синтетичного глюкокортикостероїдного препарату – преднізолону - викликає розвиток патологічних процесів в паренхімі печінки. Можливо, останнє пов'язано з наявністю і НР, що також може викликати такі порушення, оскільки рівень уреазы - біохімічного маркеру цього мікроба - достовірно збільшується в печінці. Важлива наявність різноспрямованого впливу на уреазу та лізоцим, тобто дисбіоз супроводжується пригніченням імунного захисту.

6.3. Розвиток дисбіозу кишечника та гепатиту у щурів з експериментальним метаболічним синдромом

Про можливий зв'язок дисбіозу з явищами патології печінки свідчать попередні дані. Для аналізу такого можливого зв'язку ми звернули увагу на метаболічний синдром, що викликає порушення печінки. Метаболічний синдром (МС) представляє собою багатоконпонентний патологічний стан організму, що характеризується порушенням вуглеводного обміну, дисліпідемією, ожирінням та гіпертензією. У випадку переважного порушення вуглеводного обміну (інсулінорезистентність, гіперинсулінемія, гіперглікемія) МС визначається як цукровий діабет 2-го типу. Значні зміни в ліпідному обміні (гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія, зміна

співвідношення ліпопротеїдів, атероматоз) при МС найчастіше розглядають як атеросклероз, а стійке підвищення артеріального тиску зазвичай формується як гіпертонічна хвороба.

Разом з тим, в патогенезі МС не можна не враховувати ще один фактор – стан ГБС. Як відомо, печінка займає ключове місце в метаболізмі, забезпечуючи основні види обміну: вуглеводний, ліпідний, білковий, беручи активну участь в нейроендокринній регуляції та формуванні неспецифічного та специфічного імунітету. В останні роки було сформовано поняття про антимікробну функцію печінки, що полягає у створенні бар'єру на шляху кишечних бактерій та їх токсинів, а також у формуванні належного рівня неспецифічного імунітету.

Установлено, що розвиток стеатогепатозу спостерігається при високожировому харчуванні, при цукровому діабеті та МС, а також показано позитивну терапевтичну дію гепатопротекторних препаратів при МС. Паралельно з розвитком гепатостеатозу може проходити і формування дисбіозу на слизовій оболонці тонкого та товстого кишечника як прояв МС та одночасно є наслідком прояву патології в печінці дослідних щурів, що отримували тривале високожирове харчування або при моделюванні цукрового діабету. Тобто можна підтвердити тезу, що дисбіоз викликає порушення печінки.

На наш погляд, провідним патогенетичним фактором у розвитку МС є розвиток генералізованого дисбіозу кишечника, при якому значно збільшується рівень у крові кишечного ендотоксину (ліпополісахариду). Останній викликає інсулінорезистентність, наслідком чого є розвиток гіперінсулінемії, гіперліпідемії, гепатостеатозу та ожиріння. Порушення доволі часто виникає у пацієнтів з МС. Окрім того, в клінічній практиці у частини пацієнтів з гелікобактеріозом діагностується МС, що може бути причиною необхідності вивчення коморбідних станів. Для аналізу такої можливості нами були проведені наступні дослідження.

Метою даного дослідження стало визначення стану ГБС при відтворенні МС на дослідних щурах лінії Вістар. Для цього у тварин відтворювали дисбіоз кишечника на фоні імунодефіциту та високожирового режиму харчування.

Дослідження були проведені на 14 білих щурах лінії Вістар (самці, 4 місяці, середня жива маса (215 ± 11) г), з яких 7 слугували контролем (норма), а у 7-и відтворювали МС. Для цього щурі 2-ї групи з першого дня експерименту отримували додатково до стандартного комбікорму (склад жирів 7,6 %) 15 % нерафінованої соняшникової олії. Для відтворення у цієї групи дослідних щурів дисбіозу кишечника вони 5 днів підряд отримували з питною водою антибактеріальний препарат лінкоміцин у дозі 60 мг/кг, а для моделювання імунодефіцитного стану їм внутрішньоочеревинно вводили цитостатик - циклофосфан у дозі 25 мг/кг через день.

Евтаназію тварин здійснювали на 12-й день експерименту під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотального кровопускання із серця. В цільній крові визначали кількість лейкоцитів, відсоток нейтрофілів та лімфоцитів. У сироватці крові визначали вміст глюкози, тригліцеридів, загального холестерину, загального білірубіну, активність ферментів: АЛТ, ЛФ, еластази та лізоциму.

У гомогенаті печінки (50 мг/мл 0,05 М трис-НСІ буфера рН 7,5) визначали кількість МДА, активність ферментів: еластази, каталази, уреазі, лізоциму та ЛФ. По відношенню активності ферменту каталази та вмісту МДА розраховували АПІ, а за відношенням відносних активностей уреазі та лізоциму розраховували ступінь дисбіозу за Левицьким.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали у відповідності з рекомендаціями та представляли у вигляді середньої величини (М) та похибки середньої величини ($\pm m$). Достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$ та розраховували у відповідності з рекомендаціями С. Н. Лапач та ін.

Використана нами експериментальна модель МС у дослідних щурів заснована на даних великої кількості досліджень, які свідчать про те, що

причинними факторами розвитку МС є високожировий режим харчування у щурів, імунодефіцит та генералізований дисбіоз, що розвився на його основі, в тому числі і дисбіоз кишечника. В такому випадку поєднання високожирового режиму харчування та системної ендотоксинемії (за рахунок ліпополісахаридів) обумовлюють розвиток інсулінорезистентності та дисліпідемії, що є основними патогенетичними ланками в розвитку МС. Важливо, що МС згідно з літературними даними, досить часто супроводжується порушеннями з боку печінки.

У таблиці 6.7 представлені результати визначення у крові щурів з МС рівня показників клітин білої крові. З цих даних видно, що при МС майже в 3 рази знижується відсоток лімфоцитів, а відсоток нейтрофілів, навпаки, збільшується в 3 рази. Внаслідок цього лімфоцитарний індекс (співвідношення лімфоцити / нейтрофіли, показник специфічного імунітету) знижується майже в 9 разів. Тобто дана експериментальна модель значно зменшує кількість лімфоцитів, що може вказувати на розвиток імунодефіциту.

Таблиця 6.7.

Кількість лейкоцитів у крові та лейкоцитарна формула у щурів з метаболічним синдромом ($M \pm m$, $n=7$)

Показники	Контрольна група	Метаболічний синдром
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	$12,78 \pm 1,53$	$9,88 \pm 1,25$ $p > 0,05$
Нейтрофіли, %	$23,16 \pm 2,10$	$68,8 \pm 2,90$ $p < 0,001$
Лімфоцити, %	$62,4 \pm 2,97$	$21,8 \pm 3,27$ $p < 0,001$
Лімфоцити/Нейтрофіли (лімфоцитарний індекс)	$2,69 \pm 0,11$	$0,32 \pm 0,18$ $p < 0,001$

Примітка. p – показник достовірності відмінностей порівняно з контрольною групою.

Однак, не дивлячись на зростання кількості нейтрофілів, має місце зниження рівня неспецифічного імунітету, що свідчить про достовірне зниження в сироватці крові активності лізоциму (табл. 6.8).

З даних представлених в таблиці 6.8 випливає, що у дослідних щурів з МС у 1,9 разів підвищена в сироватці крові активність ферменту еластази (маркер запалення) і достовірно збільшений рівень біохімічних печінкових маркерів: білірубину, АЛТ та ЛФ, що може свідчити про розвиток гепатиту, а також підвищений рівень тригліцеридів та загального холестерину, це може свідчити про розвиток стеатогепатозу, що водночас викликає явища запалення в організмі, і одночасно супроводжується явищами запалення у печінці.

Таблиця 6.8.

Біохімічні показники сироватки крові щурів з метаболічним синдромом ($M \pm m$, $n=7$)

Показники	Контрольна група	Метаболічний синдром
Глюкоза, ммоль/л	5,16±0,22	7,12±0,22 p<0,01
Тригліцериди, ммоль/л	0,31±0,02	0,42±0,03 p<0,05
Холестерин, ммоль/л	1,12±0,08	1,55±0,07 p<0,05
Білірубин, мк-моль/л	3,46±0,16	5,04±0,36 p<0,05
АЛТ, мк-кат/л	0,336±0,022	0,510±0,036 p<0,05
ЛФ, мк-кат/л	1,58±0,13	2,03±0,20 p<0,05
Еластаза, мк-кат/л	241,3±8,9	412,6±30,7 p<0,01
Лізоцим, од/л	111±10	70±3 p<0,05

Примітка. p – показник достовірності відмінностей порівняно з контрольною групою.

Для уточнення можливих порушень з боку печінки ми вивчали маркери патологічного процесу у цьому органі. У таблиці 6.9 представлені результати визначення ряду біохімічних показників ГБС.

Таблиця 6.9.

Стан печінки щурів з метаболічним синдромом ($M \pm m$, $n=7$)

Показники	Контрольна група	Метаболічний синдром
МДА, ммоль/кг	37,6±1,8	50,7±2,2 p<0,001
Еластаза, мк-кат/кг	0,382±0,008	0,486±0,012 p<0,001
Уреаза, мк-кат/кг	0,20±0,05	0,97±0,11 p<0,01
Лізоцим, ед/кг	167±15	62±20 p<0,01
ЛФ, мк-кат/кг	4,84±0,25	6,44±0,48 p<0,05
Каталаза, мкат/кг	5,93±0,20	5,78±0,09 p>0,3
Ступінь дисбіозу	1,0±0,15	12,3±1,5 p<0,001
АПІ	1,58±0,12	1,14±0,10 p<0,05

Примітка. p – показник достовірності відмінностей порівняно з контрольною групою.

З цих даних видно, що у щурів з МС у печінці достовірно збільшується рівень біохімічних маркерів запалення: МДА та еластази, майже в 5 разів зростає активність уреазу (показник мікробного обсіменіння) та в 2,7 разів знижується активність лізоциму, що в підсумку дає значне збільшення ступеня дисбіозу в печінці в 12,3 разів. Збільшується також і активність ЛФ, що свідчить про розвиток печінкового холестазу. Тобто ті ознаки запалення, які були виявлені у сироватці крові, швидше всього були обумовлені порушеннями печінки. У розвитку яких, напевно, важливу роль відіграє

дисбіоз, що індукує оксидативний стрес. Ці порушення рідко зменшують неспецифічний імунний захист у печінці.

Таким чином, представлені нами результати дослідження показують, що при МС спостерігаються явища гепатостеатозу, що, в свою чергу, викликає запальне ураження печінки (гепатит) на фоні розвитку генералізованого дисбіозу. Наслідком гепатиту можуть бути ряд системних функціонально – метаболічних порушень: як розвиток інсулінорезистентності (цукрового діабету 2-го типу) так і дисліпідемії (ожиріння, гіперліпідемія), але важливо те, що зниження імунного захисту печінки замикає хибне коло, бо постійне надходження мікроорганізмів з товстого кишечника ще більше може пошкоджувати печінку.

Результати цих досліджень ставлять на порядок денний проведення гепатопротекторної та антидисбіотичної терапії для профілактики тих тяжких ускладнень, які розвиваються у пацієнтів з МС, таких як атеросклероз та цукровий діабет 2-го типу, тобто у разі різноманітних уражень печінки як внаслідок прямої патогенної дії, так і вторинної, особливо при розвитку кишкового дисбіозу, у тому числі коли гепатопатія виникає у хворих на хронічний гелікобактеріоз та при його ерадикації.

Матеріали 6 розділу опубліковані у:

1. Шухтин ВВ, Гоженко АИ, Левицький АП, Шухтина ИН. Биохимические маркеры воспаления и дисбиоза в коже крыс с иммунодефицитом, кишечным дисбиозом и действием липополисахариды. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2013;2.П(32-П):90-94. *(Внесок дисертанта – участь у розробці загальної концепції роботи, аналіз літератури та узагальнення даних, написання статті).*

2. Шухтин ВВ, Левицький АП, Гоженко АИ, Шухтина ИН, Томилина ТВ. Спосіб профілактики дисбіозу на тлі імунодефіциту в експерименті.

Патент на корисну модель № 88116 від 25.02.2014 р. (*Внесок дисертанта – участь в систематизації результатів та їх інтерпретація*).

3. Шухтина ИН. Влияние препаратов растительных полифенолов на состояние печени крыс при экспериментальном преднизолоновом гастрите. *Journal of Health Sciences*. 2014;4(11):41-48.

4. Шухтина ИН, Шухтин ВВ. Реакция печени крыс при экспериментальном преднизолоновом гастрите, коррекция препаратом, содержащим растительные полифенолы. Вища школа в рішенні проблем внутрішньої медицині: X Ювілейна Південноукраїнська науково-практична конференція; 2015 квіт. 9; Одеса. Одеса; 2015, с. 140-141. (*Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, участь у систематизації матеріалу, статистична обробка результатів та їх інтерпретація*).

5. Шухтина ИН, Васюк ВЛ, Бобрик ЛМ. Влияние антихеликобактерной терапии на состояние печени у крыс. Клінічна та експериментальна патологія. 2015;XIV.1(51):200-204. (*Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, участь у систематизації матеріалу, статистична обробка результатів та їх інтерпретація*).

РОЗДІЛ 7

ВПЛИВ АНТИДИСБІОТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ НА СТАН ПЕЧІНКИ У ЩУРІВ ПІСЛЯ АНТИГЕЛІКОБАКТЕРНОЇ ТЕРАПІЇ

7.1. Гепатопротекторні властивості квертуліну при експериментальній антигелікобактерній терапії

У попередньому розділі були наведені дані щодо порушень печінки у щурів під впливом препаратів, які використовуються при лікуванні гелікобактеріозу. Дійсно, наші результати клінічних досліджень вказують на те, що проведення АГБТ супроводжується деякими ускладненнями, які можуть бути наслідками або результатів як прямої гепатотоксичної дії, або це може бути результатом розвитку дисбіозу ШКТ, що в свою чергу також впливає на роботу та функції печінки, однією з функцій якої є бар'єрна.

Печінка поглинає та знешкоджує майже 95 % всіх мікробів та токсинів, що потрапили до крові через ворітну вену з кишечника. Тому її пошкодження внаслідок АГБТ, зменшення бар'єрної функції та потік ліпополісахаридів і інших токсинів, що надходять до внутрішнього середовища організму з кишечника зростає. Таким чином, замикається хибне коло, яке формується при ГІ та її лікуванні. Водночас все частіше в літературі згадуються дані про сприятливу лікувально-профілактичну дію на печінку препаратів біофлавоноїдів. Гепатопротекторна дія цих сполук посилюється при одночасному введенні антидисбіотичних препаратів, насамперед пробіотиків та пребіотиків. Використання таких препаратів може сприяти зникненню хибного кола за рахунок впливу на два різних, хоча і пов'язаних між собою ланок патогенезу.

Таким препаратом, що поєднує в собі біофлавоноїди та антидисбіотичні, лікувально-профілактичні властивості є фітопрепарат квертулін, до складу якого входять такі речовини як біофлавоноїд кверцетин із плодів софори, що

володіє мукозопротекторними та гепатопротекторними властивостями за рахунок антиоксидантної дії, пребіотик інулін із кореня цикорію, який є одним із ефективних пребіотиків та цитрат кальцію – найбільш легко засвоювана форма кальцію, що також володіє пребіотичними, мукозопротекторними та протизапальними властивостями.

Тому, метою нашого дослідження стало вивчення гепатопротекторної дії фітопрепарату квертулін при експериментальній АГБТ на білих щурах лінії Вістар.

У дослідженні було використано 30 білих щурів лінії Вістар (самці, 4-5 місяців, середня жива маса 220 г), розподілених на 3 рівні групи: 1-а - контроль (норма), отримувала повноцінний комбікорм, 2-а та 3-я – групи піддослідних щурів, які одержували додатково *per os* суміш з наступних препаратів АГБТ: омепразол («Фармак», Київ) в дозі 1,3 мг/кг, амоксил («Київмедпрепарат», Київ) в дозі 50 мг/кг та кларитроміцин («Київмедпрепарат») в дозі 7,5 мг/кг протягом 8 днів. Щури 3-ї групи з першого дня експерименту отримували аплікації на слизову оболонку порожнини рота фітопрепарат квертулін (виробництва НПА «Одеська біотехнологія», Одеса) в дозі 0,5 мл на щура протягом 11 днів.

Евтаназію тварин здійснювали на 12-й день дослідження під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотального кровопускання з серця.

У крові визначали кількість клітин лейкоцитів, відсоток нейтрофілів та лімфоцитів, та розраховували показник імунодефіциту за співвідношенням лімфоцити / нейтрофіли. У сировотці крові визначали рівень «печінкових» маркерів: активність ферментів АЛТ та ЛФ, рівень маркерів запалення: зміст МДА та активність еластази, а також активність двох захисних ферментів: лізоциму (показник неспецифічного імунітету) та каталази (антиоксидантного ферменту). У гомогенаті печінки (50 мг/мл 0,05 М трис-НСІ буфера рН 7,5) визначали вміст МДА, активність ферментів: еластази, ЛФ, каталази, лізоциму та уреазі (показник мікробного обсіменіння). За співвідношенням активності

каталази та вмісту МДА розраховували АПІ, а за співвідношенням відносних активностей уреазы та лізоциму - ступінь дисбіозу за Левицьким.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали відповідно до рекомендацій та представляли у вигляді середньої величини (М) та похибки середньої величини ($\pm m$).

У таблиці 7.1 представлені результати визначення в сироватці крові щурів, які отримували АГБТ та аплікації на слизову оболонку ротової порожнини фітопрепарату квертулін, кількості лейкоцитів та співвідношення лімфоцити / нейтрофіли.

Таблиця 7.1.

Вплив фітогелю квертулін на рівень лейкоцитів в сироватці крові щурів після проведення АГБТ (М \pm m, n=10)

№№ пп	Групи	Лейкоцити, г/л	Лімфоцити/Нейтрофіли
1	Контроль (норма)	13,3 \pm 0,3	1,07 \pm 0,05
2	АГБТ	14,0 \pm 0,3 p>0,05	3,14 \pm 0,09 p<0,01
3	АГБТ+ квертулін	17,3 \pm 0,4 p<0,01; p ₁ <0,01	1,58 \pm 0,10 p<0,05; p ₁ <0,01

Примітки:

1. p – порівняно з групою 1;
2. p₁ – порівняно з групою 2.

З наведених даних видно, що АГБТ мало впливає на загальну кількість лейкоцитів, проте достовірно (в 3 рази) збільшує співвідношення лімфоцити / нейтрофіли, що свідчить про можливу активацію специфічного, швидше клітинного імунітету, тобто корегує викликані АГБТ зміни. Фітопрепарат квертулін достовірно збільшує кількість лейкоцитів (за рахунок нейтрофілів) та знижує в 2 рази співвідношення лімфоцити / нейтрофіли.

У таблиці 7.2 показаний рівень в печінці щурів маркерів запалення: МДА та ферменту еластази, які підтверджують раніше обґрунтовані дані про те, що в пошкодженні печінки беруть участь як протеолітичні системи, так і явища оксидативного стресу. Обидва маркери запалення підвищують свій рівень активності після проведення АГБТ, що свідчить про можливу участь у патогенезі патології печінки як оксидативного стресу, так і запалення. На цьому рівні аплікації фітопрепарату квертулін знижують обидва показники, що свідчить про те, що препарат володіє вираженою протизапальною дією, можливо, і за рахунок нормалізації вільнорадикальних процесів.

Таблиця 7.2.

Вплив фітопрепарату квертулін на рівень маркерів запалення в печінці щурів після проведення АГБТ ($M \pm m$, $n=10$)

№№ пп	Групи	МДА, ммоль/кг	Еластаза, мкат/кг
1	Контроль (норма)	20,7±3,0	0,25±0,01
2	АГБТ	33,9±3,1 $p < 0,05$	0,31±0,02 $p < 0,05$
3	АГБТ+ квертулін	26,0±3,0 $p > 0,1$; $p_1 > 0,05$	0,26±0,01 $p > 0,3$; $p_1 < 0,05$

Примітки:

1. p – порівняно з групою 1;
2. p_1 – порівняно з групою 2.

У таблиці 7.3 представлені результати визначення печінкових маркерів у сироватці крові дослідних щурів активності ферментів ЛФ та каталази. Як ми бачимо, після проведення АГБТ активність ЛФ достовірно зростає, а аплікації на слизову оболонку порожнини рота дослідних щурів фітогелю квертулін повертають цей показник до норми, що свідчить про усунення явищ холестази в печінці, тобто вторинних порушень, що виникають внаслідок набряку печінки, що супроводжує її запалення, яке виникає під впливом

проведеної АГБТ, але цей ефект не залежить від стану антиоксидативного захисту, судячи із показників каталази.

Таблиця 7.3.

Вплив фітопрепарату квертулін на активність ферментів ЛФ та каталази в печінці щурів після проведення АГБТ ($M \pm m$, $n=10$)

№№ пп	Групи	ЛФ, мк-кат/кг	Каталаза, мкат/кг
1	Контроль (норма)	$5,16 \pm 0,42$	$6,33 \pm 0,08$
2	АГБТ	$6,56 \pm 0,50$ $p < 0,05$	$6,26 \pm 0,06$ $p > 0,3$
3	АГБТ+ квертулін	$5,62 \pm 0,50$ $p > 0,3; p_1 > 0,05$	$6,33 \pm 0,36$ $p = 1,0; p_1 > 0,3$

Примітки:

1. p – порівняно з групою 1;
2. p_1 – порівняно з групою 2.

Дані щодо ураження печінки порушують питання про можливість виникнення дисбіозу, що послугувало обґрунтуванням проведення наступних дослідів.

Так, у таблиці 7.4 показані результати визначення в печінці активності ферментів: уреазы та лізоциму. З цих даних видно, що проведена АГБТ в 1,5 рази збільшує активність ферменту уреазы, що свідчить про збільшення мікробного обсіменіння печінки після проведення АГБТ. Тобто ми зафіксували явища дисбіозу у печінці, що вказує на його можливу патогенетичну роль у розвитку запалення. З іншого боку, це дозволяє нам припускати, що патологія печінки виникає як внаслідок не тільки прямої токсичної дії фармпрепаратів, а й вторинних порушень, тобто внаслідок дисбіозу. Дисбіоз насамперед призводить до зниження неспецифічного захисту, про що свідчить зниження більш як удвічі показника кількості лізоциму. Тобто знову ми отримали дані про «замикання» хибного кола. Надалі показано, що

аплікації на слизову оболонку ротової порожнини фітопрепарату квертулін знижує активність ферменту уреазу (проте $p > 0,05$). Навпаки, після проведення АГБТ активність лізоциму знижується в 2,5 рази. Однак після аплікацій фітопрепарату квертулін вона в 1,6 рази зростає, хоча цього і не достатньо для нормалізації показників активності ферменту лізоциму. Тобто використання фітопрепарату квертулін є терапевтично обґрунтованим, але дія його не є достатньою. Можливо, у печінці не створюються достатньо ефективні концентрації діючих речовин.

Таблиця 7.4.

Вплив фітопрепарату квертулін на активність ферментів уреазу та лізоциму в печінці щурів після проведення АГБТ ($M \pm m$, $n=10$)

№№ пп	Групи	Уреазу, мк-кат/кг	Лізоцим, од/кг
1	Контроль (норма)	$0,21 \pm 0,02$	104 ± 12
2	АГБТ	$0,32 \pm 0,02$ $p < 0,01$	41 ± 8 $p < 0,01$
3	АГБТ + квертулін	$0,26 \pm 0,03$ $p > 0,05$; $p_1 > 0,05$	67 ± 8 $p < 0,05$; $p_1 < 0,05$

Примітки:

1. p – порівняно з групою 1;
2. p_1 – порівняно з групою 2.

Розрахований за методом Левицького ступінь дисбіозу (рис. 7.1), * - $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою; ** - $p < 0,05$ порівняно з групою щурів, що приймали АГБТ, збільшується після проведення АГБТ майже в 3,9 рази, а після аплікацій на слизову оболонку ротової порожнини фітопрепарату квертулін знижується в 2 рази. Тобто, квертулін зменшує гепатотоксичну дію АГБТ за рахунок зниження дисбіозу, котрі є важливими вторинними патогенетичними механізмами.

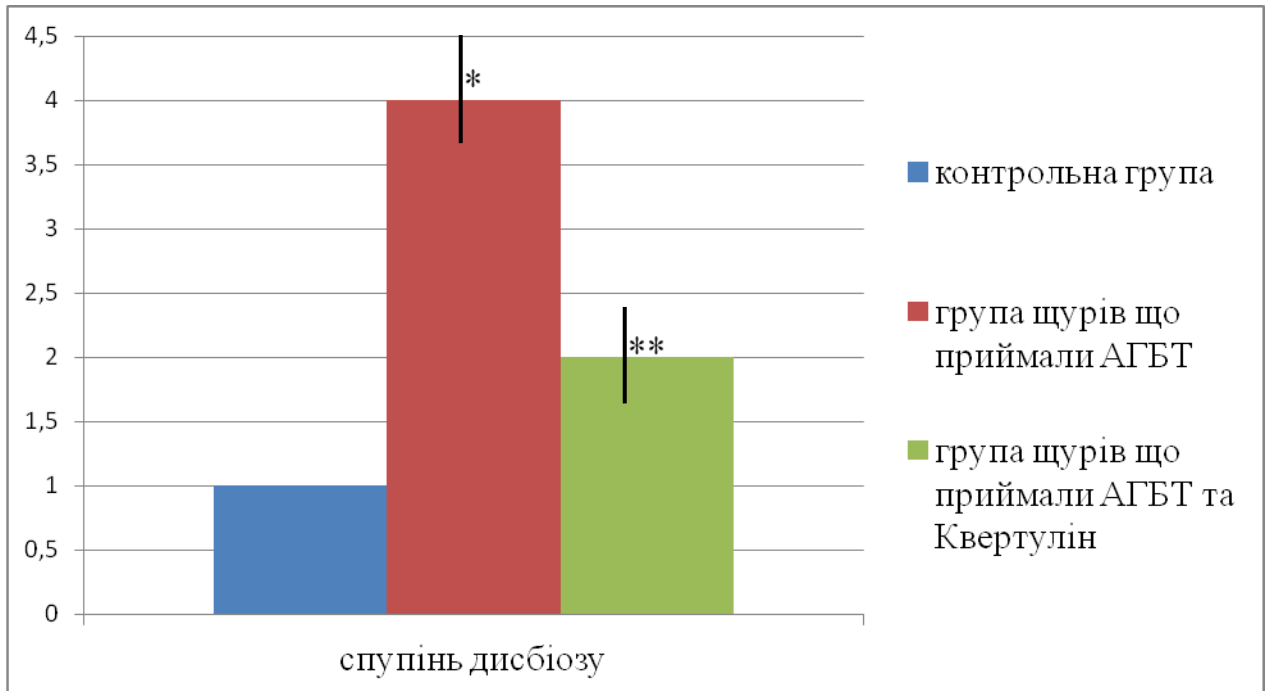


Рис. 7.1. Вплив фітопрепарату квертулін на ступінь дисбіозу в печінці щурів після проведення антигелікобактерної терапії

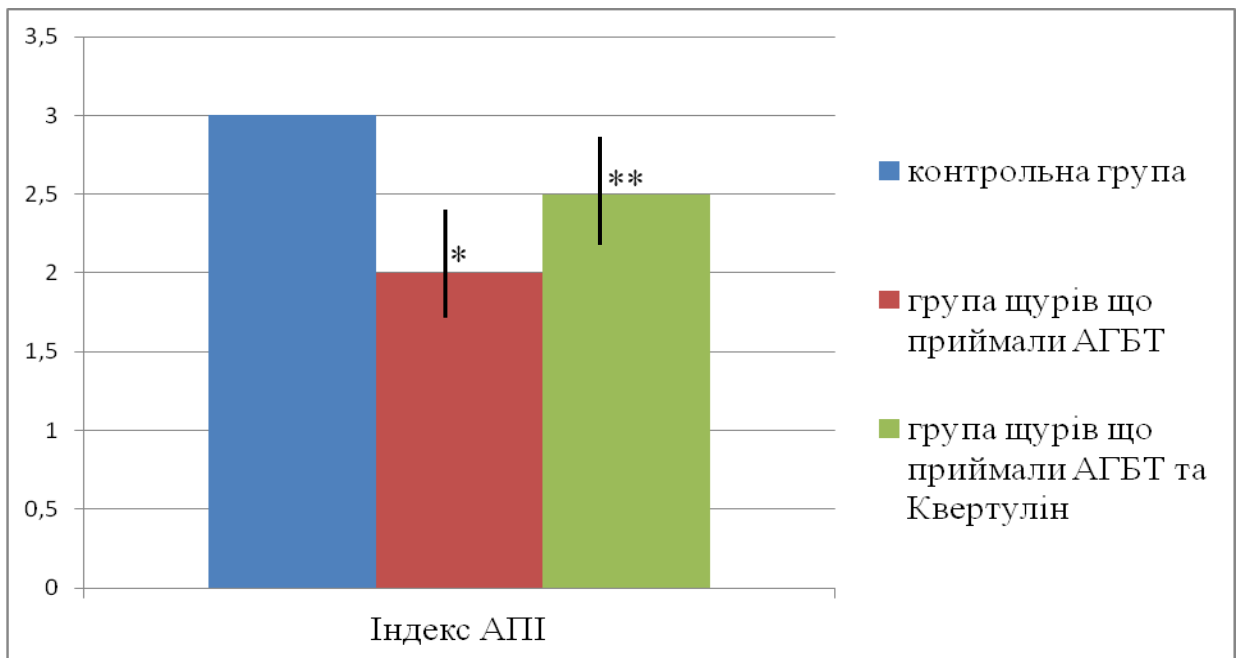


Рис. 7.2. Вплив фітопрепарату квертулін на (АПІ) в печінці щурів після АГБТ

Більше того АПІ (рис. 7.2),* - $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою;
 ** - $p < 0,05$ порівняно з групою щурів, що приймали АГБТ, після проведеної АГБТ достовірно знижується, що свідчить про порушення балансу антиоксидантно-прооксидантних систем на користь останньої. Таким чином, така терапія сприяє явищам оксидативного стресу. Аплікації на слизову оболонку ротової порожнини фітопрепарату квертулін збільшують АПІ (проте $p > 0,05$) внаслідок попередження оксидативного стресу, що підтверджує перспективність використання препаратів антиоксидантної та антидисбіотичної дії при даній патології печінки.

Таблиця 7.5.

Вплив фітопрепарату квертулін на активність АЛТ і ЛФ у сироватці крові щурів після проведення АГБТ ($M \pm m, n = 10$)

№ пп	Групи	АЛТ, мк-кат/л	ЛФ, мк-кат/л
1	Контроль (норма)	$0,38 \pm 0,03$	$0,91 \pm 0,08$
2	АХБТ	$0,57 \pm 0,04$ $p < 0,05$	$1,45 \pm 0,12$ $p < 0,05$
3	АХБТ+квертулін	$0,40 \pm 0,02$ $p > 0,3; p_1 < 0,05$	$1,24 \pm 0,11$ $p < 0,05; p_1 > 0,05$

Примітки:

1. p – порівняно з групою 1;
2. p_1 – порівняно з групою 2.

Виявлені нами механізми оксидативного стресу та протеолізу імовірно пошкоджують печінку, викликаючи розвиток запалення. Дійсно, у таблиці 7.5 показані результати визначення в сироватці крові «печінкових» маркерів пошкодження гепатоцитів та жовчовидільної системи: АЛТ та ЛФ. Ми бачимо, що після проведення АГБТ достовірно зростає рівень обох маркерів, що може свідчити про розвиток гепатиту з порушенням гепатоцитів та пригніченим виділенням жовчі. А аплікації на слизову оболонку ротової порожнини фітопрепарату квертулін знижують обидва показники, як АЛТ так

і ЛФ, що може вказувати на його виражені гепатопротекторні властивості, внаслідок зменшення запалення, котре викликає набряк печінки, який стискає жовчні протоки.

Таким чином, проведені нами дослідження показали наявність патогенної дії АГБТ на печінку з розвитком явищ гепатиту та холестазу, як наслідок розвитку дисбіозу ШКТ та посиленого виділення токсинів, що утворюються в кишечнику при порушенні мікробіоцинозу, як результат побічної дії АГБТ з подальшим надходженням в печінку, не виключаючи наявність прямої гепатотоксичної дії препаратів АГБТ. Аплікації на слизову оболонку порожнини рота фітопрепарату квертулін призводять до значного зменшення виявлення дисбіотичних проявів та чинять гепатопротекторну дію, що можна пояснити як антиоксидантними ефектами квертуліну та антидисбіотичною дією інуліну, тобто їхнім впливом на обидва провідні патогенетичні механізми.

7.2. Профілактика печінкових ускладнень при проведені антигелікобактерної терапії за допомогою аплікацій орального антидисбіотичного фітопрепарату квертулін

У підрозділі 7.1 нами було показано гепатопротекторну ефективність антидисбіотичного орального фітопрепарату квертулін, що містить в своєму складі біофлавоноїд кверцетин, пребіотик інулін та цитрат кальцію, при експериментальній АГБТ.

Між тим, внаслідок дисбіозу зменшується імунний захист організму у тому числі на рівні печінки, тому метою цього дослідження стало визначення гепатопротекторних властивостей нового антидисбіотичного препарату мукозо-адгезивного гелю фітопрепарату квертулідон, що містить у своєму складі квертулін та імуностимулятор імудон.

У роботі було використано 30 білих щурів лінії Вістар (самці, 5-6 місяців, (215 ± 12) г), розподілених на 3 рівні групи: 1-а (контроль, норма), 2-а та 3-я групи отримували протягом 8 днів щодня *per os* АГБТ (омепразол 1,3 мг/кг, аугментин 50 мг/кг та кларитроміцин 7,5 мг/кг). Щури 3-ї групи з першого дня дослідження отримували аплікації на слизову оболонку ротової порожнини мукозо - адгезивного гелю фітопрепарату квертулідон в дозі 0,5 мг на щура протягом 11 днів.

Евтаназію щурів виконували на 12-й день дослідження під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотального кровопускання з серця.

У крові визначали кількість лейкоцитів, лейкоцитарну формулу та розраховували лімфоцитарний індекс (ЛІ), що представляє собою відношення кількості лімфоцитів до кількості нейтрофілів. У сироватці крові дослідних щурів визначали активності ферментів АЛТ, ЛФ, уреазу та лізоциму.

У гомогенатах печінки (50 мг/мл 0,05 М трис-НСІ буфера рН 7,5) визначали рівень біохімічних маркерів запалення: вміст МДА та активність еластази, активність уреазу (показник мікробного обсіменіння), лізоциму (показник неспецифічного імунітету) бактеріологічним методом, антиоксидантного ферменту каталази та ЛФ. За співвідношенням відносних активностей уреазу і лізоциму розраховували ступінь дисбіозу за Левицьким, а за співвідношенням активності каталази та вмісту МДА розраховували АПІ.

Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали відповідно до рекомендацій [204], визначаючи середні величини (М), похибку середньої величини ($\pm m$) та достовірність відмінностей між середніми за t-критерієм Стьюдента, приймаючи за достовірне значення $\leq 0,05$.

У таблиці 7.6 представлені результати визначення цитологічних показників крові щурів, які отримували АГБТ та мукозо-адгезивний фітопрепарат квертулідон.

З цих даних видно, що хоча абсолютна кількість лейкоцитів у крові піддослідних щурів мало змінюється при АГБТ та після аплікацій на слизову оболонку ротової порожнини фітопрепарату квертулідон, проте істотно

змінюється співвідношення нейтрофілів та моноцитів. Так, відсоток нейтрофілів знижується в 2 рази, тоді як відсоток лімфоцитів зростає в 1,5 рази. Що у кінцевому підсумку призводить до збільшення лімфоцитарного індексу втричі та свідчить про відносне зменшення активності неспецифічного імунітету, який значною мірою забезпечують клітини фагоцити, тоді як можливості імунного захисту зростають.

Таблиця 7.6.

Лейкоцитоз та лейкоцитарна формула крові щурів, які отримували АГБТ та квертулідон ($M \pm m$, $n = 10$)

Показники	Групи		
	1. Контроль	2. АГБТ	3. АГБТ+ квертулідон
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	$13,3 \pm 0,3$	$14,0 \pm 0,3$ $p > 0,05$	$14,9 \pm 0,8$ $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$
Нейтрофіли (Н), %	$42,4 \pm 1,4$	$21,0 \pm 0,9$ $p < 0,01$	$25,8 \pm 1,9$ $p < 0,01$ $p_1 < 0,05$
Лімфоцити (Л), %	$45,2 \pm 1,6$	$66 \pm 2,8$ $p < 0,01$	$58,6 \pm 1,3$ $p < 0,01$ $p_1 < 0,05$
Моноцити, %	$8,8 \pm 0,5$	$6,2 \pm 0,9$ $p < 0,05$	$7,4 \pm 0,9$ $p > 0,05$ $p_1 > 0,3$
Лімфоцитарний індекс (ЛІ)	$1,07 \pm 0,05$	$3,14 \pm 0,09$ $p < 0,001$	$2,27 \pm 0,11$ $p < 0,01$ $p_1 < 0,01$

Примітки:

1. p – порівняно з гр. № 1;
2. p_1 – порівняно з гр. № 2.

Аплікації фітопрепарату на слизову оболонку ротової порожнини, достовірно підвищують відсоток нейтрофілів та достовірно знижують відсоток лімфоцитів і, як наслідок, в 1,4 рази знижують лімфоцитарний індекс. Треба також зазначити, що використання орального гелю фітопрепарату

квертулідон нормалізує знижений при АГБТ рівень моноцитів, що є важливим у формуванні імунного захисту.

Цікавими виявились дані щодо ряду показників крові. У таблиці 7.7 представлені результати визначення активності деяких ферментів в сироватці крові щурів, які отримували АГБТ та аплікації на слизову оболонку ротової порожнини фітопрепарату квертулідон. З цих даних видно, що після АГБТ більш ніж в 3 рази зростає активність ферменту уреазі, яка свідчить про збільшення мікробного обсіменіння крові, тобто про виникнення бактеріємії.

Таблиця 7.7.

Активність ферментів у сироватці крові щурів, які отримували АГБТ та квертулідон ($M \pm m$, $n = 10$)

Показники	Групи		
	1. Контроль	2. АГБТ	3. АГБТ+ квертулідон
Активність уреазі, мк-кат/л	$0,04 \pm 0,01$	$0,13 \pm 0,02$ $p < 0,01$	$0,06 \pm 0,02$ $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$
Активність лізоциму, од/л	131 ± 8	107 ± 4 $p < 0,05$	132 ± 5 $p > 0,8$ $p_1 < 0,05$
Активність АЛТ, мк-кат/л	$0,38 \pm 0,03$	$0,57 \pm 0,04$ $p < 0,05$	$0,44 \pm 0,04$ $p > 0,1$ $p_1 < 0,05$
Активність ЛФ, мк-кат/л	$0,91 \pm 0,08$	$1,45 \pm 0,12$ $p < 0,01$	$1,26 \pm 0,10$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$

Примітки:

1. p – порівняно з гр. № 1;
2. p_1 – порівняно з гр. № 2.

Аплікації фітопрепарату квертулідон знижують активність уреазі більш ніж в 2 рази. Навпаки, активність лізоциму сироватки крові, яка достовірно знижена після АГБТ, під дією пребіотичного та імуномодулятивного препарату фітогелю квертулідон повертається до нормальних показників,

тобто має місце відновлення імунного захисту. У щурів, що брали участь у дослідженні, які отримували АГБТ, достовірно зростає рівень активності «печінкових» маркерів – АЛТ та ЛФ, що може свідчити про можливий розвиток гепатиту та холестазу. Фітопрепарат квертулідон знижує рівень «печінкових» маркерів запалення, проте достовірно знижується лише активність АЛТ (табл. 7.7), що свідчить про гепатопротекторну роль препарату. Дія на стан жовчовидільної системи значно менша.

У подальших дослідах ми вивчали можливі біохімічні механізми ураження печінки. У таблиці 7.8 наведені результати визначення ряду біохімічних показників в печінці щурів, які отримували АГБТ та аплікації на слизову оболонку ротової порожнини гелю фітопрепарату квертулідон. Видно, що після проведення АГБТ достовірно зростає рівень обох маркерів запалення: вміст МДА та активність ферменту еластази. Можливо, має місце оксидативний стрес, котрий і є одним з основних патогенетичних механізмів запалення. Аплікації фітопрепарату квертулідон знижують рівень досліджуваних показників, однак достовірно знижується лише активність ферменту еластази.

У щурів, які отримували АГБТ, виявлено, що в печінці також достовірно зростає активність ЛФ, яка свідчить про розвиток холестазу, і в 1,5 рази збільшується активність ферменту уреазы, що говорить про зростання мікробного обсіменіння органа. Навпаки, активність лізоциму в печінці піддослідних щурів після проведення АГБТ знижується в 2,5 рази.

Застосування фітопрепарату квертулідон знижує підвищений рівень активності ферментів ЛФ та уреазы та мало впливає на активність лізоциму. Що ж стосується активності антиоксидантного ферменту каталази, то вона не змінюється ні після проведення АГБТ, ні після аплікацій на слизову оболонку ротової порожнини фітопрепарату квертулідон (табл. 7.8), тобто в ураженні печінки більше значення має дисбіоз.

Таблиця 7.8.

Біохімічні показники печінки щурів, які отримували АГБТ та квертулідон ($M \pm m, n = 10$)

Показники	Групи		
	1. Контроль	2. АГБТ	3. АГБТ+ квертулідон
Вміст МДА, ммоль/кг	$20,7 \pm 3,0$	$33,9 \pm 3,1$ $p < 0,05$	$30,2 \pm 2,9$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,3$
Активність еластази, мкат/кг	$0,25 \pm 0,01$	$0,31 \pm 0,02$ $p < 0,05$	$0,25 \pm 0,01$ $p = 1,0$ $p_1 < 0,05$
Активність ЛФ, мк- кат/кг	$5,16 \pm 0,42$	$6,56 \pm 0,50$ $p < 0,05$	$5,79 \pm 0,44$ $p > 0,3$ $p_1 > 0,2$
Активність уреазы, мк-кат/кг	$0,21 \pm 0,02$	$0,32 \pm 0,02$ $p < 0,01$	$0,24 \pm 0,02$ $p > 0,3$ $p_1 < 0,05$
Активність лізоциму, од/кг	104 ± 12	41 ± 8 $p < 0,01$	53 ± 9 $p < 0,01$ $p_1 > 0,3$
Активність каталази, мкат/кг	$6,33 \pm 0,08$	$6,26 \pm 0,06$ $p > 0,3$	$6,32 \pm 0,35$ $p > 0,9$ $p_1 > 0,5$

Примітки:

1. p – порівняно з гр. № 1;
2. p₁ – порівняно з гр. № 2.

Подальші дослідження повністю це підтвердили. Так, на рис. 7.3 -7.4 (* - $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою; ** - $p < 0,05$ порівняно з групою щурів, що отримували антигелікобактерну терапію) показані результати визначення ступеня дисбіозу за Левицьким, з яких видно, що АГБТ значно (майже в 4 рази) збільшує ступінь дисбіозу як в сироватці крові, так і в печінці. Оральні аплікації фітопрепарату квертулідон достовірно знижують ступінь дисбіозу, однак не повертають до показників норми. Можливо, для повної нормалізації цього показника необхідно, або збільшення дози препарату, або більш тривале

лікування, хоча за спрямованістю терапевтичної дії препарати можуть бути рекомендовані до використання в клінічній практиці.

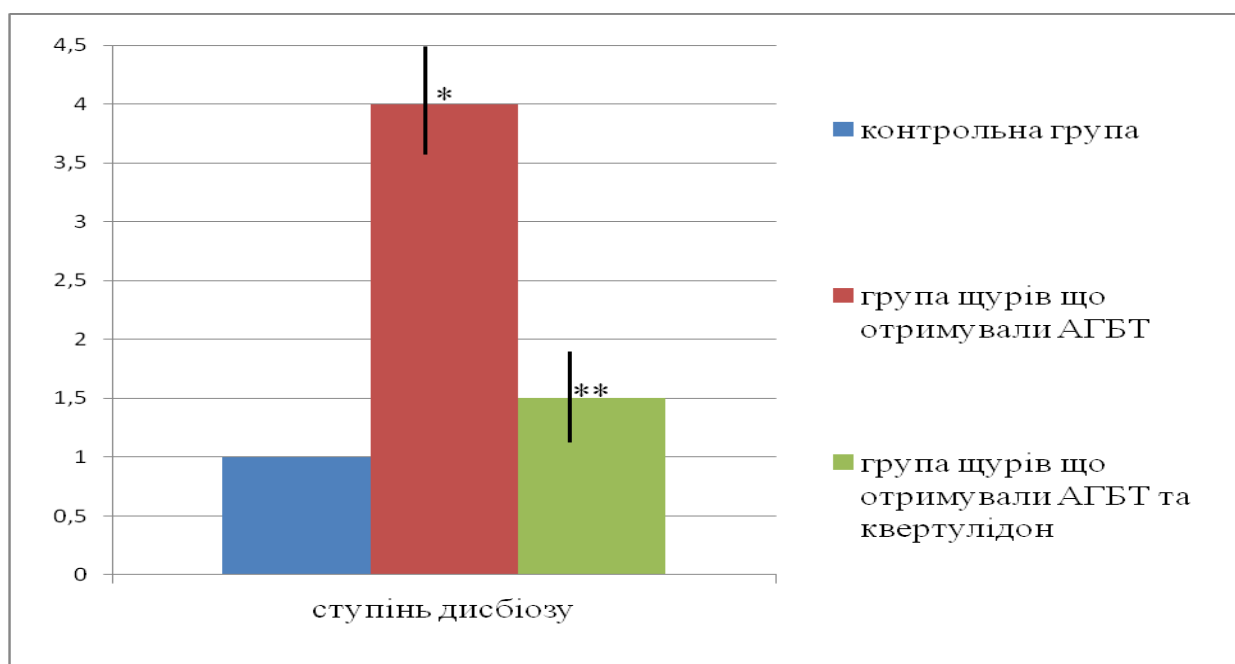


Рис. 7.3. Ступінь дисбіозу у щурів в сиворотці крові, які отримували антигелікобактерну терапію та квертулідон

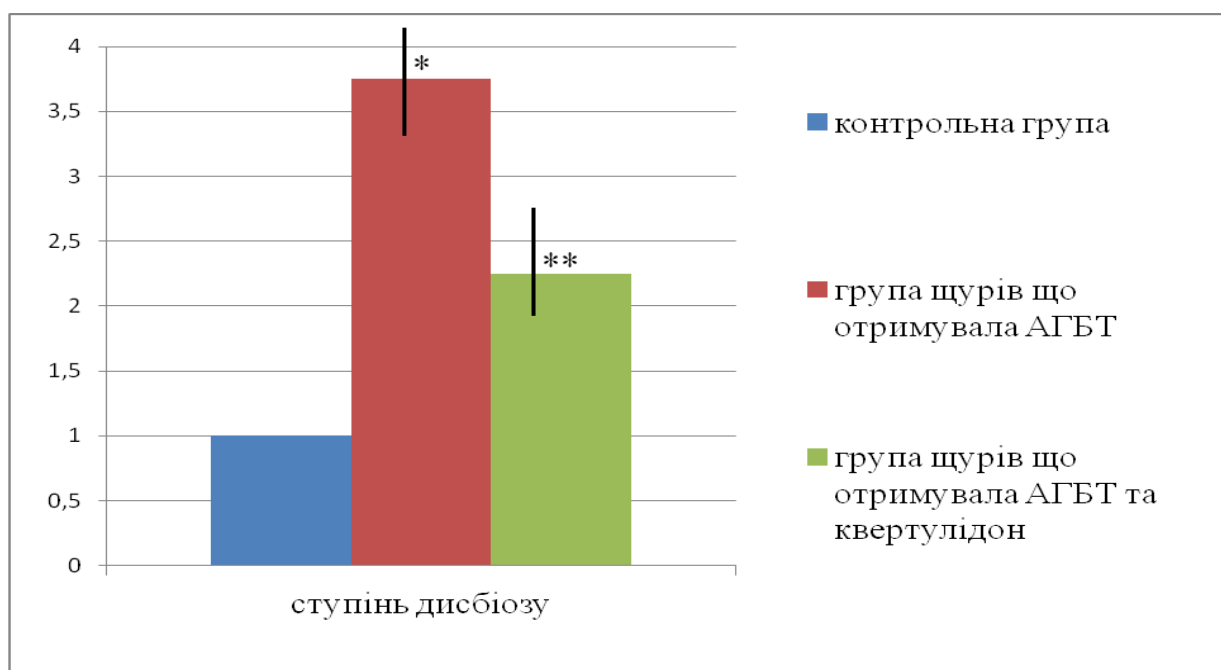


Рис. 7.4. Ступінь дисбіозу у щурів в печінці, які отримували антигелікобактерну терапію та квертулідон

Дисбіоз, що реєструвався в крові, міг бути наслідком порушення роботи печінки. Дійсно, на рис. 7.5 (* - $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою; ** - $p < 0,05$ порівняно з групою щурів, що отримували АГБТ) наведено виявлені зміни АПІ в печінці, що відображає порушення балансу процесів перекисного окислення ліпідів і антиоксидантного захисту з подальшою їх нормалізацією. Видно, що застосування АГБТ призводить до достовірного зниження АПІ, а оральні аплікації фітопрепарату квертулідон сприяють тенденції до підвищення цього індексу.

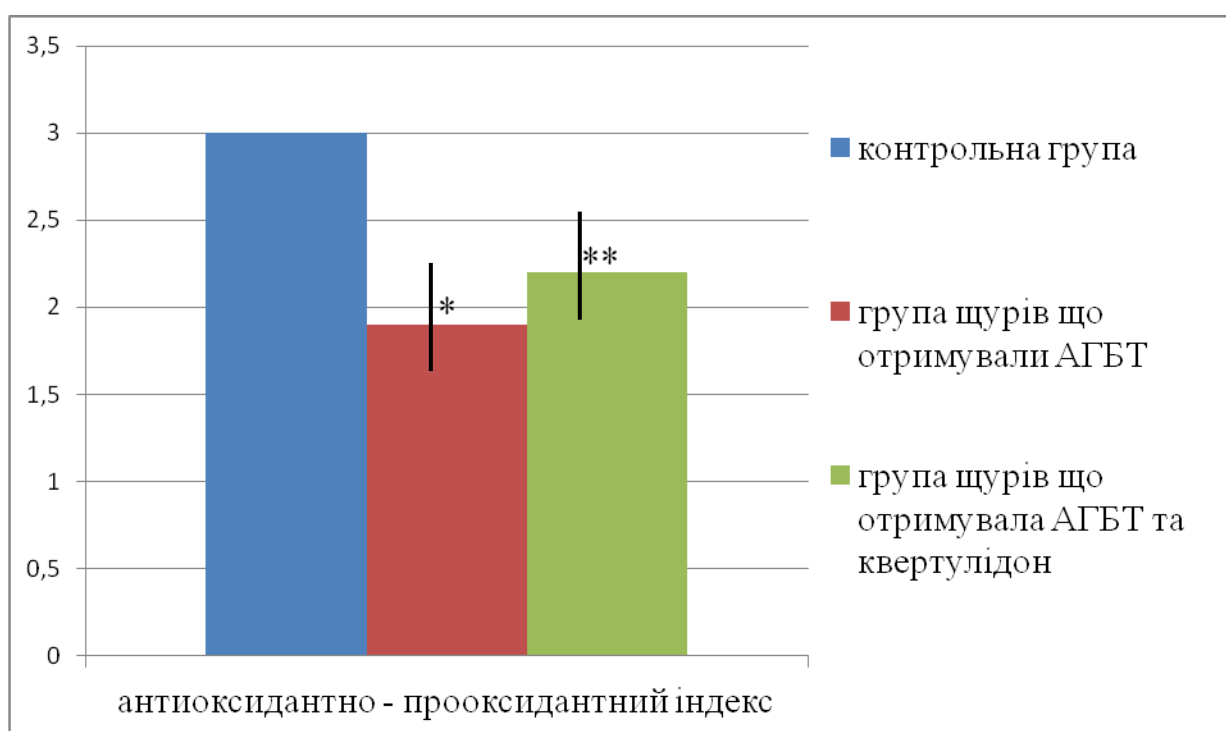


Рис. 7.5. Індекс АПІ в печінці щурів, які отримували антигелікобактерну терапію та квертулідон

Таким чином, проведені нами дослідження ще раз підтвердили, що розвиток ускладнень після проведення АГБТ призводить до порушення функціонального стану печінки швидше всього за механізмом виникнення запалення та розвитком системної ендотоксинемії. В основі цих порушень можуть бути зміни антимікробної функції печінки, що проявляється

розвитком дисбіозу як в печінці, так і в крові. Однією з причин розвитку дисбіозу може бути імунодефіцит, що виникає після АГБТ, головним чином, за рахунок зниження рівня неспецифічного імунітету, про що свідчить зниження відсотка фагоцитів та активності лізоциму. Не треба виключати можливість впливу препаратів на мікрофлору кишечника.

Таким чином, наявні ознаки первинного ураження печінки та вторинного, внаслідок дисбіозу кишечника, формують декілька хибних кіл. Позитивна дія аплікацій на слизову оболонку ротової порожнини фітопрепарату «Квертулідон» на тлі АГБТ, можливо, базується на його антиоксидантних, імуностимулюючих та пребіотичних властивостях.

Ці дані дають підставу для проведення клінічних досліджень лікувально-профілактичної дії оральних аплікацій гелю - фітопрепарату квертулідон у пацієнтів, які отримують АГБТ, з метою запобігання чи зменшення розвитку негативних наслідків цієї терапії. Треба зазначити, що перспективними для використання є різноманітні препарати, які володіють антиоксидативною дією, що посилюється антидисбіотичними властивостями.

Матеріали 7 розділу опубліковані у:

1. Гоженко АИ, Шухтина ИН, Петренко АА. Дисбиотические осложнения в желудке крыс при анти хеликобактерной терапии и их профилактика кверцетин – содержащими препаратами. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2015;2(40):131-136. *(Внесок дисертанта – участь у розробці загальної концепції роботи, аналіз літератури та узагальнення даних, написання статті).*

2. Успенский ОУ Шухтина ИН. Экспериментальная профилактика с помощью кверцетин содержащих оральных гелей дисбиотических осложнений у крыс, получавших антихеликобактерную терапию. Вісник морської медицини. 2015;1(66):76-81. *(Внесок дисертанта – аналіз*

літературних джерел, участь у систематизації матеріалу, статистична обробка результатів та їх інтерпретація).

3. Шухтин ВВ, Гоженко АИ, Левицький АП, Шухтина ИН. Биохимические маркеры воспаления и дисбиоза в коже крыс с иммунодефицитом, кишечным дисбиозом и действием липополисахариды. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2013;2.П(32-П):90-94. *(Внесок дисертанта – участь у розробці загальної концепції роботи, аналіз літератури та узагальнення даних, написання статті).*

4. Шухтин ВВ, Гоженко АИ, Левицький АП, Шухтина ИН. Влияние квертулина на биохимические показатели сыворотки крови крыс с иммунодефицитом. Дерматологія та венерологія. 2013;3(61):38-44. *(Внесок дисертанта – аналіз літератури та узагальнення даних, написання статті).*

5. Шухтин ВВ, Левицький АП, Гоженко АИ, Шухтина ИН, Томилина ТВ. Спосіб профілактики дисбіозу на тлі імунодефіциту в експерименті. Патент на корисну модель № 88116 від 25.02.2014 р. *(Внесок дисертанта – участь в систематизації результатів та їх інтерпретація).*

6. Шухтина ИН. Влияние препаратов растительных полифенолов на состояние печени крыс при экспериментальном преднизолоновом гастрите. Journal of Health Sciences. 2014;4(11):41-48.

7. Шухтина ИН, Васюк ВЛ, Бобрик ЛМ. Влияние антихеликобактерной терапии на состояние печени у крыс. Клінічна та експериментальна патологія. 2015;XIV.1(51):200-204. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, участь у систематизації матеріалу, статистична обробка результатів та їх інтерпретація).*

8. Шухтина ИН. Гепатопротекторное свойства квертулина при экспериментальной антихеликобактерной терапии. Journal of Education, Health and Sport. 2015;5(3):47-54.

9. Шухтина ИН, Петренко АА, Успенский ОЕ, Гоженко АИ, Шухтин ВВ, Бобрик ЛМ, Борис РН. Развитие дисбиоза и воспаления в организме крыс, получавших антихеликобактерную терапию и их профилактика

антидисбиотическим препаратом «Квертулидон». Journal of Education, Health and Sport. 2015;5(11):227-237. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, участь у систематизації матеріалу, статистична обробка результатів та їх інтерпретація).*

10. Шухтіна ІН, Петренко АА, Успенский ОЕ, Гоженко АИ. Развитие дисбиоза и воспаления в организме крыс, получавших антихеликобактерную терапию и их профилактика антидисбиотическим препаратом «Квертулидон». Journal of Education, Health and Sport. 2016;6(6):619-628. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, систематизація матеріалу, узагальнення даних, написання статті).*

12. Шухтіна ІН, Шухтін ВВ. Реакция печени крыс при экспериментальном преднизолоновом гастрите, коррекция препаратом, содержащим растительные полифенолы. Вища школа в рішенні проблем внутрішньої медицині: Х Ювілейна Південноукраїнська науково-практична конференція; 2015 квіт. 9; Одеса. Одеса; 2015, с. 140-141. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, участь у систематизації матеріалу, статистична обробка результатів та їх інтерпретація).*

13. Гоженко АІ, Шухтіна ІМ. Дисбіотичні ускладнення в шлунку щурів, які отримували антигелікобактерну терапію та їх профілактика кверцитинвмісними препаратами. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2023;12(71-72):305–310. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo10436577> *(Внесок дисертанта – самостійно проведено пошук та узагальнення даних джерел вітчизняної та зарубіжних джерел літератури, підготовку матеріалів до друку).*

РОЗДІЛ 8

АНТИГЕЛІКОБАКТЕРНА ТЕРАПІЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕЛІКОБАКТЕРІОЗ З ВИКОРИСТАННЯМ ФІТОПРЕПАРАТУ КВЕРТУЛІН

Результати експериментальних досліджень з вивчення ефектів антидисбіотичних препаратів на показники функціонального стану печінки показали наявність у них гепатопротекторних властивостей та послуговували обґрунтуванням використаних при комплексній терапії ГГ антидисбіотичного фітопрепарату квертулін.

Всім пацієнтам з ХГБ, ВХШ та ВХДПК, починаючи з 14-го дня проведення АГБТ, рекомендували одночасно приймати фітопрепарат квертулін по 2 таблетки 3 рази на день після їди протягом 14 днів. Цей препарат містить у собі кверцитин, інулін і цитрат кальцію, є антидисбіотичним препаратом і відноситься до групи про- і пребіотиків.

Таким чином, квертулін - це дієтична добавка до раціону харчування. Дія квертуліну в складі добавки направлена на стимуляцію власних захисних систем організму. Складова частина інуліну надає антидисбіотичну дію, стимулюючи зростання пробіотичної мікрофлори та усуваючи явища дисбактеріозу. Цитрат кальцію - найбільш біологічно доступна форма незамінного елемента кальцію, яка нормалізує його обмін аж до стимуляції мінералізації кісткової тканини, усуваючи явища остеопорозу.

Поєднання трьох компонентів квертуліна в експерименті забезпечує ефективний лікувально-профілактичний ефект, завдяки якому ліквідується кишковий дисбіоз і надається захист пошкодженій печінці. Крім того, комбінація активних компонентів попереджає транслокацію бактерій, знижує активність прозапальних та прооксидантних систем організму.

На тлі АГБТ та прийому препарату квертулін за даними наших досліджень у пацієнтів досліджуваної групи, а це хворі на хронічний

гелікобактеріоз (53 людини), хронічний неатрофічний гастрит (24 хворих), ВХШ (17 хворих) та ВХДПК (12 хворих), зменшилась кількість скарг на важкість та розпирання в правому підребер'ї у 4 (7,5 %) пацієнтів, нудота у 2 (3,8 %) пацієнтів, метеоризм у 3 (5,7 %) хворих, біль та дискомфорт по ходу петель кишечника у 5 (9,4 %) пацієнтів, бурчання після їди у 2 (3,8 %) хворих, закрепи у 1 (1,9 %) хворого, діарея та блювання не спостерігалися у жодного хворого.

Таблиця 8.1.

Скарги хворих на ХГБ, ВХШ та ВХДПК через 30 діб після проведення АГБТ з використанням фітопрепарату квертулін

Скарги	Пацієнти (n=53 осіб) (100%)
Важкість та розпирання в правому підребер'ї	4 (7,5 %)
Нудота	2 (3,8 %)
Метеоризм	3 (5,7 %)
Біль та дискомфорт по ходу петель кишечника	5 (9,4 %)
Бурчання після їжі	2 (3,8 %)
Закрепи	1 (1,9 %)
Діарея	-
Блювання	-

Примітка. n - кількість досліджень.

Дані копрологічного дослідження, отримані у хворих на ХГБ, ВХШ та ВХДПК після проведення АГБТ та прийому препарату квертулін, свідчать про нормалізацію показників мікрофлори кишечника (табл 8.2).

При проведенні біохімічного дослідження показників ГБС у хворих на ХГБ, ВХШ та ВХДПК після проведення АГБТ за схемою з подальшим призначенням еубіотика квертулін, як показано в таблиці 8.3, відновилися та значно покращилися біохімічні показники ГБС, в тому числі показники холестазу (гамма-глутамілтрансферази) та цитолізу (АЛТ, АСТ та ЛФ).

Таблиця 8.2.

Дані копрологічного дослідження хворих на ХГБ, ВХШ та ВХДПК через 30 діб після проведення АГБТ та прийому фітопрепарату квертулін.

Показники копрологічного дослідження	Пацієнти (n=45чол) (100%)
Неоформлений кал	2 (4,4 %)
Ознаки запалення (лейкоцити, слиз)	3 (6,7 %)
Йодофільна флора,	2 (4,4 %)
Внутрішньоклітинний крохмаль	1 (2,2 %)
Перетравлена клітковина	0 (0 %)
Нейтральний жир	2(4,4 %)

Примітка. n - кількість досліджень.

Таблиця 8.3.

Дані біохімічного дослідження ГБС у хворих на ХГБ, ВХШ та ВХДПК через 30 діб після проведення АГБТ та прийому фітопрепарату квертулін

Дані біохімічного дослідження	Контроль (n=20)	Через 30 діб після проведення АХБТ + квертулін, (n=25)
Загальний білок, г/л	75,12±1,91	75,71 ± 2,14
Холестерин, ммоль/л	4,98±0,95	5,08±1,32
Білірубін загальний, мкмоль/л	13,55±2,15	18,12±2,11*
Білірубін прямий, мкмоль/л	3,54±0,98	4,01± 0,74*
Білірубін непрямий, мкмоль/л	10,74±2,26	15,03±1,87*
АЛТ, од	21,72±1,28	57,02±1,93*
АСТ, од/л	19,91±3,09	34,73±3,12*
Лужна фосфатаза, од/л	168,61±11,19	232,06±9,54*
Тимолова проба, од	1,56±0,97	2,18±0,25
Сечовина, ммоль/л	5,22±0,63	5,35±1,13
Глюкоза, ммоль/л	5,14±0,86	5,31±0,59

Примітки:

1. n - кількість досліджень;
2. * - статистично достовірні зміни відносно контрольної групи, $p < 0.05$

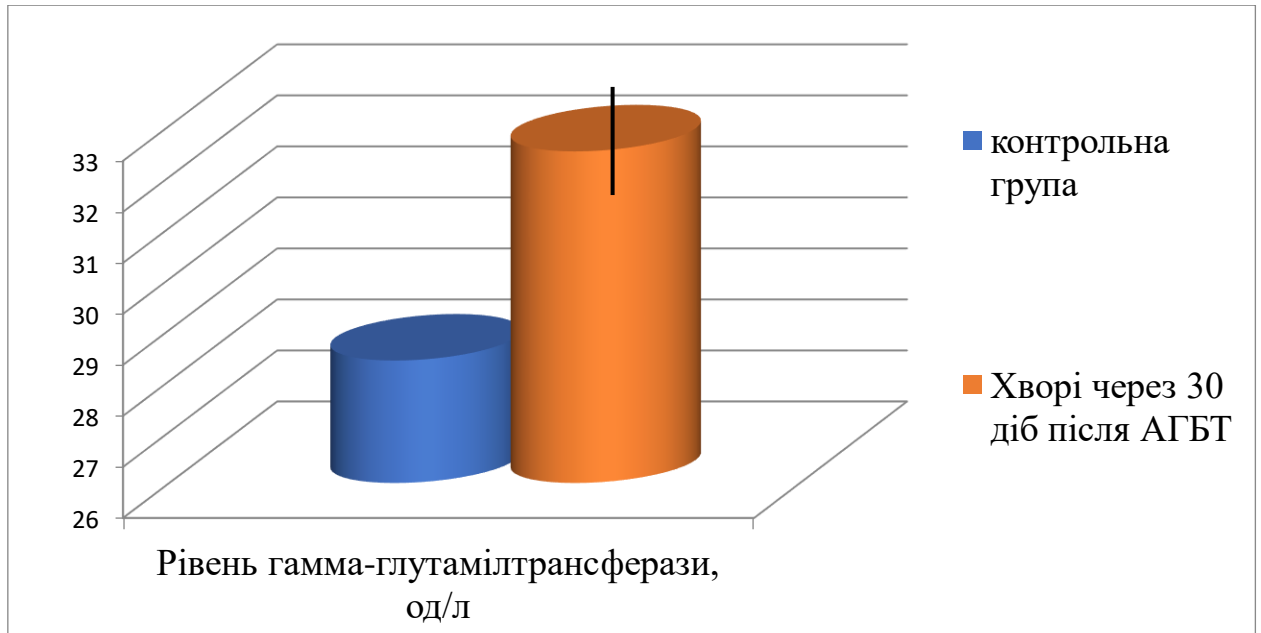


Рис. 8.1. Дані біохімічного дослідження гамма-глутамілтрансфери у хворих на ХГБ, ВХШ та ВХДПК на 30 добу після проведення АГБТ і прийому фітопрепарату квертулін у жінок

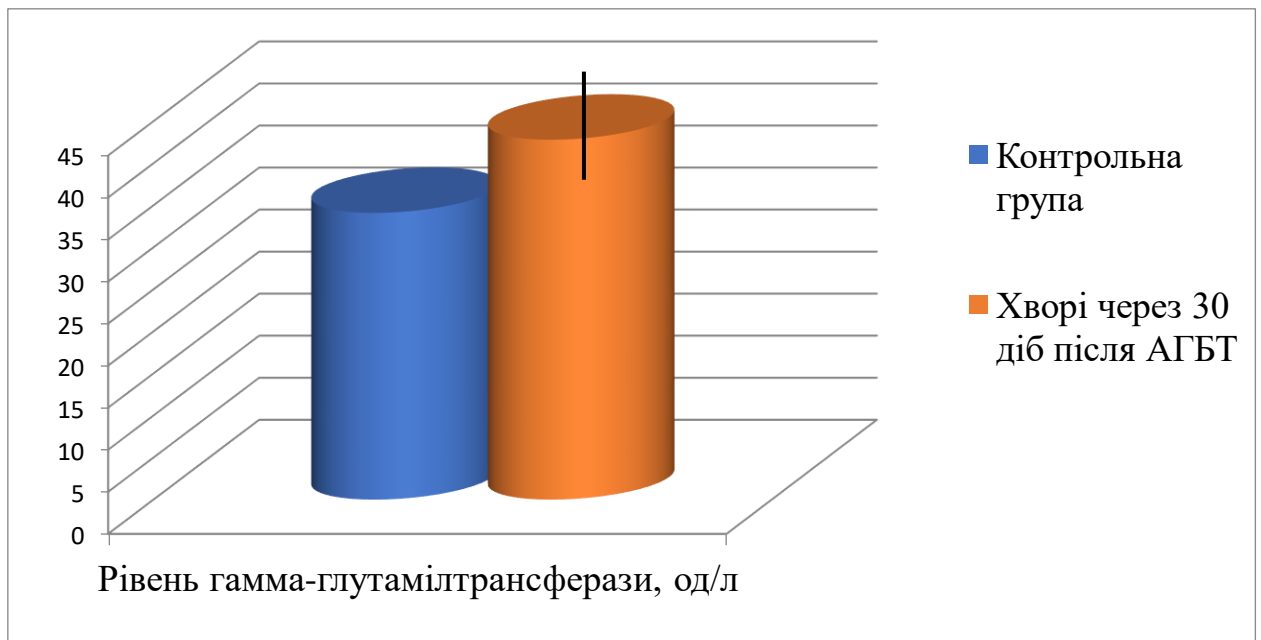


Рис. 8.2. Дані біохімічного дослідження гамма-глутамілтрансфери у хворих на ХГБ, ВХШ та ВХДПК на 30 добу після проведення антигелікобактерної терапії і прийому фітопрепарату квертулін у чоловіків

Як бачимо на рис. 8.1-8.2 показники ферменту гамма-глутамілтрансферази у хворих (чоловіки (n = 11) ($42,51 \pm 5,12$) од/л та жінки (n = 14) ($32,43 \pm 3,31$) од/л) на ХГБ, ВХШ та ВХДПК після проведення АГБТ на 30 добу практично нормалізувалися на тлі призначення фітопрепарату квертулін, зменшилися прояви холестазу, про що свідчать показники контрольних груп чоловіки (n = 10) ($34,07 \pm 0,98$) од/л та жінки (n = 10) ($28,32 \pm 2,74$) од/л.

Для оцінки ступеня порушення мікрофлори кишечника ми визначили зміни місцевої неспецифічної резистентності методом визначення активності лізоциму та уреаз, як прямих чинників, що підтверджують дисбіотичні порушення ШКТ у хворих на ХГБ, ВХШ та ВХДПК до призначення АГБТ, під час проведення АГБТ та проведення АГБТ з включенням до схеми лікування фітопрепарату квертулін.

Стан мікробіоцинозу у даних хворих визначали ферментативним методом Левицького А.П. (2007) за співвідношенням активності уреаз за Несслер (1996) до активності лізоциму за Левицьким А.П. та Жигіною А.А. (2005). За даними нашого дослідження у хворих на ХГБ, ВХШ та ВХДПК в достовірно знижується показник активності ферменту лізоциму, представлений на рис. 8.3, до призначення лікування, під час проведення АГБТ та відновлення показника активності ферменту лізоциму при застосуванні фітопрепарату квертулін в стандартній дозі.

Також відбувається значне підвищення активності уреаз, дані представлені на рис. 8.4 до призначення лікування, під час проведення АГБТ та зниження показника активності ферменту уреаз при застосуванні в додаванні в схему АГБТ фітопрепарату «Квертулін» в стандартній дозі. Активність ферменту уреаз знаходиться в зворотній залежності від активності лізоциму, що свідчить про порушення в співвідношенні нормальної мікрофлори ШКТ у хворих на ХГБ, ВХШ та ВХДПК.

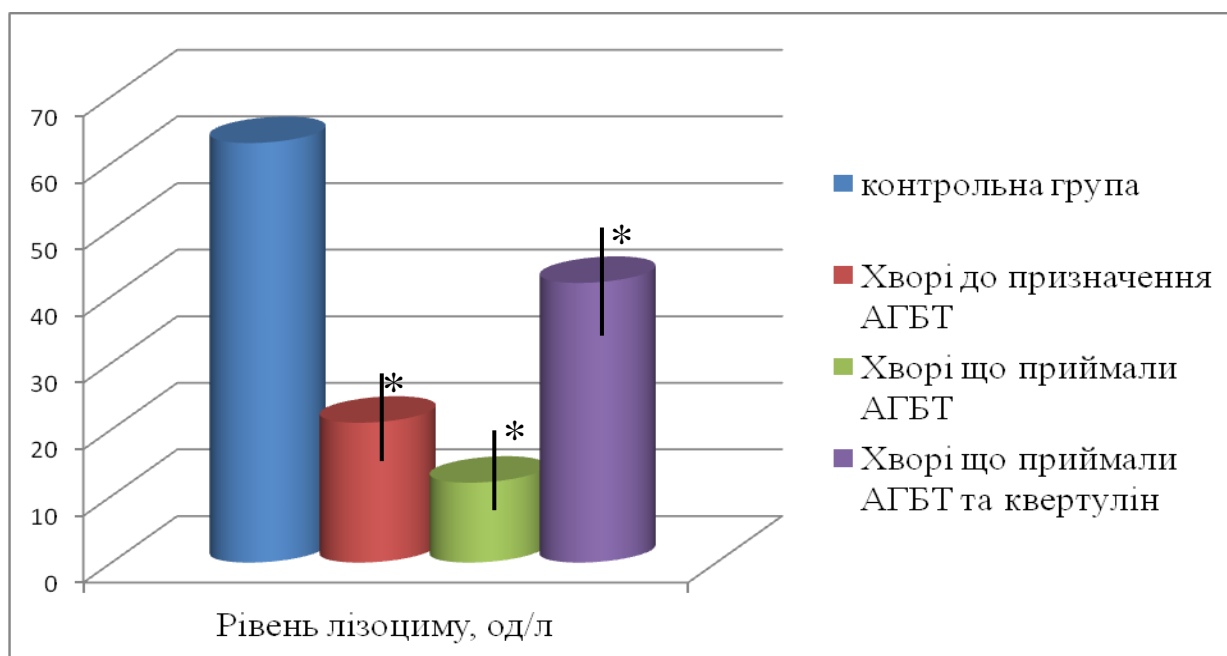


Рис. 8.3. Показники рівня ферментів лізоциму порожнини рота у хворих на ХГБ, ВХШ та ВХДПК до призначення лікування, під час проведення АГБТ та АГБТ із застосуванням фітопрепарату квертулін.

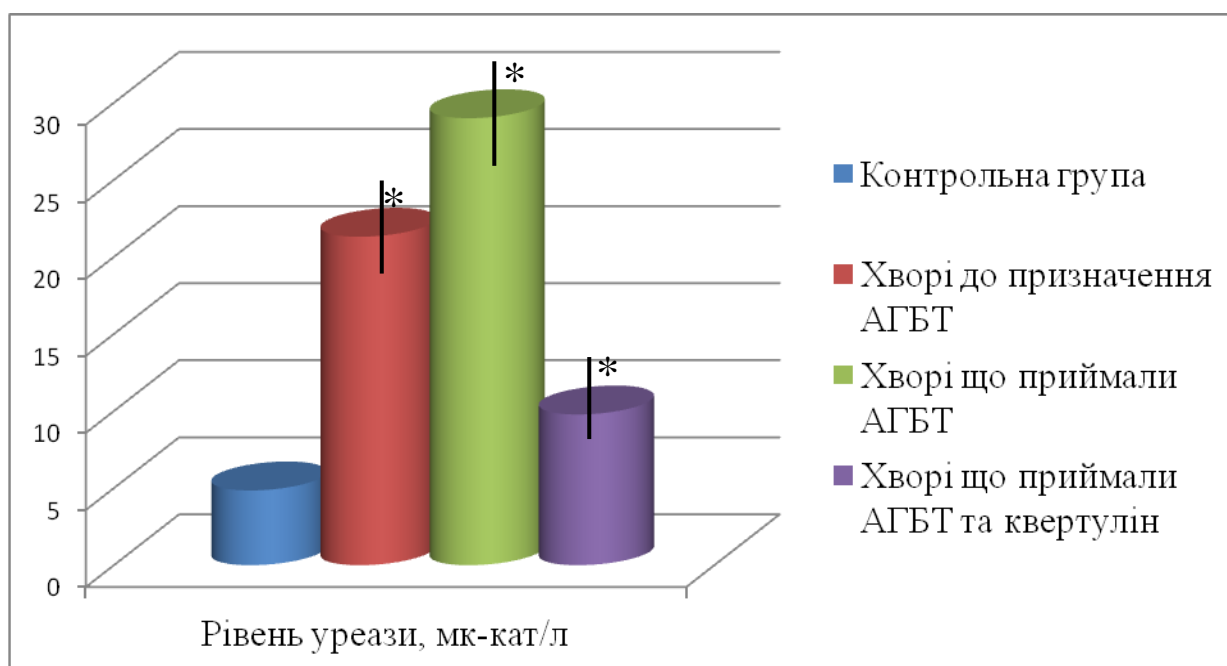


Рис. 8.4. Показники рівня ферменту уреазы порожнини рота у хворих на ХГБ, ВХШ та ВХДПК до призначення лікування, під час проведення АГБТ та АГБТ із застосуванням фітопрепарату квертулін

Таким чином, у хворих на ХГБ, ВХШ та ВХДПК достовірно знижується активність лізоциму та різко збільшується активність уреаз, що дає нам можливість розрахувати показник ступеня дисбіозу за методом Левицького. На рис. 8.5. показаний ступінь дисбіозу, який різко зростає (майже в 22 рази!) у хворих на ХГБ, ВХШ та ВХДПК під час проведення АГБТ він складає ($22,6 \pm 1,4$) од. порівняно з контрольною групою ($1,0 \pm 0,10$) од.

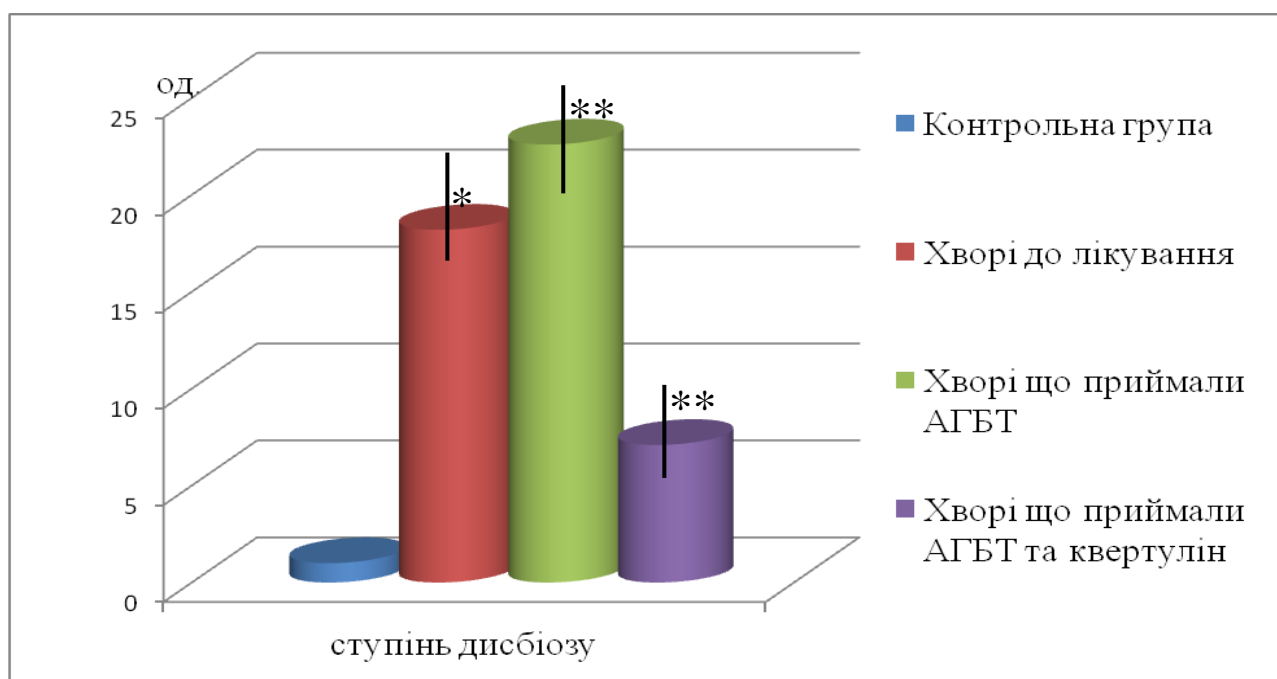


Рис. 8.5. Ступінь дисбіозу у хворих на ХГБ, ВХШ та ВХДПК до призначення лікування, під час проведення АГБТ та АГБТ із застосуванням фітопрепарату квертулін

Ці дані свідчать про порушення співвідношення нормальної мікрофлори в ШКТ при призначенні АБП у поєднанні з їх токсичною дією на ГБС.

Також усім хворим було виконано ультразвукове дослідження черевної порожнини в результаті чого виявлено поліпшення структури, об'єму та форми печінки. Дані представлені на рисунках 8.6-8.13 та підсумовані у табл. 8.4.

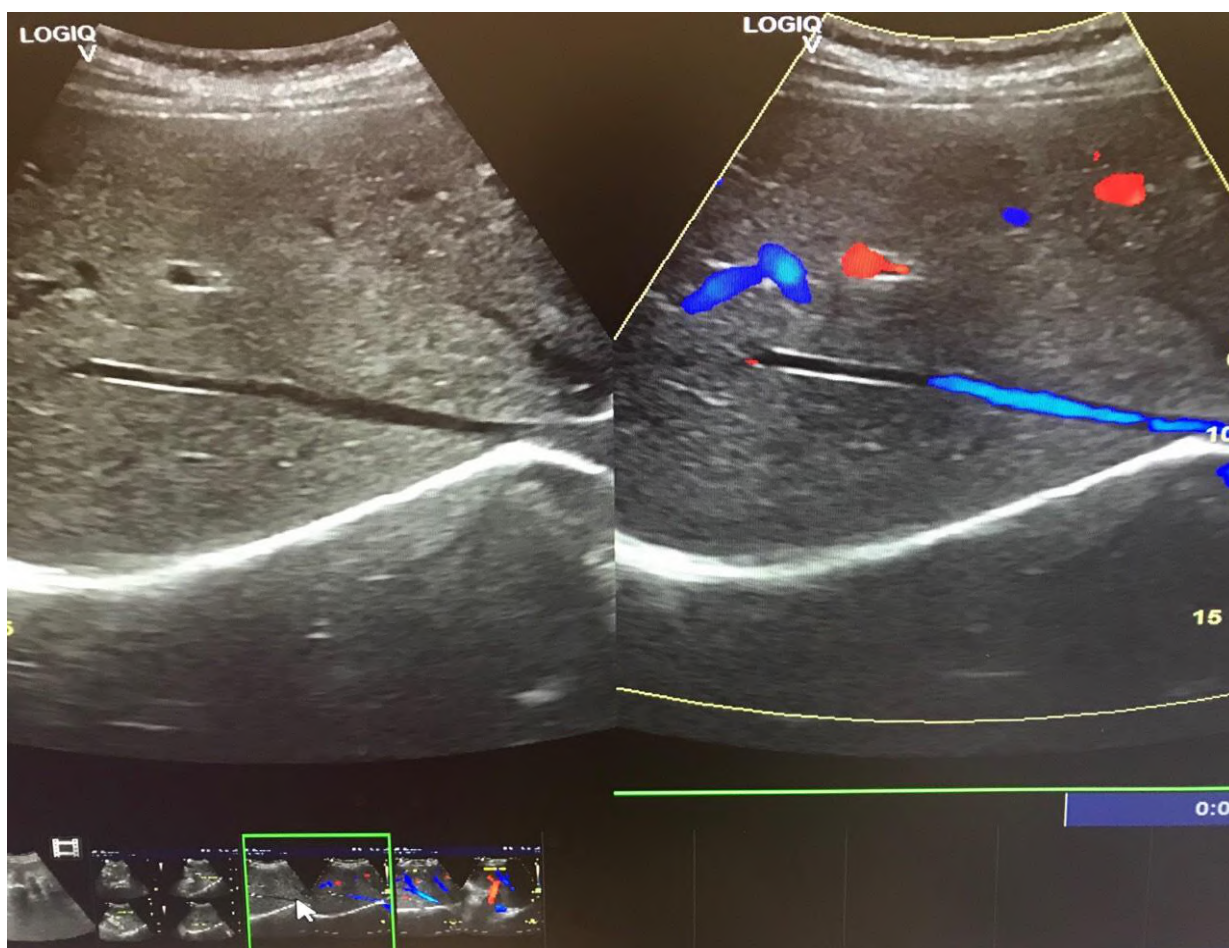


Рис. 8.6. Пацієнтка А. 58 років, діагноз: хронічний поверхневий гастродуоденіт, асоційований гелікобактер пілорі (++) , ремісія, дистрофічні зміни паренхіми печінки, УЗД печінки виконанно на 30 добу проведення антигелікобактерної терапії згідно з V Маастрихтським консенсусом та прийомом фітопрепарату квертулін за схемою

Зміни, які були виявлені при ультразвуковому дослідженні, підтверджують наявність структурних змін печінки у хворих на хронічний гелікобактеріоз. Звертає увагу наявність дифузних змін печінкової тканини у вигляді жирової інфільтрації.



Рис. 8.7. Хворий Ф. 51 рік, діагноз: хронічний гелікобактеріоз, виразкова хвороба шлунка, стадія ремісії, дифузні зміни паренхіми печінки, УЗД печінки виконано на 30 добу від проведення антигелікобактерної терапії згідно з V Маастрихтським консенсусом та прийомом фітопрепарату квертулін внутрішньо за схемою

Виявлені зміни при ультразвуковому дослідженні підтверджують наявність структурних змін печінки у хворих на хронічний гелікобактеріоз у вигляді жирової інфільтрації печінкової тканини.

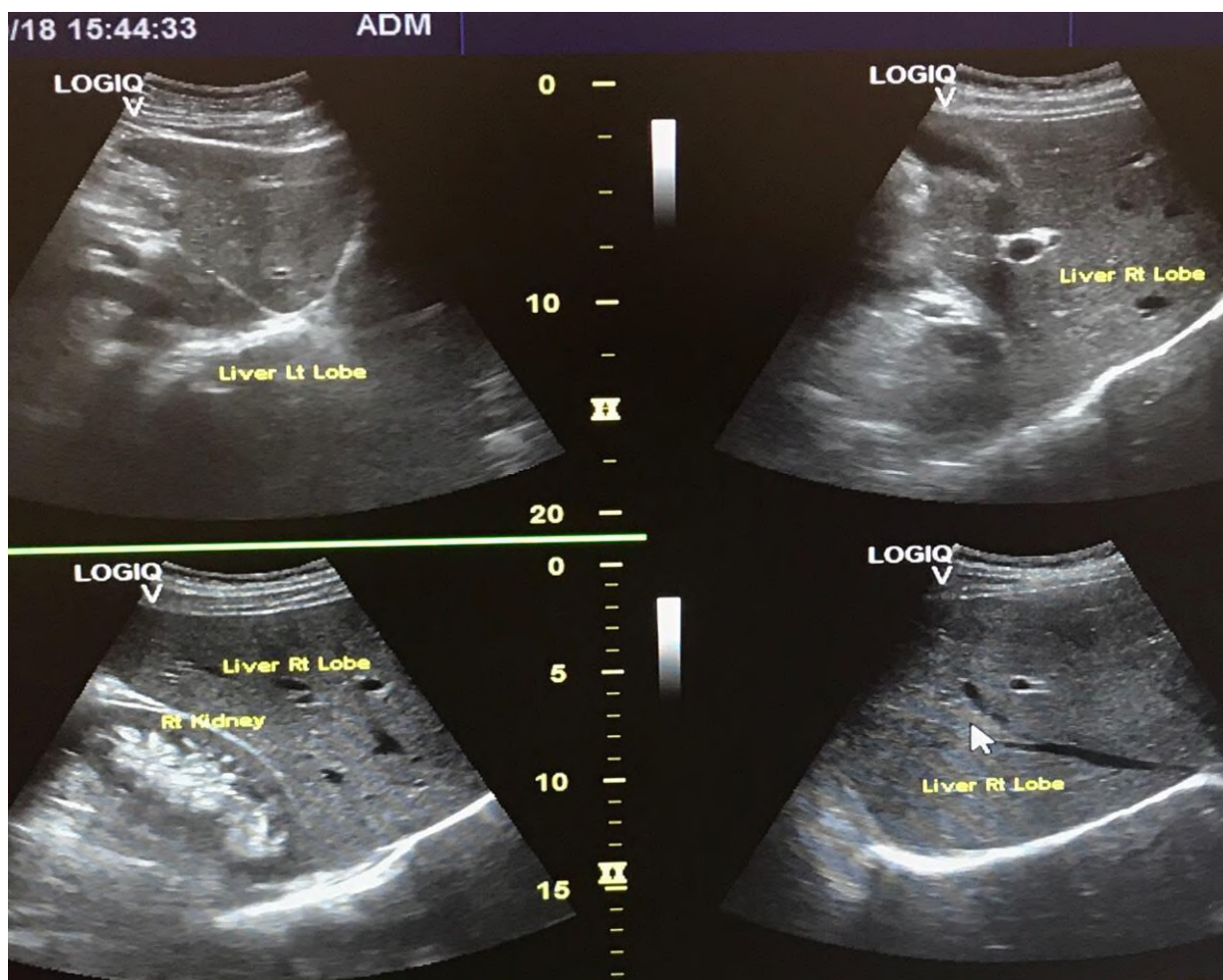


Рис. 8.8. Пацієнт К. 52 роки, діагноз: хронічний ерозивний гастрит, асоційований гелікобактер пілорі (++) , стадія ремісії, фіброзно-дифузні зміни паренхіми печінки, УЗД печінки виконанно на 30 добу від проведення антигелікобактерної терапії згідно з V Маастрихтським консенсусом та прийомом фітопрепарату квертулін за схемою

Структурні зміни печінкової тканини, що були виявлені при ультразвуковому дослідженні, підтверджують наявність змін з боку печінки у хворих на хронічний гелікобактеріоз, що проявляється у вигляді незначної жирової інфільтрації.



Рис. 8.9. Пацієнт Д. 63 роки, діагноз: хронічний поверхневий гастродуоденіт, асоційований гелікобактер пілорі (+++), стадія ремісії, дифузно-дистрофічні зміни паренхіми печінки, УЗД печінки виконано на 30 добу проведення антигелікобактерної терапії згідно з V Маастрихтським консенсусом та прийомом фітопрепарату квертулін за схемою

Зміни, які були виявлені при ультразвуковому дослідженні підтверджують наявність структурних змін печінки у хворих на хронічний гелікобактеріоз. Звертає увагу наявність дифузних змін печінкової тканини у вигляді незначної жирової інфільтрації.

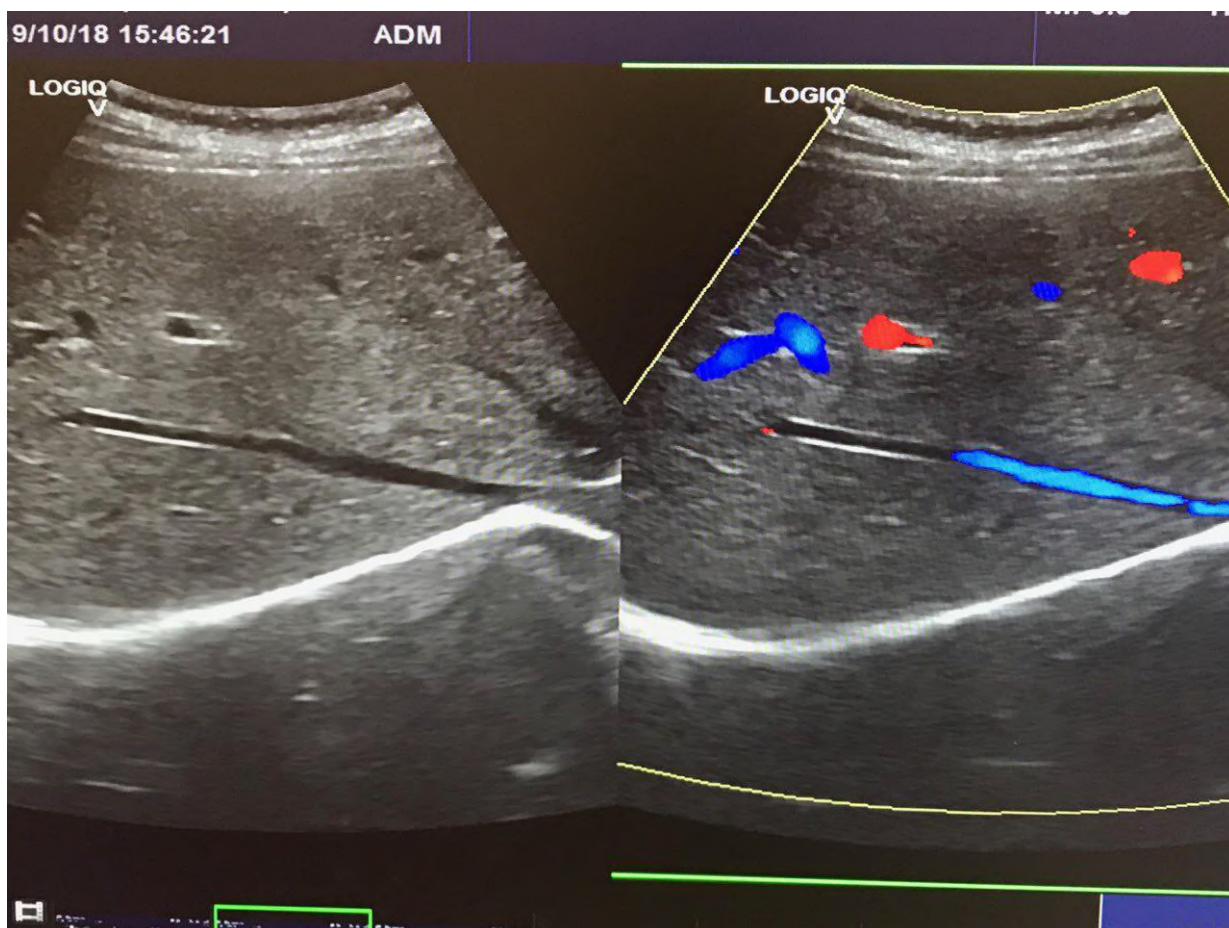


Рис. 8.10. Хворий Б. 48 років, діагноз: хронічний неатрофічний гастрит, виразкова хвороба шлунка, стадія ремісії, дифузні зміни паренхіми печінки, УЗД печінки виконано на 30 добу проведення антигелікобактерної терапії згідно з V Маастрихтським консенсусом та прийомом фітопрепарату квертулі за схемою

Виявлені зміни при ультразвуковому дослідженні підтверджують наявність структурних змін печінки у хворих на хронічний гелікобактеріоз. Звертає увагу наявність дифузних змін печінкової тканини у вигляді жирової інфільтрації.

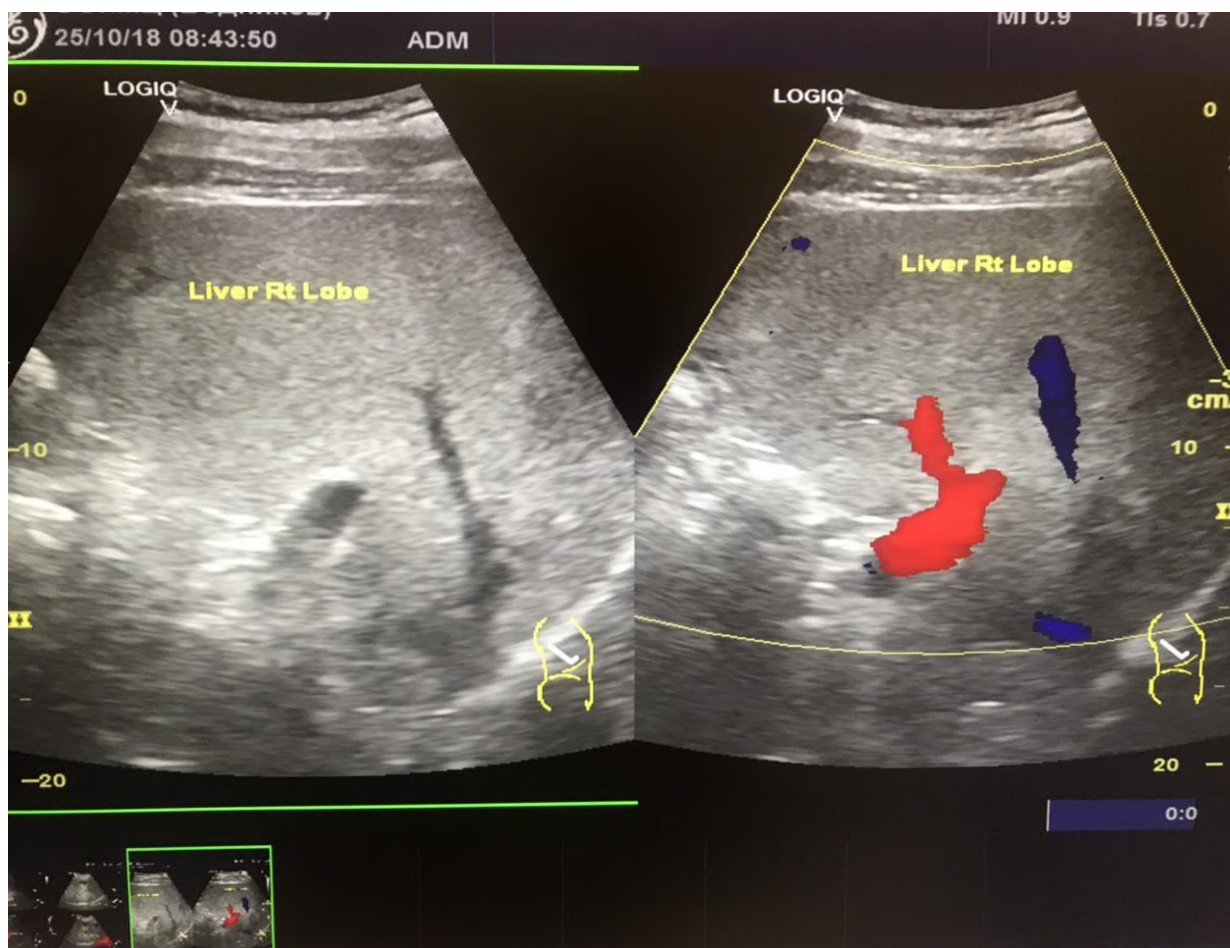


Рис. 8.11. Пацієнтка Л. 57 років, діагноз: хронічний неатрофічний гастрит, виразкова хвороба цибулини дванадцятипалої кишки (+++), стадія ремісії, дифузні зміни паренхіми печінки, УЗД печінки виконано на 30 добу проведення антигелікобактерної терапії згідно з V Маастрихтським консенсусом та прийомом фітопрепарату квертулін за схемою

Зміни, які були виявлені при ультразвуковому дослідженні підтверджують наявність структурних змін печінки у хворих на хронічний гелікобактеріоз. Звертає увагу наявність дифузних змін печінкової тканини у вигляді незначної жирової інфільтрації та фіброзної зміни гепатоцитів.

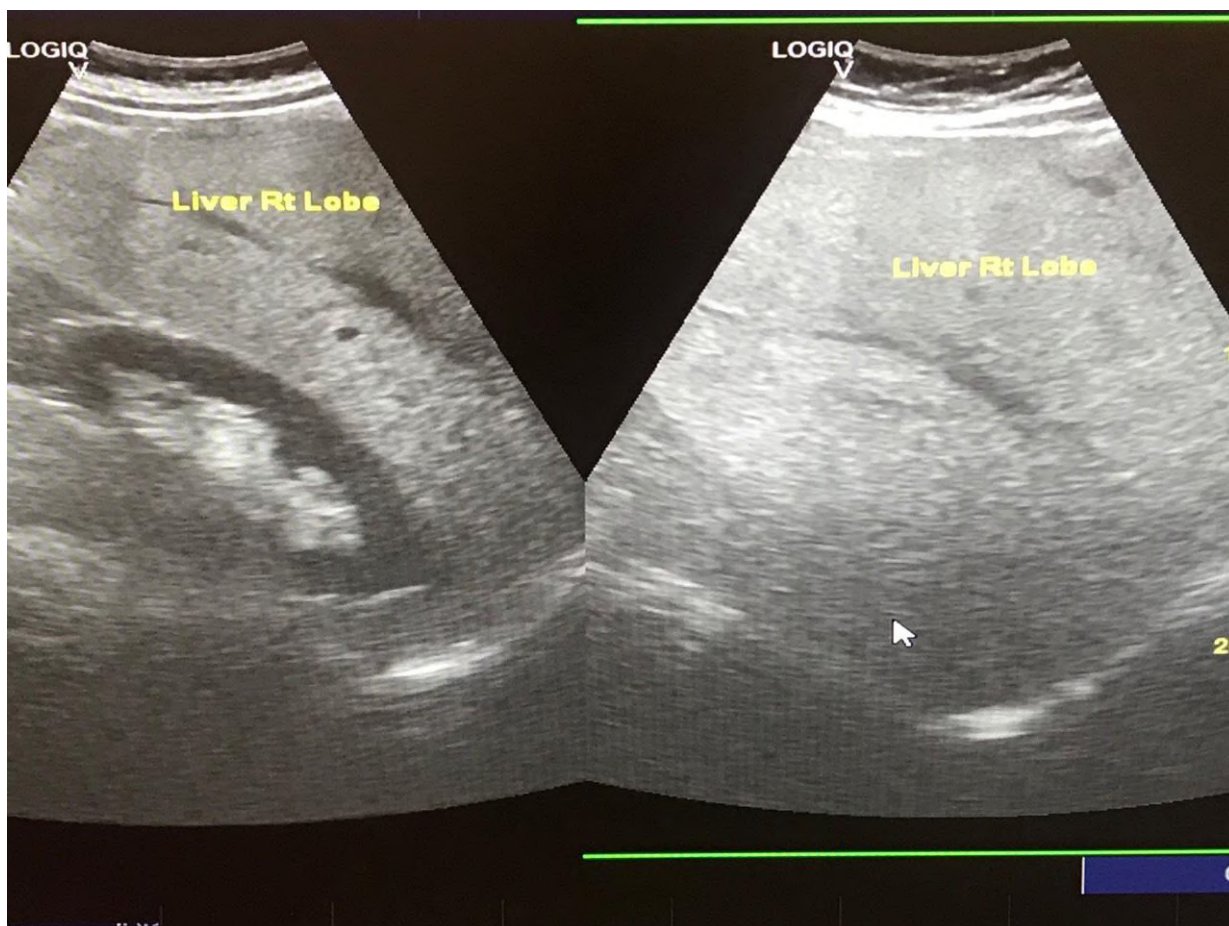


Рис. 8.12. Хворий В. 52 роки, діагноз: виразкова хвороба шлунка, хронічний неатрофічний гастрит, виразка шлунка по малій кривині, стадія ремісії, дифузні зміни паренхіми печінки, УЗД печінки виконано на 30 добу проведення антигелікобактерної терапії згідно з V Маастрихтським консенсусом та прийомом фітопрепарату квертулін за схемою

Виявлені при ультразвуковому дослідженні зміни підтверджують наявність структурних змін печінки у хворих на хронічний гелікобактеріоз у вигляді жирової інфільтрації.

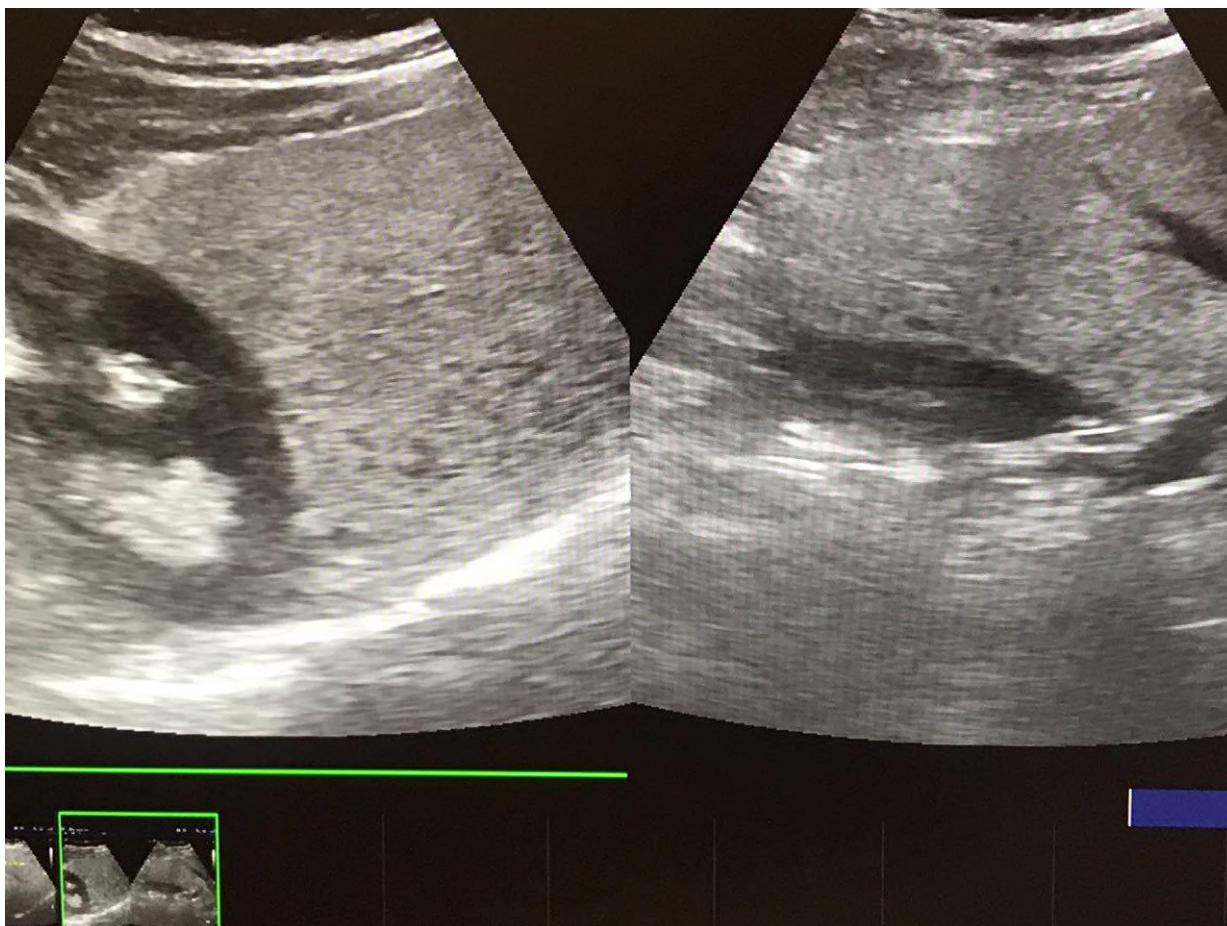


Рис. 8.13. Хворий С. 48 років, діагноз: хронічний неатрофічний гастрит, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, стадія нестійкої ремісії, дифузно-дистрофічні зміни паренхіми печінки, УЗД печінки виконано на 30 добу проведення антигелікобактерної терапії згідно з V Маастрихтським консенсусом та прийомом фітопрепарату квертулін за схемою

Зміни, які були виявлені при ультразвуковому дослідженні, підтверджують наявність структурних змін печінки у хворих на хронічний гелікобактеріоз. Звертає увагу наявність дифузних змін печінкової тканини у вигляді жирової інфільтрації.

Отримані результати свідчать про те, що після АГБТ у всіх хворих на ХГБ, ВХШ та ВХДПК спостерігається порушення нормальної мікрофлори кишечника, клінічні ознаки кишкового дисбактеріозу виявлялися в 78,8 % хворих. Терапія, яка включає в схему АГБТ фітопрепарат квертулін, приводить до достовірно більш швидкого зниження клінічних симптомів кишкового дисбактеріозу, швидкої нормалізації копрологічних та мікробіологічних показників, зменшення кількості умовно-патогенної мікрофлори та значного поліпшення біохімічних показників печінкових проб порівняно з групою хворих, що не отримували еубіотичні препарати.

Отже, як показують результати досліджень у хворих на ХГБ, ВХШ та ВХДПК, після проведення АГБТ порушується робота ГБС, що проявляється у вигляді підвищення показників цитолізу (АЛТ, АСТ, непрямого білірубіну та позитивної тимолової проби) та холестазу (гамма-глутамілтрансферази та білірубіну прямого та непрямого). Також спостерігаються зміни з боку товстого кишечника, що проявляються у вигляді дисбіозу.

При використанні схеми АГБТ в поєднанні з квертуліном у хворих на ХГБ, ВХШ та ВХДПК доведено, що значно зменшились скарги на важкість та розпирання в правому підребер'ї, нудоту, метеоризм, біль та дискомфорт по ходу петель кишечника, бурчання після їди, а також дані корпологічного дослідження прийшли до показників норми.

Лабораторні показники діяльності ГБС на фоні прийому фітопрепарату квертулін при проведенні АГБТ відновлюються до показників норми. При проведенні оцінки ступеня дисбіозу слід відзначити, у хворих на ХГБ, ВХШ та ВХДПК, що приймають препарати, які входять до схеми АГБТ та квертулін, він значно менший порівняно з хворими, які приймали лише препарати, що входять до схеми АГБТ.

Також при проведенні УЗД ГБС у хворих на ХГБ, ВХШ та ВХДПК з ознаками кишкового дисбіозу були виявлені в основному дифузні порушення печінкової тканини у вигляді жирового гепатозу, що вказує на тісний зв'язок стану роботи та функцій печінки, шлунка та дисбіозу кишечника, який виникає

при проведенні АГБТ, та покращення печінкових показників і зменшення прояву дисбіотичних порушень при використанні АГБТ та квертуліну.

Таким чином, використання еубіотичного фітопрепарату квертулін в схемі АГБТ ефективно знижує клінічні та мікробіологічні ознаки порушення кишкового дисбіозу як побічного ефекту АГБТ.

Матеріали 8 розділу опубліковані у:

1. Шухтіна ІН. Профилактика печеночных осложнений при антихеликобактерной терапии с помощью орального антидисбиотического геля. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2015;4.1(42-1):157-162.

2. Шухтіна ІН, Петренко АА, Успенський ОЕ, Гоженко АІ, Шухтін ВВ, Бобрик ЛМ, Борис РН. Развитие дисбиоза и воспаления в организме крыс, получавших антихеликобактерную терапию и их профилактика антидисбиотическим препаратом «Квертулидон». Journal of Education, Health and Sport. 2015;5(11):227-237. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, участь у систематизації матеріалу, статистична обробка результатів та їх інтерпретація).*

3. Шухтіна ІН, Успенський ОЕ, Кнава ОЕ, Томилина ТВ. Дисбиотические осложнения антихеликобактерной терапии и их профилактика кверцитинсодержащими препаратами. XIV-е чтения им. В.В. Подвысоцкого: научно-практическая конференция; 2015 май 27-28; Одесса. Одеса; 2015, с. 215-216. *Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, участь у систематизації матеріалу, статистична обробка результатів та їх інтерпретація.*

4. Шухтіна ІМ, Шухтін ВВ, Котюжинська СГ, Ухань ВВ, Гончарова ЛВ. Стан печінки у хворих на виразкову хворобу шлунка та виразову хворобу дванадцятипалої кишки при хронічному гелікобактеріозі. XXI читання ім. В.В. Підвисоцького: науково-практична конференція; 2022 черв. 23-24; Одеса.

Одеса; 2022, с. 119. *(Внесок дисертанта – участь в систематизації результатів та їх інтерпретація).*

5. Успенский ОЭ, Шухтина ИН, Томилина ТВ, Кнава ОЭ. Развитие дисбиоза в полости рта после экспериментальной антихеликобактерной терапии. Досягнення клінічної фармакології та фармакотерапії на шляхах доказової медицини: науково-практична конференція. з міжнародною участю; 2015 листоп. 9-10; Вінниця. Вінниця; 2015, с. 45-47. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, участь у систематизації матеріалу, статистична обробка результатів та їх інтерпретація).*

6. Шухтина ИН, Петренко АА, Успенский ОЭ, Шухтин ВВ. Профилактика дисбиоза при антихеликобактерной терапии. XV-е чтения им. В.В. Подвысоцкого: научно-практическая конференция; 2016 май 26-27; Одесса. Одесса; 2016, с. 225-226. *Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, участь у систематизації матеріалу, статистична обробка результатів та їх інтерпретація.*

7. Макаренко ОА, Гинжол ИВ, Петренко АА, Шухтина ИН. Профилактика дисбиоза при антихеликобактерной терапии. Патофізіологія і фармація: шляхи інтеграції: Національний конгрес патофізіологів України; 2016 жовт. 5-7; Харків. Харків; 2016, с. 148. *(Внесок дисертанта – участь в систематизації результатів та їх інтерпретація).*

8. Шухтіна ІМ. Гепатопротекторні властивості орального антидисбіотичного гелю квертулідон при антихеликобактерній терапії. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2023;3(73):209–214. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo10436587> *(Внесок дисертанта – самостійно проведено пошук та узагальнення даних джерел вітчизняної та зарубіжних джерел літератури, підготовку матеріалів до друку).*

9. Шухтина ИН, Петренко АА, Успенский ОЕ, Гоженко АИ. Развитие дисбиоза и воспаления в организме крыс, получавших антихеликобактерную терапию и их профилактика антидисбиотическим препаратом «Квертулидон». Journal of Education, Health and Sport. 2016;6(6):619-628. *(Внесок дисертанта*

– *аналіз літературних джерел, систематизація матеріалу, узагальнення даних, написання статті*).

10. Шухтина ИН. Гепатопротекторное свойства квертулина при экспериментальной антихеликобактерной терапии. Journal of Education, Health and Sport. 2015;5(3):47-54.

РОЗДІЛ 9

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

На сьогодні до найрозповсюджених хронічних інфекцій людини в сучасному суспільстві слід віднести гелікобактеріоз. Інфікованість населення в різних країнах світу складає від 50 % до 80 %, при чому хронічне існування гелікобактер пілорі на СОШ викликає цілий ряд коморбідних патологічних процесів в організмі. Насамперед це розвиток хронічного гастриту, виразкової хвороби шлунка та виразкової хвороби дванадцятипалої кишки, а також розвиток онкозахворювань ШКТ [15, 20, 26, 43, 79, 146]. Треба відмітити, що є невелика кількість робіт, в яких вказується, що зміни функції ШКТ можуть призводити до розвитку порушень печінки, що виникає внаслідок хронічного гелікобактеріозу, що також може бути патоетіологічним чинником посилення розвитку дисбіозу в організмі людини [5, 17, 19, 23, 39, 65, 120, 147].

Разом з тим, достатньо давно відмічено, що розвиток виразкової хвороби і хронічного гастриту супроводжується цілим рядом порушень в організмі насамперед з боку ШКТ. І якщо раніше це стосувалося тільки порушень роботи шлунка та дванадцятипалої кишки, то на даний час ці захворювання супроводжуються змінами з боку функціонального стану всього ШКТ. Проте цілком можливо, що є специфіка, пов'язана з самим гелікобактеріозом. Це обумовлено тим, що розвиток або ураження ШКТ та двох його відділів (шлунка та верхньої частини дванадцятипалої кишки) супроводжується як з пошкодженнями, пов'язаними з дією гелікобактер пілорі, так і з наслідками запального процесу, викликаного ураженням слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки. Слизова оболонка стає по суті джерелом патогенної імпульсації. Відомо, що шлунок, особливо дванадцятипала кишка, багаті на нейрогенну іннервацію, а також виділяють цілий ряд ентерогормонів. Цілком можливо припустити, що ураження цих відділів ШКТ може викликати пошкодження і в інших органах та системах організму не тільки як результат

патологічної імпульсації зони ураження, але і як наслідок тих гормональних порушень регуляторної гастро-інтестинальної системи, яка забезпечує не тільки діяльність і регуляцію шлунка та дванадцятипалої кишки, але інтегрує всю роботу шлунка та ШКТ і має вплив на центральну нервову систему, а ураження цих органів, що дуже логічно, може викликати цілий ряд інших порушень в організмі.

Встановлено, що гелікобактерна інфекція є однією з найбільш поширених на земній кулі: 1,5-2 млрд. жителів планети інфіковані гелікобактер пілорі, особливо в країнах Африки, Азії та Латинської Америки, що розвиваються, [366, 391, 417, 461], де вже до 10-річного віку у 80 % населення виявляють колонізацію СОШ гелікобактер пілорі [437]. Як встановлено, у теперішній час ця інфекція є причиною 100 % випадків хронічного антрального гастриту, понад 95 % всіх дуоденальних виразок, майже 90 % доброякісних виразок шлунка, не пов'язаних з прийомом лікарських препаратів, та 60-70 % випадків раку шлунка [42, 56, 193, 283, 371, 819], а також ініціює розвиток поліпоподібних утворень СОШ [244, 319, 611, 639, 660, 725, 762]. Заселення СОШ гелікобактер пілорі не завжди викликає розгорнуту картину хронічного гастриту типу В або хронічного гелікобактеріозу. Дуже часто захворювання має стертий (латентний) характер або набуває характеру носійства.

У практично здорових людей наявність гелікобактеріозу, можливо, пов'язана з заселенням їх СОШ слабковірулентними штамми або зменшенням кількості рецепторів на поверхні шлунка, що сприяє адгезії мікроорганізму [554, 699].

Сучасні підходи до діагностики та лікування НР-інфекції, що відповідають вимогам доказової медицини, відображені в підсумковому документі конференції, яка проходила в м. Маастрихт 21-22 вересня 2000 р. Положення цього документа є основними у вирішенні проблеми гелікобактерної інфекції в країнах Європейського Союзу.

Друга Маастрихтська угода встановлює, що на перше місце серед показань до АГБТ виноситься діагностована та підтверджена виразкова хвороба шлунка. Особливо відзначено, що ерадикаційна терапія при виразковій хворобі є необхідним лікувальним заходом, і обґрунтованість її використання при цьому захворюванні базується на очевидних наукових фактах. Підсумковий документ Маастрихтської конференції (2000) вперше передбачає планування лікування НР-інфекції з можливості його невдачі. Тому пропонується розглядати його як єдиний блок, що включає не тільки ерадикаційну терапію першої лінії, а й у разі збереження НР-інфекції і другої лінії. Важливо відзначити, що число можливих схем антигелікобактерної терапії скорочено. Для потрійної схеми терапії пропонується всього лише дві пари антибіотиків, для квадротерапії в якості антибактеріальних агентів передбачені тільки тетрациклін та метронідазол [153].

До терапії першої лінії входять: інгібітор протонної помпи (або блокатор H₂-гістамінових рецепторів) у стандартній дозі 2 рази на день та кларитроміцин 500 мг 2 рази на день, амоксицилін 1000 мг 2 рази на день або метронідазол 500 мг 2 рази на день. Потрійна терапія призначається, як мінімум, на 7 днів. Поєднання кларитроміцину з амоксициліном краще, ніж кларитроміцину з метронідазолом, оскільки може сприяти досягненню кращого результату при призначенні лікування другої лінії - квадротерапії, що призначається в разі відсутності успіху лікування [153, 282].

До терапії другої лінії входять такі препарати: інгібітор протонної помпи у стандартній дозі 2 рази на день, вісмуту субсаліцилат / субцитрат (де-нол) 120 мг 4 рази на день, метронідазол 500 мг 3 рази на день, тетрациклін 500 мг 4 рази на день. Квадротерапія призначається, як мінімум, на 7 днів. Якщо препарати вісмуту не можуть бути використані як другий лікувальний курс пропонується потрійна схема лікування на основі інгібітора протонної помпи. У разі відсутності успіху другого курсу лікування подальша тактика визначається індивідуально в кожному конкретному випадку [153].

На думку багатьох авторів, гелікобактерна коморбідна патологія може бути початковою ланкою довгого патогенетичного ланцюга, що призводить до розвитку клінічно вираженого дисбактеріозу шлунково-кишкового тракту.

Тривала персистенція НР-інфекції в ШКТ, яка супроводжується розвитком хронічного гастриту типу В та виразкової хвороби дванадцятипалої кишки, масивна ерадикаційна антибіотикотерапія викликають вторинний імунодефіцит за рахунок пригнічення передусім біфідофлори з подальшою колонізацією слизової оболонки умовно-патогенною та патогенною мікрофлорою. При цьому знижується резистентність макроорганізму до інфекції за рахунок пригнічення імунної реактивності. Під впливом гелікобактер пілорі може розвинути місцевий імунодефіцит слизової оболонки ШКТ, зміна мікроекологічної структури шлунка, кишечника, що може замикати хибне коло запального процесу в слизовій оболонці органів травлення [18].

Частішає зацікавленість розвитком коморбідної патології, що проявляється у вигляді зміни кількості та якості мікрофлори кишечника та її впливу на здоров'я та хвороби людини. Приводом для поглибленого вивчення бактеріальної мікрофлори людини послугували результати досліджень останніх років з використанням нових молекулярно-генетичних технологій, які дозволяють ідентифікувати численні види бактерій, які чинять спротив культивуванню. У 2008 р був відкритий глобальний проект «мікробіом людини» (HMP), метою якого стала розшифровка генома бактеріальної мікрофлори людини. За даними Національного інституту здоров'я США, тільки 10 % соматичних клітин входять до складу людського організму і є власне людськими, решта належить бактеріям, що населяють різні біотопи людини [21, 26].

Особливе місце в порушенні біоценозу кишечника посідає антибіотикотерапія. Крайні прояви дисбіозу кишечника на тлі прийому антибіотиків - антибіотик-асоційована діарея (AAD) (5-10 % випадків) та псевдомембранозний коліт. Будь-яка антибактеріальна дія призводить до

порушення мікробіоценозу кишечника [3]. При ААД необхідно застосовувати екзогенні мікроорганізми для відновлення складу мікрофлори максимально наближеного до такого, який був до застосування антибіотика, з метою профілактики слід призначати пробіотики. Вони також здатні зменшувати симптоматику діареї, індукованої прийомом антибіотиків, і знижувати побічні ефекти антибактеріальної терапії [4].

Треба врахувати той факт, що формування дисбактеріозу в товстій кишці може негативно впливати і на функцію печінки, яка покликана проводити дезінтоксикацію тих токсинів, що утворюються в товстому кишечнику за рахунок патогенної мікрофлори. Однак можливий механізм формування хибного кола: хронічний гелікобактеріоз - дисбактеріоз товстого кишечника - патогенний вплив на печінку - зниження імунітету - прогресування хронічного гелікобактеріозу не вивчений, що може стати приводом для проведення наукової роботи.

Таким чином, хронічна гелікобактерна інфекція може розглядатися як один з чинників коморбідної патології, що сприяє розвитку дисбіозу. З іншого боку, функція шлунка досить тісно пов'язана з функціональним станом печінки зворотніми зв'язками і можна прогнозувати, що розвиток дисбіозу буде супроводжуватися змінами функціонального стану печінки, що пов'язано як з прямим впливом тих патогенних змін, які виникають на рівні шлунка, так і вторинним кишковим дисбіозом.

Разом з тим, проблема стає ще більш актуальною, враховуючи те, що для лікування гелікобактеріозу використовуються сучасні загальноприйняті схеми препаратів насамперед схеми антибактеріальних препаратів, що володіють вираженою дисбіотичною дією та сприяють розвитку дисбіозу [14, 23, 34, 45, 53, 56, 63, 81, 114, 133, 191].

Окрім того, треба сказати, що АГБТ сама по собі може підсилювати негативний вплив на печінку, але всі ці препарати разом з тим, можуть чинити пряму патогенну пошкоджувальну дію на печінку. Тобто, можна прогнозувати, що функціональний стан печінки у хворих на гелікобактеріоз

може змінюватися, як у результаті прямого впливу порушення функції товстого кишечника з розвитком дисбіозу, так і прямого токсичного впливу фармакологічних препаратів, які застосовують при лікуванні гелікобактеріозу.

Сучасна загальноприйнята антигелікобактерна терапія, яка включає в себе антибактеріальні та антимікробні препарати, використання яких забезпечує санацію від гелікобактерної інфекції, водночас може викликати цілий ряд пошкоджень в організмі людини. Така група препаратів як антибіотики здатна впливати на стан печінки як безпосередньо, так і за рахунок побічної дії, добре відомої як явище дисбактеріозу з наступним розвитком дисбіозу.

Отже, фактично у хворого на ХГБ з активною та неактивною формою завжди можна очікувати в процесі лікування змін в ШКТ, пов'язаних як із самим захворюванням, так із методами чи дією лікарських препаратів. Слід сказати, що одним із основних органів, з яким пов'язаний шлунок та дванадцятипала кишка, є печінка та жовчовивідна система, яка тісно поєднує та забезпечує безліч функцій та представляє собою єдиний комплекс.

Можна припустити, що можуть виникати зміни і в гепатобіліарній системі. У зв'язку з цим нашим завданням було вивчення функціонального стану печінки та жовчовивідних шляхів на предмет розвитку ускладнень.

Це в свою чергу, дозволяє очікувати, що порушення функції печінки можуть сприяти та підтримувати ті порушення, що виникають при гелікобактеріозі, а особливо підсилювати та сприяти розвитку дисбіозу, тобто можуть формувати специфічні патофізіологічні хибні кола, які поряд з загальними механізмами можуть враховувати і залежати від особливостей активності гелікобактерної інфекції.

За даними різних літературних джерел, порушення функції та структури печінки у хворих з не типовим перебігом виразкової хвороби шлунка та виразкової хвороби дванадцятипалої кишки обумовлений хронічним гелікобактерним гастритом відзначається у 8-25 % хворих, в основному у жінок, причому половина з них скаржаться на «холецистоподібний» варіант

перебігу виразкової хвороби. При цьому в 55 % випадків вдається виявити ознаки хронічного безкалькульозного холециститу, а поєднання ерозивно-виразкових уражень шлунка та дванадцятипалої кишки з жовчнокам'яною хворобою зустрічається в 20-25 % випадків. [56, 81, 133, 191].

Встановлено, що хворі на ВХШ, ВХДПК та ХГБ скаржаться на печію – 80 (72,1 %), на відчуття важкості в епігастральній ділянці – 89 (80,1 %), відрижку кислим – 76 (68,5 %), біль, нудоту – 92 (82,9 %), блювання – 3 (2,7 %), метеоризм – 12 (10,8 %), розлад шлунка (закреп, діарея) – 87 (78,4 %), зміну смакових якостей ротової порожнини (сухість, відчуття гіркоти вранці, присмак металу, гіперсалівацію) – 43 (38,7 %), обкладений язик (жовтий, сірий, білий наліт) – 99 (89,2 %), прояви інтоксикації - 110 (99,1 %).

При комплексному обстеженні коморбідних пацієнтів з ВХШ, ВХДПК та ХГБ була виявлена супутня патологія: хронічний панкреатит – 48, хронічний безкам'яний холецистит – 53, постхолецистектомічний синдром – 8, артеріальна гіпертензія – 16, ішемічна хвороба серця – 9, хронічні захворювання нирок – 12, онкопатологія – 2, захворювання легенів – 4 хворих. Вищенаведене звертає нашу увагу на необхідність вивчення стану ГБС при хронічному гелікобактеріозі. Зважаючи на це, надалі були проведені функціональні, біохімічні дослідження ГБС.

При отриманні результатів клініко-лабораторних досліджень у хворих на ВХШ, ВХДПК та ХГБ, обумовлених розвитком гелікобактерної інфекції, було виявлено ряд особливостей в перебігу захворювання, які свідчать про наявність ознак патології гепатобіліарної системи. Дані лабораторних досліджень отримали підтвердження при інструментальних дослідженнях.

Відомо, що дослідження функціонального стану печінки в більшості випадків полягає в проведенні біохімічних досліджень, які є основними в діагностиці захворювань ГБС. Для вивчення пігментного обміну визначали кількісний вміст в сироватці крові загального білірубіну та його фракцій. З ферментних тестів найчастіше використовували визначення в сироватці крові так званих індикаторних ферментів: аланінтрансферази та

аспартаттрансферази, підвищення активності яких свідчить про пошкодження гепатоцитів, а також, екскреторних ферментів: ЛФ, гамма-глутамілтрансферази, холестерину, активність яких підвищується при розвиткові холестазу. Одночасно вивчали обмін білків та азотистих основ у печінці: загальний білок, тимолова проба, сечовина, зниження вмісту яких, як відомо, вказує на порушення білоксинтезуючої функції печінки.

Таким чином, судячи зі змін біохімічних показників, що характеризують печінку та поєднуються зі структурними особливостями органу, які виявлені при ультразвуковому дослідженні, можемо стверджувати про наявність патологічних змін у печінці.

Дійсно, при проведенні дослідження нами встановлено, що функціональний стан печінки змінюється, також змінюється стан клітинних мембран, на це вказує підвищення рівня біохімічних показників, таких як: АЛТ, АСТ та ЛФ, що свідчить про пошкодження самих гепатоцитів. Одночасно страждає і жовчовивідна система, що може бути пов'язано як з рефлекторним впливом, так і з регуляторним, при цьому паралельно порушується робота підшлункової залози. Це може бути наслідком впливу продуктів життєдіяльності гелікобактер пілорі, що потрапили в кровотік та можуть викликати повторне пошкодження гепатобіліарної системи.

Дані функціональних та біохімічних досліджень підтверджуються даними УЗД. З'ясовано, що характер пошкоджень незначний. Передусім це функціональні та морфологічні зміни, які більш виражені при виразковій хворобі, чим активніший розвиток НР-інфекції, тим тяжчі ускладнення і більш виражене пошкодження ГБС. Виявлено потовщення стінки жовчного міхура у 58 хворих, що становить 45,67 %, зі змінами структури підшлункової залози у 59 хворих - 46,46 %, дифузні зміни паренхіми печінки у 58 хворих – 45,67 % і відповідно ознаки наявності конкрементів у жовчному міхурі у 11 хворих (8,66 %). Ущільнення, потовщення стінки жовчного міхура і його деформація виявлялися частіше у хворих на ВХ з дуоденальною локалізацією виразок, ніж у хворих зі шлунковими виразками та у хворих з ХГБ (відповідно 50,0 %, 50,0 %, 50,0 %).

42,8 % та у 44,1 % хворих). Водночас, виходячи з того, що більшість досліджувальних лікарських препаратів хоч і впливають на печінку, але не мають на стільки вираженого гепатотоксичного ефекту, закономірно виникає питання: який же механізм патогенної дії, що виникає та прогресує в гепатобіліарній системі під дією лікарських препаратів, хоча при цьому здавалося би відбувається санація гелікобактер пілорі і кількість його зменшується, а проте стан гепатобіліарної системи все одно погіршується.

Отже, треба враховувати, що лікарські препарати, які порушують стан печінки при лікуванні хворих на виразкову хворобу шлунка, виразкову хворобу дванадцятипалої кишки та хронічний неатрофічний гастрит, асоційовані з гелікобактер пілорі, самі можуть спричинити патологічну дію на стан печінки.

Саме тому нами також вивчено вплив комплексної антигелікобактерної терапії на стан ГБС. Всі хворі з підтвердженим діагнозом на виразкову хворобу шлунка, виразкову хворобу дванадцятипалої кишки та хронічний неатрофічний гастрит асоційовані гелікобактер пілорі отримували антигелікобактерну терапію згідно з Маастрихтським консенсусом V від 2015 року. Пацієнти приймали препарати антигелікобактерної терапії першої лінії, в яку входили: інгібітор протонної помпи (або блокатор H₂-гістамінових рецепторів) у стандартній дозі 2 рази на день + кларитроміцин 500 мг 2 рази на день + амоксицилін 1000 мг 2 рази на день або метронідазол 500 мг 2 рази на день.

Потрійна терапія призначалася на 14 днів. Частині пацієнтів, які раніше приймали АГБТ першої лінії, була призначена АГБТ другої лінії, в яку входили такі препарати: інгібітор протонної помпи у стандартній дозі (омепрозол, гасек, оmez, контролок, пантопрозол) 2 рази на день + вісмуту субсаліцилат / субцитрат (де-нол) 120 мг 4 рази на день + метронідазол 500 мг 3 рази на день + тетрациклін 500 мг 4 рази на день, квадротерапія призначалася на 14 днів.

Результати біохімічного дослідження ГБС показали підвищення ряду біохімічних показників, таких як загальний білірубін (прямий та не прямий), АСТ та ЛФ в 1,5-2 рази, що свідчить про порушення функціонального стану гепатобіліарної системи переважно за механізмом цитолізу – активність трансамінази зростала, особливо АЛТ в 5 разів.

Також ми виявили явища холестазу, на що вказує збільшення кількості прямого білірубіну в три рази з одночасним підвищенням активності ЛФ. Можна припустити, що холестаз та явища цитолізу знижують функціональні можливості печінки, судячи з підвищення непрямого білірубіну та тенденції до позитивної тимолової проби.

Водночас виявлені біохімічні відмінності свідчать про гепатотоксичну дію лікарських препаратів, що входять до схеми АГБТ. Так, явище цитолізу насамперед підтверджують дані збільшення рівня трансаміназ, причому з переважним підвищенням АЛТ (печінкового ферменту) в 9 разів. Цитоліз є причиною зниження функціональної активності гепатоцитів, про що свідчить збільшення непрямого білірубіну і показника тимолової проби. Пошкодження гепатоцитів призводить, напевне, до порушення пасажу жовчі внаслідок зростання тиску в жовчних протоках, показниками якого є підвищення прямого білірубіну та активності ЛФ.

Ці показники поєднуються зі змінами з боку клінічних проявів порушень ГБС, що проявляється у вигляді відчуття розпирання, важкості в правому підребр'ї, посилюється також шлунково-кишкова диспепсія, яка полягає в появі таких симптомів, як нудота, блювання, неприємний присмак гіркоти або металу в роті, метеоризм, здуття, розлад шлунка, відчуття дискомфорту у ділянці шлунка та кишечника, яке може бути наслідком дисбіозу кишечника у хворих на хронічний гелікобактеріоз.

Відомо, що порушення балансу мікрофлори кишечника найчастіше розвивається при призначенні макролідів (кларитроміцин, азитроміцин) та тетрацикліну, які найбільш згубно впливають на кишкову флору, в тому числі

і кишкову паличку. Це може призводити до порушення бактеріальної рівноваги і розвитку ознак дисбактеріозу.

Одним із можливих пояснень є те, що гелікобактеріоз, і тим більше використання лікарських препаратів для проведення АГБТ, можуть викликати функціональні зміни з боку кишечника, які проявляються у вигляді дисбіозу, що призводить до порушення стану печінки та ГБС. Дійсно, підтвердженням цього є те, що у частини пацієнтів спостерігаються виражені порушення роботи товстого кишечника, що проявляються у вигляді закрепів або проносів.

Нами проаналізовано особливості порушення функціонального стану печінки та особливості розвитку гелікобактеріозу, який призводить до порушень роботи товстого кишечника у вигляді закрепу, як одного із проявів дисбактеріозу, та без нього. Показано, що у цих хворих реєструються функціональні порушення з боку печінки та ГБС, збільшення рівня трансаміназ, причому з переважним підвищенням АЛТ в 9 разів. За даними ультразвукового дослідження ГБС у хворих на ХГБ з функціональними порушеннями товстого кишечника спостерігаються зміни у вигляді дифузних змін паренхіми печінки, жирової інфільтрації печінки та потовщення стінки жовчного міхура. Це підтверджує нашу думку про те, що порушення товстого кишечника, які виникають у хворих на ХГБ, є одним із важливих чинників у розвитку дисбіозу та дисбактеріозу товстого кишечника, що є одним із важливих механізмів ураження та патології ГБС.

При обстеженні органів черевної порожнини у хворих на ХГБ, що страждають на хронічний закреп зі збереженою функцією жовчного міхура було виявлено: хронічний холецистит – у 3-х (12,5 %), поліпи жовчного міхура – у 3-х (12,5 %), жовчнокам'яна хвороба – у 1-го (4,2 %), хронічний панкреатит у стадії загострення – у 5-и (20,8 %), первинний реактивний панкреатит – у 4-х (16,7 %), помірна гепатомегалія – у 4-х (16,7 %), кісти печінки – у 1-го (3,9 %), гемангіома – у 1 (4,2 %) пацієнта.

При порівняльному аналізі даних у пацієнтів з позитивними результатами стул-тесту та даними подвійного тестування на НР-інфекцію

було виявлено, що у 2 пацієнтів (7,1 %) на СОШ виявлялись активні форми НР-інфекції зі ступенем обсіменіння (++)-(++++); у 1-го (3,6 %) – поєднання активних форм зі ступенем обсіменіння (+++) та внутрішньоклітинного «депо» зі ступенем обсіменіння активними формами НР – (+++); у 1-го (3,6 %) - поєднання активних форм зі ступенем обсіменіння (+++) та неактивних форм I-го типу НР зі ступенем обсіменіння (+++); у 2-х (7,1 %) – поєднання активних форм зі ступенем обсіменіння (+++), неактивних форм I-го типу НР зі ступенем обсіменіння (+++) та внутрішньоклітинного «депо» зі ступенем обсіменіння активними формами НР – (++)-(+++); у 3-х (10,7 %) - тільки неактивні форми II-го типу зі ступенем обсіменіння (+++)-(++++).

При порівняльному аналізі даних у пацієнтів з негативними результатами стул-тесту та даними подвійного тестування на НР-інфекцію було виявлено, що у 3 (10,7 %) пацієнтів на СОШ виявлялись активні форми НР-інфекції зі ступенем обсіменіння (+)-(+++); у 5-и (17,9 %) – поєднання активних форм зі ступенем обсіменіння (+)-(++++) та внутрішньоклітинного «депо» зі ступенем обсіменіння активними формами НР – (+++)-(++++); у 2-х (7,1 %) - поєднання активних форм зі ступенем обсіменіння (+), неактивних форм I-го типу НР зі ступенем обсіменіння – (+++)-(++++) та внутрішньоклітинного «депо» зі ступенем обсіменіння активними формами НР – (++)-(++++); у 8-и (28,6 %) – тільки неактивні форми II-го типу зі ступенем обсіменіння (+)-(+++); у 1 (3,6 %) пацієнта на СОШ не було виявлено жодної форми НР-інфекції.

При комплексному дослідженні хворих на хронічний гастрит, виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки, асоційовані гелікобактер пілорі, та хронічними закрепками було виявлено патологію ГБС, що в свою чергу, може бути як результатом прямого впливу антибактеріальних препаратів, що входять в схему антигелікобактерної терапії, так і опосередковано, в результаті розвитку дисбіозу кишечника різного ступеня. Для дисбіозу характерні порушення, що проявляються у вигляді закрепів і проносів, які призводять до токсичного ураження печінки та розладу роботи та функції ГБС.

Дійсно, отримані нами результати показали, що при проведенні і особливо після проведення АГБТ пацієнти скаржаться на метеоризм, здуття живота – 21-хворий (40 %), біль по ходу петель кишечника-25 пацієнтів (47,2 %). Скарги на бурчання в животі після їди були у 21 хворого (40 %), запори були у 18-и (34 %), діарея – у 7 (13,2 %) пацієнтів, що свідчить про порушення рівноваги кишечного мікробіоценозу.

Виявлені нами ознаки розвитку коморбідних патологічних процесів ГБС та ШКТ в подальшому продовжували наростати. Так, вже через 15 днів від початку проведення антигелікобактерної терапії ознаки цитолізу продовжують зберігатися та збільшуватися за рахунок підвищення показників трансаміназ, АЛТ в 5 разів та АСТ в 3 рази, кількість яких залишається значно підвищеною. Явища холестазу характеризуються підвищенням білірубіну як за рахунок прямого, так і за рахунок непрямого, особливо зростання прямого білірубіну вказує на порушення відтоку жовчі. Підвищення непрямого білірубіну вказує на зниження функції гепатоцитів у результаті цитолізу, додатковим підтвердженням розвитку холестазу свідчить зростання рівня ферменту гамма-глутамілтрансферази ($(612,86 \pm 8,23)$ од/л у чоловіків, $(432,71 \pm 6,54)$ од/л у жінок).

Отже, виявлені зміни функціонально-біохімічного стану печінки після лікування швидше за все пов'язані з гепатотропним впливом препаратів, які використовуються при проведенні АГБТ, що може поєднуватися з етіотропним впливом гелікобактер пілорі. Підтвердженням цього можуть слугувати отримані дані, які свідчать про те, що після проведеної, ефективної антигелікобактерної терапії, судячи з клінічних даних та повної ерадикації, гелікобактер пілорі не виявлявся у хворих жодним із методів. Водночас отримали дані біохімічних показників крові, які свідчать про те, що явища цитолізу і холестазу зберігаються практично однаково.

Таким чином, показники дослідження ГБС у хворих на ВХШ, ВХДПК та ХНГ, асоційовані гелікобактер пілорі, яким проводилась антигелікобактерна терапія, свідчать про додаткове залучення печінки в

патологічний процес. Судячи з показників, зберігаються ознаки цитолізу за рахунок ферментів АЛТ, збільшеної в 6 разів, та АСТ, збільшеної в 4 рази, від початку проведення антигелікобактерної терапії на 15-й день. Для холестазу характерно підвищення білірубіну особливо прямого, що вказує на порушення відтоку жовчі, і непрямого, що свідчить про порушення функції гепатоцитів у результаті цитолізу. Додатковим підтвердженням розвитку холестазу свідчить підвищення ферменту гамма-глутамілтрансферази в 10 разів при проведенні антигелікобактерної терапії на 7-му добу та зростання ферменту в 20 разів на 15-ту добу від початку проведення ерадикаційної терапії у хворих на виразкову хворобу шлунка, виразкову хворобу дванадцятипалої кишки та хронічний неатрофічний гастрит, асоційовані гелікобактер пілорі.

Таким чином, АГБТ супроводжується ще більш вираженим розвитком ознак ураження гепатобіліарної системи. Останнє може бути наслідком або прямого гепатотропного впливу антигелікобактерних препаратів, або так само може бути в результаті розвитку порушення мікрофлори кишечника, що був виявлений у наших хворих як клінічно, так і за даними лабораторного аналізу. Тобто, патологія гепатобіліарної системи в значній мірі може бути наслідком порушення мікробіоцинозу кишечника.

Показники порушення функціонально-біохімічного стану печінки підтверджено результатами ультразвукового дослідження. Власні результати досліджень свідчать про високу частоту коморбідних патологічних змін ультразвукової картини паренхіми печінки у вигляді дифузно-дистрофічних змін та жирової інфільтрації паренхіми печінки, структури жовчного міхура та підшлункової залози у хворих на виразкову хворобу шлунка, виразкову хворобу дванадцятипалої кишки та хронічний неатрофічний гастрит, асоційовані гелікобактер пілорі.

Схема антигелікобактерної терапії передбачає використання інгібітора протонної помпи (омепрозол, гасек, омез та др..) для пригнічення кислотної секреції шлунковими залозами [5, 6], а також 2-3 антимікробних препарати та

гастропротекторів (кларитроміцин, амоксициклін, метронідазол, тетрациклін, вісмута субцитрат колоїдний) [6, 7].

Негативними наслідками такої АГБТ є значне зниження бактерицидної активності шлункового соку, яка залежить від його кислотності [8], та розвиток кишкового дисбіозу, обумовленого пригніченням нормальної (пробіотичної) мікрофлори антимікробними препаратами [9]. В результаті чого можуть виникнути дисбіотичні порушення кишечника, що в результаті призводить до збільшення виділення кількості токсинів в шлунково-кишковому тракті, від якого передусім страждає печінка [10], однією з основних функцій якої є дезінтоксикаційна функція, та інші органи і системи.

Крім того, препарати, що використовуються для проведення антигелікобактерної терапії, можуть чинити пряму гепатотоксичну дію. Це питання вимагає дослідження, але вивчення патогенетичного впливу антигелікобактерної терапії на ГБС можливо лише в умовах експериментальних досліджень. Тому метою нашого дослідження стало визначення функціонального стану ГБС у дослідних щурів, що отримували стандартну антигелікобактерну терапію.

Нами були проведені експериментальні дослідження, де були змодельовані та вивчені явища дисбактеріозу та дисбіозу товстого кишечника з дослідженням функціонального стану кишечника по антиоксидантно-прооксидантному індексу та малоновому діальдегіду у сироватці крові та гомогенаті печінки експериментальних щурів. Піддослідним тваринам (щурам) вводили антибактеріальні препарати, які входять до антигелікокобактерної терапії. Нами показано, що в цих умовах моделюється дисбіоз і дисбактеріоз, при яких чітко проявляються порушення функції та структури печінки.

З метою перевірки даного припущення були визначені маркери функціонально-біохімічного стану печінки в крові. Як видно з цих даних, у щурів, що отримували антигелікобактерну терапію, достовірно підвищується активність ферментів АЛТ та ЛФ, що свідчить про такі порушення з боку ГБС,

як гепатоліз та холестаза. Водночас достовірно підвищуються показники рівня еластази та малонового діальдегіду (можуть розглядатися як маркери запалення), що супроводжуються змінами активності лізоциму (показника неспецифічного імунітету) - знижується на 18,3 %. Ці показники також можуть свідчити про порушення з боку печінки. Останнє було перевірено в дослідях з визначенням показників у тканині печінки.

Результати визначення біохімічних показників печінки дослідних щурів, що отримували АГБТ, показує підвищений рівень маркерів запалення: малонового діальдегіду на 63,8 % та еластази на 24 %. Тобто, наявні в печінці ознаки порушення є наслідком розвитку явища запалення. Достовірно також підвищується і активність ферменту ЛФ (показник розвитку холестазу) – на 27,1 %. Тобто запалення, що може супроводжуватися набряком тканини печінки, призводить до підвищення тиску в жовчних протоках та застою жовчі. Показник активності уреаз, який відображає ступінь мікробного обсіменіння, збільшується після АГБТ на 52,4 %, тоді як активність лізоциму знижується на 60,6 %. Тобто із зростанням мікробного обсіменіння печінки її можливості щодо імунного захисту зменшуються.

Важливо, що підвищення рівня малонового діальдегіду не викликало зменшення антиоксидантної активності печінки, тобто має місце первинна активація перекисного окиснення ліпідів, яка все ж не компенсується оксидативним стресом. Як наслідок такого пошкодження ступінь дисбіозу після проведення АГБТ в печінці підвищується в 3,9 рази, а в сироватці крові ступінь дисбіозу збільшується у 8 разів, це вказує на те, що зростаючий рівень мікроорганізмів у крові та печінці викликає зниження неспецифічного імунного захисту, таким чином, знову замикається хибне коло при проведенні АГБТ.

А оскільки антиоксидантно-прооксидантний індекс, що відображає баланс антиоксидантних та прооксидантних систем в організмі, зменшився в печінці на 39,3 %, а в сироватці крові – на 23,2 %, це дозволяє зробити висновок, що має місце оксидативний стрес, який не компенсується

адекватним антиоксидантним захистом. Саме оксидативний стрес і може бути одним з головних біохімічних механізмів ушкодження печінки.

Таким чином, введення щурам фармакологічних препаратів, що використовуються при комплексній АГБТ, викликає у дослідних тварин розвиток явищ пошкодження печінки як внаслідок дисбіозу кишечника, так і прямої гепатотоксичної дії, на фоні якої розвивається як запалення в печінці, що призводить до патології – гепатиту та холестазу, так і явища системного запалення, судячи по змінам у сироватці крові щурів. Можна з великою вірогідністю припустити, що можливою причиною розвитку дисбіозу кишечника може бути суттєве зниження рівня неспецифічного імунітету, показником якого є активність лізоциму.

Печінка поглинає та знешкоджує майже 95 % усіх мікробів та токсинів, що потрапили до крові через ворітну вену з кишечника. Пошкодження печінки внаслідок АГБТ зменшує її бар'єрну функцію, і тому в кров надходять ліпополісахариди та інші токсини, які викликають явища запалення, можливо, через механізм оксидативного стресу. Таким чином, замикається хибне коло, яке формується при гелікобактерній інфекції та її лікуванні. Водночас все частіше в літературі згадуються дані про сприятливу лікувально-профілактичну дію на печінку препаратів біофлавоноїдів. Гепатопротекторна дія цих сполук посилюється при одночасному введенні антидисбіотичних препаратів, передусім пробіотиків та пребіотиків. Використання таких препаратів може сприяти розриву хибного кола за рахунок впливу на дві різні, хоч і пов'язані між собою ланки патогенезу.

Таким препаратом, що поєднує в собі біофлавоноїди та антидисбіотичні, лікувально-профілактичні властивості є фітопрепарат квертулін, до складу якого входять такі речовини: біофлавоноїд кверцетин із плодів софори, що володіє мукозопротекторними та гепатопротекторними властивостями за рахунок антиоксидантної дії, пребіотик інулін із кореня цикорію, який є одним із ефективних пребіотиків та цитрат кальцію – найбільш легко засвоювана

форма кальцію, що також володіє пребіотичними, мукозопротекторними та протизапальними властивостями.

Тому метою нашого дослідження стало вивчення гепатопротекторної дії фітопрепарату квертулін при експериментальній антигелікобактерній терапії на білих щурах лінії Вістар.

У крові щурів визначали кількість клітин лейкоцитів, відсоток нейтрофілів та лімфоцитів та розраховували показник імунодефіциту за співвідношенням лімфоцити / нейтрофіли. У сироватці крові визначали рівень «печінкових» маркерів: активність ферментів АЛТ та ЛФ; рівень маркерів запалення: вміст малонового діальдегіду та активність еластази, а також активність двох захисних ферментів: лізоциму (показник неспецифічного імунітету) та антиоксидантного ферменту каталази. У гомогенаті печінки (50 мг/мл 0,05 М трис-НСІ буфера рН 7,5) визначали вміст малонового діальдегіду, активність ферментів: еластази, ЛФ, каталази, лізоциму та уреазі (показник мікробного обсіменіння). За співвідношенням активності каталази та вмісту малонового діальдегіду розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс, а за співвідношенням відносних активностей уреазі та лізоциму - ступінь дисбіозу за Левицьким.

Підвищений рівень в печінці щурів маркерів запалення: малонового діальдегіду та ферменту еластази підтверджують раніше обґрунтовані дані про те, що в пошкодженні печінки беруть участь як протеолітичні системи, так і явища оксидативного стресу. Обидва маркери запалення підвищують свій рівень активності після проведення АГБТ, що свідчить про можливу участь у патогенезі патології печінки як оксидативного стресу, так і запалення. На цьому рівні аплікації фітопрепарату квертулін знижують обидва показники, що свідчить про те, що препарат володіє вираженою протизапальною дією, можливо, і за рахунок нормалізації вільно-радикальних процесів.

З цих даних видно, що проведена АГБТ в 1,5 рази збільшує активність ферменту уреазі, що свідчить про збільшення мікробного обсіменіння печінки після проведення АГБТ. Тобто, ми зафіксували явища дисбіозу у печінці, що

вказує на його можливу патогенетичну роль у розвитку явища запалення печінки. З іншого боку, це дозволяє нам припускати, що патологія печінки виникає як внаслідок не тільки прямої токсичної дії фармпрепаратів, так і вторинних порушень, тобто внаслідок дисбіозу. Дисбіоз, у свою чергу, призводить до зниження неспецифічного захисту, про що свідчить зниження більш як у двічі показника кількості лізоциму. Тобто знову ми отримали дані про «замикання» хибного кола. Надалі показано, що аплікації на слизову оболонку ротової порожнини фітопрепарату квертулін знижує активність ферменту уреазі (проте, $p > 0,05$) і навпаки: після проведення АГБТ активність лізоциму знижується в 2,5 рази. Однак після аплікацій фітопрепарату квертулін він у 1,6 рази зростає, хоча цього і не достатньо для нормалізації показників активності ферменту лізоциму. Тобто, використання фітопрепарату «Квертулін» є терапевтично обґрунтованим при пошкодженні печінки, під дією препаратів антигелікобактерної терапії, але дія його не є значною. Можливо, у печінці не створюється достатньо ефективна концентрація діючих речовин.

Але розрахований за методом Левицького [19] ступінь дисбіозу збільшується після проведення АГБТ майже в 3,9 рази, а після аплікацій на слизову оболонку ротової порожнини фітопрепарату квертулін знижується в 2 рази. Тобто, квертулін зменшує гепатотоксичну дію АГБТ за рахунок зменшення дисбіозу, котрий є важливим вторинним патогенетичним механізмом.

Крім того, антиоксидантно-прооксидантний індекс після проведеної АГБТ достовірно знижується, що свідчить про порушення балансу антиоксидантно-прооксидантних систем на користь останньої. Таким чином, така терапія сприяє явищам оксидативного стресу. Аплікації на слизову оболонку ротової порожнини фітопрепарату квертулін збільшують антиоксидантно-прооксидантний індекс (проте, $p > 0,05$), напевно, внаслідок попередження оксидативного стресу, що підтверджує перспективність

використання препаратів антиоксидантної та антидисбіотичної дії при даній патології печінки.

Отже, проведені нами дослідження показали наявність патогенної дії АГБТ на печінку з розвитком явищ гепатиту та холестазу, як наслідку розвитку дисбіозу ШКТ, та посиленого виділення токсинів, що утворюються в кишечнику при порушенні мікробіоцинозу, що є результатом побічної дії антигелікобактерної терапії, з подальшим надходженням в печінку ліпополісахариду (не виключається), хоча можлива і пряма гепатотоксична дія препаратів антигелікобактерної терапії. Аплікації на слизову оболонку порожнини рота фітопрепарату квертулін приводять до значного зменшення виявлення дисбіотичних проявів та чинять гепатопротекторну дію, що можна пояснити антиоксидантними ефектами квертуліну і антидисбіотичною дією інуліну, тобто їхнім впливом на обидва провідні патогенетичні механізми.

Аплікації фітопрепарату квертулідон знижують активність уреазі більш ніж в 2 рази і навпаки: активність лізоциму сироватки крові достовірно знижена після АГБТ і під дією пребіотичного та імуномодулятивного препарату фітогелю «Квертулідон» повертається до нормальних показників, тобто має місце відновлення імунного захисту. У щурів, що брали участь у дослідженні, які отримували АГБТ, достовірно зростає рівень активності «печінкових» маркерів – АЛТ та ЛФ, що свідчить про можливий розвиток гепатиту та холестазу, тоді як фітопрепарат квертулідон знижує рівень «печінкових» маркерів запалення, проте достовірно лише активність АЛТ, що свідчить про переважно гепатопротекторну роль препарату. Дія на стан жовчовидільної системи значно менша.

У щурів, які отримували АГБТ, виявлено, що в печінці також достовірно зростає активність ЛФ, яка свідчить про розвиток холестазу, і в 1,5 рази збільшується активність ферменту уреазі, що говорить про зростання мікробного обсіменіння органу і навпаки: активність лізоциму в печінці піддослідних щурів після проведення АГБТ знижується в 2,5 рази. Застосування фітопрепарату квертулідон знижує підвищений рівень

активності ферментів ЛФ та уреазі, але мало впливає на активність лізоциму. Що ж стосується активності антиоксидантного ферменту каталази, то вона не змінюється ні після проведення АГБТ, ні після аплікацій на слизову оболонку ротової порожнини фітопрепарату квертулідон, тобто в ураженні печінки, напевне, більше значення має дисбіоз.

Таким чином, проведені нами дослідження ще раз підтвердили, що розвиток ускладнень після проведення АГБТ може призвести до порушення функціонального стану печінки швидше всього за механізмом виникнення запалення та розвитку системної ендотоксинемії. В основі цих порушень можуть лежати зміни антимікробної функції печінки, що проявляється розвитком дисбіозу як в печінці, так і в крові. Однією з причин розвитку дисбіозу може бути імунодефіцит, що виникає після АГБТ, що свідчить про зниження рівня неспецифічного імунітету, на це вказує знижений відсоток фагоцитів та активності лізоциму. Не треба також виключати можливість впливу препаратів на мікрофлору кишечника.

Ці дані дають підставу для проведення клінічних досліджень лікувально-профілактичної дії оральних аплікацій фітопрепарату квертулідон у пацієнтів, які отримують АГБТ, з метою запобігання чи зменшення розвитку негативних наслідків цієї терапії. Треба зазначити, що перспективними для використання є різноманітні препарати, які володіють антиоксидативною дією, що посилюється антидисбіотичними властивостями.

У зв'язку з цим удосконалення методів лікування дисбіозу при хронічному гелікобактеріозі повинно включати в себе, окрім антигелікобактерного лікування, препарати для відновлення функції печінки. До препаратів з антидисбіотичним, антидисбактеріальним та дисбіотичним ефектом належить препарат квертулін. Він є патогенетично обґрунтованим та сприяє удосконаленню АГБТ для попередження та відновлення пошкоджень печінки.

Таким чином, при ХГБ виникає порушення морфо-функціонального стану ГБС як за рахунок можливого впливу продуктів життєдіяльності

гелікобактер пілорі, так і за рахунок явища дисбіозу кишечника, що проявляється при проведенні АГБТ. При цьому формуються патогенетичні хибні кола, (рис. 9.1), які підвищують ступінь патології. Вищенаведене свідчить про патогенетично обґрунтовану діагностику та лікування гепатобіліарної зони як одного з важливих напрямків при хронічному гелікобактеріозі.

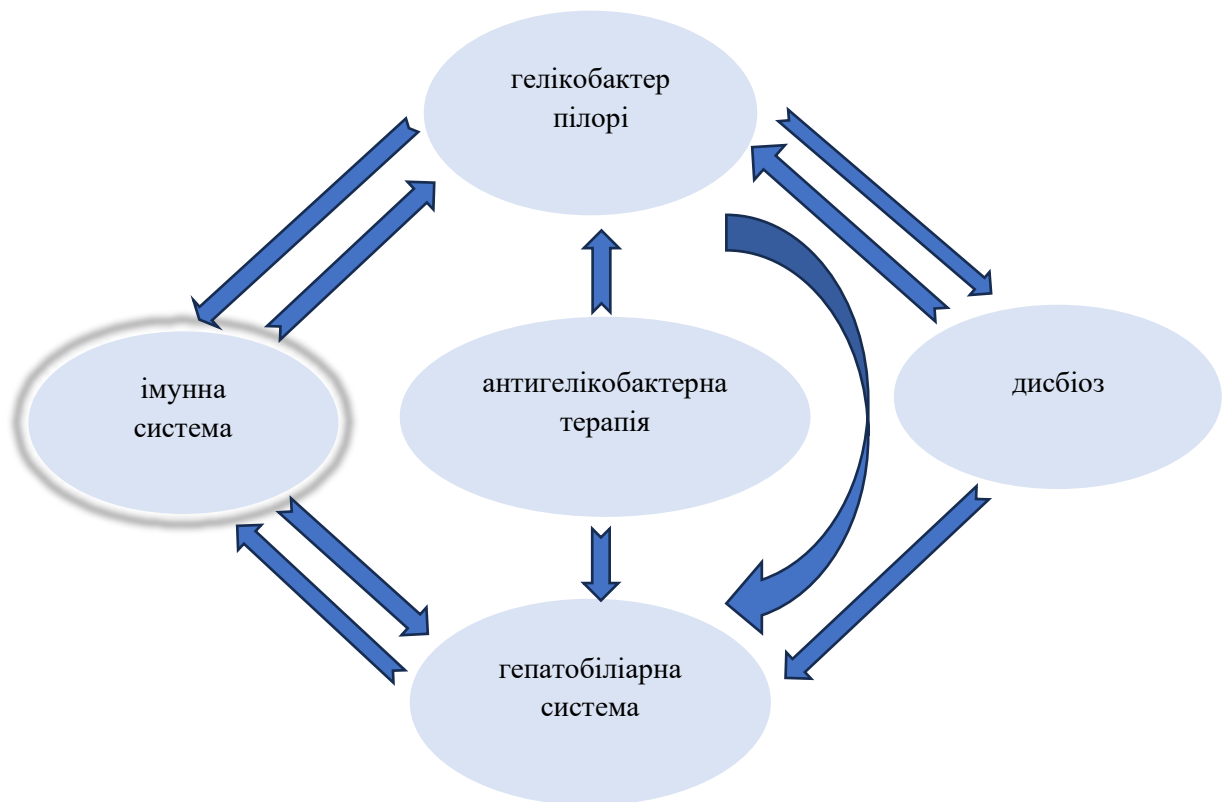


Рис. 9.1. Патогенез порушень гепатобіліарної системи у хворих на хронічний гелікобактеріоз

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі сформульована та обґрунтована удосконалена концепція обстеження хворих на хронічний гелікобактеріоз та корекція антигелікобактерної терапії, що полягає в додатковому обстеженні гепатобіліарної системи та включенні пробіотичного препарату в схему антигелікобактерної терапії. Наведені результати наших досліджень свідчать про порушення гепатобіліарної системи у хворих на хронічний гелікобактеріоз, показана роль дисбіозу у їх виникненні та патогенетично обґрунтована доцільність їх корекції.

1. Аналіз результатів обстеження хворих на ХГБ, які скаржаться на закрепи та без закрепів, показав, що ступінь обсіменіння СОШ активними формами НР-інфекції відрізнявся по топографічним зонам: антральний відділ шлунка, середня третина, велика кривина 52 % проти 49 % відповідно; антральний відділ шлунка, середня третина, мала кривина 56 % проти 50%; тіло шлунка, середня третина, велика кривина 56,2 % проти 52%; тіло шлунка, середня третина, мала кривина 52 % проти 51% відповідно. У хворих на ХГБ, що страждають на закрепи, частота та ступінь обсіменіння СОШ активними та неактивними формами НР-інфекції зростають. Всього на СОШ у хворих даної групи було виявлено 56 % випадків внутрішньоклітинного «депо» НР-інфекції.

2. Установлено, що у хворих на ХГБ при наявності НР-інфекції за даними дослідження стул-тесту на СОШ внутрішньоклітинне «депо» НР-інфекції виявилось у 46,4 % випадків, а за даними ІФА тесту – у 33,3 % випадків. При порівняльному аналізі даних за середнім ступенем обсіменіння СОШ активними формами НР-інфекції достовірних відмінностей по топографічним зонам виявлено не було.

3. Тяжкість хелікобактеріозу визначалася розповсюдженням обсіменіння гелікобактер пілорі на слизовій оболонці шлунка у хворих на ХГБ та наявністю

внутрішньоклітинного його розташування з одночасним зниженням імунного захисту, про що свідчить зменшення рівня CD16+ у крові хворих на ХГБ.

4. Показано, що у хворих на ХГБ у поєднанні з наявністю внутрішньоклітинного «депо» НР-інфекції, які страждають на закрепи, у 85,7 % виявлено порушення клітинного імунітету, про що свідчить підвищений рівень CD16+ у крові. При порівняльному аналізі подвійного тестування (уреазний тест та мазки-відбитки) щодо виявлення внутрішньоклітинних «депо» НР-інфекції за рівнем вмісту CD16+ встановлено співпадіння наявних «депо» у 21,5 % хворих. Подвійне тестування дозволяє уникнути хибнопозитивних результатів виявлення наявності НР-інфекції.

5. Комплексне дослідження хворих на ХГБ дозволило виявити активні форми НР-інфекції на СОШ та внутрішньоклітинне її «депо» при хронічних закрепах у 56 % випадків проти 30 % без закрепів. Відмічали більш виражену патологію ГБС у хворих на ХГБ, що скаржаться на хронічні закрепи.

6. Аналіз функціонально-біохімічних показників ГБС у хворих на ХГБ виявив збільшення рівня трансаміназ з переважним підвищенням АЛТ в 2 рази в поєднанні з морфологічними змінами у вигляді дифузних, дифузно-паренхіматозних та жирової інфільтрації паренхіми печінки (результати УЗД), що свідчить про порушення функціонального стану її роботи.

7. Проведення АГБТ у хворих на ХГБ супроводжувалося зростанням ознак ураження ГБС, про що свідчило збільшення рівня трансаміназ з переважним підвищенням АЛТ в 9 разів; при проведенні УЗД з боку ГБС спостерігалось зростання порушень у вигляді дифузних змін паренхіми печінки та жирової інфільтрації. Отримані результати підтверджують, що після АГБТ у всіх хворих спостерігалось порушення нормальної мікрофлори кишечника, а клінічні ознаки кишкового дисбактеріозу виявилися в 78,8 % пацієнтів.

8. Введення щурам фармакологічних препаратів, що використовуються при комплексній АГБТ, викликає у дослідних тварин розвиток явищ

пошкодження печінки та дисбіоз кишечника. На фоні дисбіозу розвивається запалення як в печінці, що призводить до патології – гепатиту та холестазу, так і явище системного запалення, на що вказують зміни у сироватці крові тварин.

9. Застосування АГБТ в експерименті достовірно зменшувало активність лізоциму сироватки крові піддослідних тварин на тлі достовірного зростання рівня активності «печінкових» маркерів – АЛТ та ЛФ. Аплікації на слизову оболонку ротової порожнини фітопрепарату, що містить кверцитин та інулін, знижували активність уреазы сироватки крові більш ніж в 2 рази та підвищували активність лізоциму до контрольних показників, що підтверджувало відновлення імунного захисту, при цьому достовірно зменшувалась активність АЛТ, що свідчило про гепатопротекторну дію препарату.

10. Застосування АГБТ в поєднанні з фітопрепаратом, що містить кверцитин та інулін, приводить до достовірно швидшого зменшення клінічних симптомів кишкового дисбактеріозу, нормалізуючи копрологічні та мікробіологічні показники, знижує кількість умовно-патогенної мікрофлори та значно поліпшує біохімічні показники печінкових проб порівняно з групою хворих, які не отримували фітопрепарат.

11. Показано, що дисбіоз у хворих на ХГБ є важливим патогенетичним чинником порушення ГБС, ступінь якого пропорційний обсіменінню СОШ НР-інфекцією. Тому корекція дисбіозу є одним з важливих методів патогенетичної терапії порушень ГБС при ХГБ.

12. Виявлено зв'язок у патогенезі порушень гепатобіліарної системи та явища дисбіозу при хронічному ураженні шлунка гелікобактер пілорі на тлі гепатотоксичної дії препаратів антигелікобактерної тепарії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Авраменко АА, Шухтина ИН. Достоверность тестов по выявлению хеликобактерной инфекции у больных хроническим хеликобактериозом. Клінічна та експериментальна патологія. 2012;XI,4(42):4-7.
2. Анохина ГА. Антибиотико-ассоциированная диарея: особенности выбора пробиотика, доза и длительность лечения. Український терапевтичний журнал. 2020;1:62-66. DOI: <http://doi.org/10.30978/UTJ2020-1-62>.
3. Базарнова МА. Руководство по клинической лабораторной диагностике. Ч. 1 / за ред М. А. Базарнова. Київ: Вища школа; 1981. 55с.
4. Боднар ПМ, Скрипник НВ. Метаболічний синдром: патогенез, діагностика та лікування. Ендокринологія. 2010;15(2):295-304.
5. Вологжанина ЛГ, Петухова ИВ. Проблемы несвоевременной диагностики нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы (клинический случай). Вестник клуба панкреатологов. 2018;3(40):46-49.
6. Гаврикова ЛМ, Сегень ИТ. Уреазная активность ротовой жидкости у больных с острой и хронической инфекцией челюстно-лицевой области. Стоматология. Спецвыпуск. Одесса; 1996. 58 с.
7. Гоженко АІ, Авраменко АО. Виразкова хвороба: етіологія і патогенез. Досягнення біології та медицини. 2004;1(3):108-111.
8. Гоженко АІ, Левицкий АП, Левченко ЕМ. Влияние лечебно-профилактических препаратов на содержание триглицеридов в печени и сыворотке крови крыс, получавших высокожировой рацион на фоне дисбиоза и иммунодефицита. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2014;1(35):69-74.
9. Горячковский АМ. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике. изд. 3-ье. Одесса; Экология. 2005. 616 с.

10. Губергріц НБ, Беляєва НВ, Клочков ОЄ, Лукашевич ГМ, Фоменко ПГ. Лікарські ураження печінки: від патогенезу до лікування. Вісник клубу панкреатологів 2020;46(1):72-80. DOI: <https://doi.org/10.33149/vkp.2020.01.10>
11. Губергріц НБ, Беляєва НВ, Лукашевич ГМ, Фоменко ПГ, Юрьєва АВ. Обоснование применения урсодезоксихолевой кислоты в лечении неалкогольного стеатогепатита. Вестник клуба панкреатологов. 2019;1(42):78-83. DOI <https://doi.org/10.33149/vkp.2019.01.11>
12. Губергріц НБ, Беляєва НВ, Лукашевич ЛЯ, Ярошенко ЛА, Рахметова ВС. Лекарственные поражения печени: современные подходы к лечению. Вестник клуба панкреатологов. 2018;3(40):83-87. DOI <https://doi.org/10.33149/vkp.2018.03>
13. Губергріц НБ, Фоменко ПГ, Голубова ОО, Беляєва НВ. Рациональний вибір інгібітора протонної помпи для лікування хронічного панкреатиту у поєднанні з медикаментозними ураженнями печінки. Сучасна гастроентерологія. 2016;1:63-81.
14. Журавлева ЛВ, Кривоносова ЕМ. Применение урсодезоксихолевой кислоты в комплексной терапии метаболического синдрома. Сучасна гастроентерологія. 2014;4(78):90-94.
15. Звягинцева ТД, Гриднева СВ. Синдром раздраженного кишечника: от патогенеза до лечения. Здоров'я України. 2014;22(327):12-13.
16. Звягинцева ТД, Чернобай АИ. Функциональные заболевания органов пищеварения и их сочетание в свете современных представлений: от патогенеза до лечения. Сучасна гастроентерологія. 2015;5:80-91.
17. Звягинцева ТД, Чернобай АИ. Воспалительные заболевания кишечника и микробиота: возможности пробиотической терапии. Здоров'я України. 2015;4(38):36-38.
18. Інструкція до набору реактивів для визначення тригліцеридів у сироватці і плазмі крові ензиматичним колориметричним методом. ТУ У 24.4-24607793-020-2003.

19. Кушнір ІЕ. Медикаментозне ураження печінки: епідеміологія, клінічні прояви, діагностичні критерії та принципи лікування. Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія. 2020;1(55):10-12.
20. Лапач СН, Чубенко АВ, Бабич ПН. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев: Морион, 2000. 320 с.
21. Левицкий АП, Демьяненко СА, Цисельский ЮВ. Антимикробная функция печени. Одесса; КП ОГТ, 2011. 141 с.
22. Левицкий АП, Деньга ОВ, Макаренко ОА, Демьяненко СА. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: метод. рекомендации. Одесса; 2010. 16 с.
23. Левицкий АП, Макаренко ОА, Левченко ЕМ. Биофлавоноидные гепатопротекторы. Одесса: КП ОГТ; 2014. 6 с.
24. Левицкий АП, Макаренко ОА, Деньга ОВ. Экспериментальные методы исследования стимуляторов остеогенеза: метод. рекомендации. Київ; 2005. 50 с.
25. Левицкий АП, Макаренко ОА, Селиванская ИА. Квертулин: витамин Р, пребиотик, гепатопротектор. Одесса: КП ОГТ; 2012. 20 с.
26. Левицкий АП, Стефанов АВ. Методы определения активности эластазы и ее ингибиторов: методические рекомендации. Киев; 2002. 15 с.
27. Левицкий АП. Лизоцим вместо антибиотиков. Одесса: КП ОГТ; 2005. 74 с.
28. Левицкий АП, Волянский ЮЛ, Скидан КВ. Пребиотики и проблема дисбактериоза. Харьков: ЭДЭНА; 2008. 100 с.
29. Левицкий АП. Применение антидисбиотических средств в стоматологии. Вісник стоматології. 2014;4:80-88.
30. Левицький АП, Цісельський ОЮ, Білик ЮВ. Роль дисбіозу в розвитку порушень стану печінки щурів за умов алоксанового діабету. Одеський медичний журнал. 2012;3(131):9-12.
31. Ляшук ПМ. Основні принципи терапії глюкокортикоїдними препаратами (огляд). Ліки. 2000;5:63-67.

32. Маньковский БН. Атерогенная дислипидемия в фокусе снижения сердечно-сосудистого риска: оптимизация контроля липидов. *Диабет, ожиріння, метаболічний синдром*. 2014;5(III):76-80.
33. Недашківський СМ. Медикаментозно зумовлені ураження печінки: принципи діагностики, патологічні зміни й підходи до лікування. *Медицина невідкладних станів*. 2019;2(97):63-70. DOI: 10.22141/2224-0586.2.97.2019.161644
34. Патент на корисну модель Україна 36218, МПК (2006) А61К 36/18. Спосіб отримання лікувально-профілактичного засобу з виноградних вичавок. Левицький АП, Селіванська Ю, Ярославцев СК. Опубл. 27.10.2008, Бюл. № 20.
35. Патент на корисну модель Україна 43140, МПК (2009) G01N 33/48. Спосіб оцінки ступеня дисбіозу (дисбактеріозу) органів і тканин. Левицький АП, Деньга ОВ, Селіванська Ю. Опубл. 10.08.2009, Бюл. № 15.
36. Передерий ВГ, Ткач СМ, Швець ОВ. Преимущества и недостатки современных стратегий лечения язвенной болезни. *Фармакологічний вісник*. 1999;5:38-43.
37. Плотникова ЕЮ, Баранова ЕН. Пробиотики и пребиотики в клинической практике. *Вестник клуба панкреатологов*. 2018;1(38):50-58. DOI <https://doi.org/10.33149/vkp.2018.01.08>.
38. Плотникова ЕЮ, Грачева ТЮ, Москвина ЯВ. Роль психосоматических факторов в формировании заболеваний органов пищеварения. *Вестник клуба панкреатологов*. 2018;4(41):58-65. DOI <https://doi.org/10.33149/vkp.2018.04.09>.
39. Плотникова ЕЮ, Захарова ЮВ. Антибиотики как модуляторы кишечной микрофлоры: между добром и злом. *Вестник клуба панкреатологов*. 2019;1(42):63-72. DOI <https://doi.org/10.33149/vkp.2019.01.09>.
40. Плотникова ЕЮ, Захарова ЮВ, Грачева ТЮ. Что общего между функциональной диспепсией и синдромом избыточного бактериального

- роста. Вестник клуба панкреатологов. 2018;3(40):62-70. DOI <https://doi.org/10.33149/vkp.2018.03.09>.
- 41.Свиницкий АС, Соловьева ГА, Кваченюк ЕЛ, Нагиева СА. Синдром раздраженного кишечника: от патогенеза к лечению. Український медичний часопис. 2013;5:23-28.
- 42.Скрыпник ИН. Обоснование комплексной терапии для лечения больных с пептической язвой и сопутствующими заболеваниями органов пищеварения. Український медичний часопис. 2001;5(25):111-115.
- 43.Скрыпник ИН. Современная антихеликобактерная терапия: успехи и пути преодоления неудач. Здоров'я України. 2014;3(33):21-23.
- 44.Стальная ИД, Гаришвили ТГ. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. Современные методы в биохимии. М.: Медицина, 1977. с. 66–68.
- 45.Ткач СМ, Дорофеев АЭ, Сизенко АК, Купчик ЛМ. Роль кишечной микробиоты при синдроме раздраженной кишки. Сучасна гастроентерологія. 2016;2(88):96-105. DOI http://nbuv.gov.ua/UJRN/SGastro_2016_2_13
- 46.Ткач СМ. Эпидемиология, патогенез, диагностика и лечение медикаментозно-индуцированных поражений печени. Здоров'я України. 2018;2:31-33.
- 47.Ткач СМ, Дорофеев АЭ, Сизенко АК, Купчик ЛМ. Роль кишечной микробиоты при синдроме раздраженной кишки. Сучасна гастроентерологія. 2016;2(88):96-100.
- 48.Ткач СМ, Сизенко АК. Модификация диеты как одна из ключевых стратегий ведения больных с синдромом раздраженной кишки. Сучасна гастроентерологія. 2013;2(70):119-129.
- 49.Ткач СМ, Юзвенко ТЮ, Чеверда ТЛ. Современная фармакотерапия неалкогольной жировой болезни печени. Здоров'я України. 2017;18:68-71.

50. Фадеенко ГД. Гастроэзофагальная рефлюксная болезнь: пищеводные, внепищеводные проявления и коморбидность. Киев: Библиотека «Здоровье Украины»: 2014. 376 с.
51. Фадеенко ГД, Просоленко КА, Колесникова ЕВ. Роль ожирения как компонента метаболического синдрома в возникновении и прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени. Сучасна гастроентерологія. 2008;2(40):4-10.
52. Харченко НВ, Бабак ОЯ, Фомін ПД. та ін. Гастроэзофагеальна рефлюксна хвороба. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах; 2013. (<http://vnmed3.kharkiv.ua/wp-content/uploads/2015/04/gerd2013.pdf>).
53. Харченко НВ, Барчук МА. Сучасний підхід до проведення протигелікобактерної терапії у хворих на виразкову хворобу. Журнал практичного лікаря. 2001;3:24-27.
54. Хохлачева НА, Глазырина НН, Лукашевич АП. Роль микрофлоры кишечника в развитии желчнокаменной болезни. Архив внутренней медицины. 2020;10(1):31-37. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-1-31-37.
55. Циммерман Ю.С. Язвенная болезнь: критический анализ современного состояния проблемы. Вестник клуба панкреатологов. 2019;1(42):53-62. DOI <https://doi.org/10.33149/vkr.2019.01.08>
56. Чернобровий В. М., Мелащенко С. Г., Ксенчин О. О. Діагностичні можливості 200-хвилинного постпрандіального мультіканального інтралюмінального імпеданс-рН-моніторингу стравоходу порівняно з добовим варіантом. Гастроентерологія. 2015;2(56):5-11.
57. Щербинина М. Б. Длительная кислотосупрессия желудка ингибиторами протонной помпы: возможные риски, выбор оптимального препарата. Сучасна гастроентерологія. 2017;1(93):59-68. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/SGastro_2017_1_11.
58. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. Am J Gastroenterol. 2022;117:27–56. doi: 10.14309/ajg.0000000000001538.

59. AGA Clinical Practice Update on the Personalized Approach to the Evaluation and Management of GERD: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022; 20(5):984-994.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2022.01.025.
60. Alcock J., Maley CC, Aktipis CA. Is eating Behavior manipulated by the gastrointestinal microbiota? evolutionary pressures and potential mechanisms. *Bioessays.* 2014;36(10):940-949.
61. Andromanakos NP, Pinis SI, Kostakis AI. Chronic severe constipation: current pathophysiological aspects, new diagnostic approaches, and therapeutic options. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2015;27(3):204-214.
62. Angelakis E. Weight gain by gut microbiota manipulation in productive animals. *Microb. Pathog.* 2017;106:162-170.
63. Aviles-Jimenez F, Vazquez-Jimenez F, Medrano-Guzman R, Mantilla A, Torres J. Stomach microbiota composition varies between patients with non-atrophic gastritis and patients with intestinal type of gastric cancer. *Sci. Rep.* 2014;4:42-102.
64. Azad MB, Bridgman SL, Becker AB, Kozylskyj AL. Infant antibiotic exposure and the development of childhood overweight and central adiposity. *Int. J. Obes.* 2014;38:1290-1298.
65. Bailey LC, Forrest CB, Zhang P, et al. Association of antibiotics in infancy with early childhood obesity. *JAMA Pediatr.* 2014;168:1063-1069.
66. Balcar L, Krawanja J, Scheiner B. et al.. Impact of ammonia levels on outcome in clinically stable outpatients with advanced chronic liver disease. *JHEP Rep.*, 2023;5(4):100682. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2023.100682>
67. Baohong Wang., Mingfei Yao, Longxian Lv. et al.. The Human Microbiota in Health and Disease. *Engineering (Zhejiang University, Hangzhou).* 2017;3(1):71-82.
68. Baryshnikova NV, Ilina AS, Ermolenko EI, Uspenskiy YP, Suvorov AN. Probiotics and autoprobiotics for treatment of *Helicobacter pylori* infection. *World J Clin Cases.* 2023;11(20):4740-4751. DOI: 10.12998/wjcc.v11.i20.4740.PMID: 37583996

69. Belousova OJu. The Modern View on Functional Constipation in Infants: Features of Feeding and Principles of Non-pharmacological Correction. *Zdorov'e rebenka*. 2015;(60):140-153.
70. Bel'mer SV, Khavkin AI, Pechkurov DV. *Funktsional'nye rasstroïstva organov pishchevareniiia u detei': metodicheskoe posobie dlia vrachei* [Functional disorders of the digestive system in children: a manual for doctors]. Remder; 2016. 120 p.
71. Benninga MA, Faure C, Hyman PE, St James Roberts I, Schechter NL, Nurko S. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler Gastroenterology. 2016 Feb 15. pii: S0016-5085(16)00182-7. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.016.
72. Bessone F, Hernandez N, Lucena MI, Andrade RJ. Latin DILI Network Spanish DILI Registry. The Latin American DILI registry experience: a successful ongoing collaborative strategic initiative. *Int J Mol Sci*. 2016;17:313-321.
73. Björkström K, Franzén S, Eliasson B. et al. Risk factors for severe liver disease in patients with type 2 diabetes. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2016;17(13):2769-2775.
74. Blagden S, Kingstone T, Soundy A, Lee R, Singh S, Roberts LA. Comparative Study of Quality of Life in Persons With Irritable Bowel Syndrome and Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Nurs*. 2015;38(4):268-278.
75. Blaser MJ. *The missing microbes: how the overuse of antibiotics is fueling our modern plagues*. New York: Henry Holt and Company. 2014; 288 p.
76. Bluemel S, Williams B, Knight R, Schnabl B. Precision medicine in alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease via modulating the gut microbiota. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 2016;311:1018-1036.
77. Blustein J. Association of caesarean delivery with child adiposity from age 6 weeks to 15 years. *Int. J. Obes*. 2013;37:900-906.
78. Bodkhe R, Marietta EV, Balakrishnan B, Luckey DH, Horwath IE, Shouche YS. et al. Human gut-derived commensal suppresses generation of T-cell response to

- gliadin in humanized mice by modulating gut microbiota. *Anaerobe* 2020;25:102237. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2020.102237
79. Borgeraas H, Johnson LK, Skattebu J, Hertel JK, Hjelmesæth J. Effects of probiotics on body weight, body mass index, fat mass and fat percentage in subjects with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev.* 2018;19(2):219-232. DOI: 10.1111/obr.12626.
80. Bu XL, Wang X, Xiang Y, et al. The association between infectious burden and Parkinson's disease: a case-control study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015;21:877-81. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2015.05.015.
81. Bu XL, Yao XQ, Jiao SS, et al. A study on the association between infectious burden and Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2015;22:1519-25. doi: 10.1111/ene.12477.
82. Butterworth RF. L-Ornithine L-aspartate: multimodal therapeutic agent for hyperammonemia and hepatic encephalopathy in cirrhosis. *J. Pharmacol. Pharm. Res.*, 2019;2(3):1-7. DOI: 10.31038/JPPR.2019234.
83. Buttó LF, Haller D. Dysbiosis in intestinal inflammation: Cause or consequence. *Int. J. Med. Microbiol.* 2017;306(5):302-309.
84. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism.* 2016;65:1038-1048. doi: 10.1016/j.metabol.2015.12.012.
85. Caio G, Lungaro L, Segata N, Guarino M, Zoli G, Volta U, De Giorgio R. Effect of Gluten-Free Diet on Gut Microbiota Composition in Patients with Celiac Disease and Non-Celiac Gluten/Wheat Sensitivity. *Nutrients* 2020;12(6):1832. DOI: 10.3390/nu12061832
86. Cao L, Yu J. Effect of *Helicobacter pylori* Infection on the Composition of Gastric Microbiota in the Development of Gastric Cancer. *Gastrointest. Tumors.* 2015;2(1):14-25.
87. Camilleri M. IBS ten years from now: A look into the crystal ball. 21.UEGW. Berlin, 2013. Oral presentation.

88. Canavan C, West J, Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol Ther.* 2014;40(9):1023-1034.
89. Carbonero F. Human epigenetics and microbiome: the potential for a revolution in both research areas by integrative studies. *Future Sci O.A.* 2017;3(3):F.S.O207. <https://doi.org/10.4155/fsoa-2017-0046>.
90. Chan FKL, Ching JYL, Suen BY, et al. Effects of *Helicobacter pylori* infection on long-term risk of peptic ulcer bleeding in low-dose aspirin users. *Gastroenterology.* 2013;144:528-535.
91. Chang YW. Non-*Helicobacter pylori*, Non-steroidal Anti-inflammatory Drug Peptic Ulcer Disease. *Korean J. Gastroenterol.* 2016;67(6):313-317.
92. Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature.* 2013;500:541-546.
93. Cheemarla S, Balakrishnan M. Global epidemiology of chronic liver disease. *Clin. Liver Dis. (Hoboken)* 2021;17(5):365-370. DOI: 10.1002/cld.1061.
94. Chen M, Susuki A, Thakkar S. et al. The largest reference drug list ranked by the risk for developing drug-induced liver injury in humans. *Drug Discov Today.* 2016;21:648-653.
95. Chen HN, Wang Z, Li X, et al. *Helicobacter pylori* eradication cannot reduce the risk of gastric cancer in patients with intestinal metaplasia and dysplasia: evidence from a meta-analysis. *Gastric Cancer.* 2016;19:166-175.
96. 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. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.08.028.
97. Cheng YJ, Nie XY, Chen XM. The Role of Macrolide Antibiotics in Increasing Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:2173-2184.
98. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am. J. Gastroenterol.* 2017;112(2):212-239.

99. Chia-Fen Tsai et al. Proton Pump Inhibitors Increase Risk for Hepatic Encephalopathy in Patients With Cirrhosis in A Population Study. *Gastroenterology*. 2017;152:134-141.
100. Chung CS, Chiang TH, Lee YC. A systematic approach for the diagnosis and treatment of idiopathic peptic ulcers. *Korean J. Intern. Med.* 2015;30(5):59-70.
101. Cicala M, Emerenziani S, Guarino MP, Ribolsi M. Proton pump inhibitor resistance, the real challenge in gastro-esophageal reflux disease. *World J. Gastroenterologie*. 2013;9(39):6529-6535.
102. Cohen E, Fuller G, Bolus R et al. Increased risk for irritable bowel syndrome after acute diverticulitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013;11:1614-1619.
103. Goh GB, Pagadala MR, Dasarathy J. Age impacts ability of aspartate-alanine aminotransferase ratio to predict advanced fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Dig. Dis. Sci.* 2015;60:1825-1831.
104. Collaboration ncdRF. trends in adult body mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet*. 2016;387(10026):1377-1396.
105. Collins MH, Capocelli K, Yang GY. Eosinophilic Gastrointestinal Disorders Pathology. *Front. Med.* 2018;4:261.doi: 10.3389/fmed. 2017.00261.
106. Cosme A, Lizasoan J, Montes M et al. Antimicrobial susceptibility-guided therapy versus empirical concomitant therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in a region with high rate of clarithromycin resistance. *Helicobacter* 2016;2:29-34.
107. Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, et al. dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature*. 2013;500(7464):585-588.
108. Cox LM, Blaser MJ. Antibiotics in early life and obesity. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2015;11(3):182-190.
109. Cuadrado-Lavín A, Salcines-Caviedes JR, Diaz-Perez A, et al. First-line eradication rates comparing two shortened non-bismuth quadruple regimens against *Helicobacter pylori*: an open-label, randomized, multicentre clinical trial. *J. Antimicrob. Chemother.* 2015;70:2376-2381.

110. Delgado S, Cabrera-Rubio R, Mira A, et al. Microbiological survey of the human gastric ecosystem using culturing and pyrosequencing methods. *Microb Ecol.* 2013;65:763-72. doi:10.1007/s00248-013-0192-5.
111. Denisenko NP, Sychev DA, Sizova ZhM, Grachev AV, Velikolug KA. High frequency of CYP2C19 ultrarapid metabolizers in Russian patients with peptic ulcer. *Exp. Clin. Gastroenterol.* 2015;6:11-15.
112. De Chiara F, Habiesion A, Davies N. et al. Early increase in ammonia is a feature of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and the ammonia lowering drug, Ornithine Phenylacetate (OP-OCR002) prevents progression of fibrosis in a rodent model. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2017;7(1):73-74. DOI: 10.1016/j.jceh.2017.01.099.
113. De Chiara F, Thomsen KL, Habtesion A. et al. Ammonia Scavenging Prevents Progression of Fibrosis in Experimental Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*, 2020;71(3):874-892. D oi: 10.1002/hep.30890.
114. De Francesco V, Hassan C, Ridola L, et al. Sequential, concomitant and hybrid first-line therapies for *Helicobacter pylori* eradication: a prospective randomized study. *J. Med. Microbiol.* 2014;63(Pt 5):748-752.
115. De Giorgi F, Sarnelli G, Cirillo C. et al. Increased severity of dyspeptic symptoms related to mental stress is associated with sympathetic hyperactivity and enhanced endocrine response in patients with postprandial distress syndrome. *Neurogastroenterology and Motility.* 2012;25(1):31-38.
116. De Giorgio R, Ruggeri E, Stanghellini V, et al. Chronic constipation in the elderly: a primer for the gastroenterologist. *BMC Gastroenterol.* 2015;15:130.
117. De Ruigh A, Roman S, Chen J. et al. Gaviscon Double Action Liquid (antacid & alginate) is more effective than antacid in controlling post-prandial oesophageal acid exposure in GERD patients: a double-blind crossover study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014;40(5):531-537.
118. De Turowski C, Depret F, Soussi S. et al.. Contributing factors and outcomes of burn-associated cholestasis. *Hepatol.* 2019;71(3):563-572. doi:10.1016/j.jhep.2019.05.009.

119. Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSg), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa. *Endoscopy*. 2012;44:74-94. doi: 10.1055/s-0031-1291491.
120. Diny NL, Rose NR and Cihakova D. Eosinophils in Autoimmune Diseases. *Front. Immunol*. 2017;8:484. doi: 10.3389/fimmu.2017.00484 (last accessed: 23.07.2018).
121. Dior M, Delagrèverie H, Duboc H. et al. Interplay between bile acid metabolism and microbiota in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol. Motil*. 2016;28:1330-1340.
122. Domingo JJS. Review of the role of probiotics in gastrointestinal diseases in adults. *Gastroenterologia y Hepatologia (English Edition)*. 2017;40 (6):417-429.
123. Drissi F, Raoult D, Merhej V. Metabolic role of lactobacilli in weight modification in humans and animals. *Microb. Pathog*. 2016;106:182-194.
124. Drossman DA Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;Feb 19. [Epub ahead of print].
125. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257-1261.
126. Durrani S, Rothenberg M. Recent advances in eosinophilic esophagitis [version 1; referees: 3 approved]. *F1000Research* 2017, 6 (F1000 Faculty Rev). 1775 doi: 10.12688/f1000research.11798.1 (last accessed: 23.07.2018).
127. Dyson J, Jaques B, Chattopadhyay D. et al. Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J. Hepatol*. 2014;60:110-117.
128. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. European Association for Study of Liver; Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. *J. Hepatol*. 2015;63:237-264.

129. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *Journal of Hepatology*. 2019;1-40.
130. Eiji Yamada, Masahiko Inamori, Eri Uchida et al. Association Between the Location of Diverticular Disease and the Irritable Bowel Syndrome: A Multicenter Study in Japan. *Am. J. Gastroenterol*. 2014;109:1900-1905.
131. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015;61:1547-1554.
132. Engstrand L, Lindberg M. *Helicobacter pylori* and the gastric microbiota. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol*. 2013;27(1):39-45.
133. Eloë-Fadrosch EA, Brady A, Crabtree J, et al. Functional dynamics of the gut microbiome in elderly people during probiotic consumption. *MBio*. 2015;6(2):1-12.
134. Eslami O, Nakhaie M, Rezaei Zadeh Rukerd M, Azimi M, Shahabi E, Honarmand A, Khazaneha M. Global Trend on Machine Learning in *Helicobacter* within One Decade: A Scientometric Study. *Glob Health Epidemiol Genom*. 2023 Aug 12;2023:8856736. doi: 10.1155/2023/8856736. eCollection 2023.PMID: 37600599
135. Eun CS, Kim BK, Han DS, et al. Differences in gastric mucosal microbiota profiling in patients with chronic gastritis, intestinal metaplasia, and gastric cancer using pyrosequencing methods. *Helicobacter*. 2014;19:407-16. doi: 10.1111/hel.12145.
136. European Association for the Study of the Liver EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J. Hepatol*. 2021;75(3):659-689. doi: 10.1016/j.jhep.2021.05.025.
137. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO) EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. 2016;64:1388-1402. doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004.

138. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt RH, Jones NL, Render C, Leontiadis GI, Moayyedi P, Marshall JK. The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults. *Gastroenterology*. 2016;151(1):51-69.
139. Federico A, Nardone G, Gravina AG et al. Efficacy of 5-day levofloxacin-containing concomitant therapy in eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology*. 2012;143:55-61; quiz e13–14. doi: 10.1053/j.gastro.2012.03.043.
140. Feng JR, Wang F, Qiu X, McFarland LV, Chen PF, Zhou R, Liu J, Zhao Q, Li J. Efficacy and safety of probiotic-supplemented triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in children: a systematic review and network meta-analysis. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 2017 Jul 5. doi: 10.1007/s00228-017-2291-6.
141. Feng L, Wen MY, Zhu YJ, et al. Sequential therapy or standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: an updated systematic review. *Am. J. Ther*. 2016;23:880-893.
142. Ferwana M, Abdulmajeed I, Alhajiahmed A, et al. Accuracy of urea breath test in *Helicobacter pylori* infection: meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015;21:1305-14. doi: 10.3748/wjg.v21.i4.1305.
143. Finkelstein EA, Graham WCK, Malhotra R. Lifetime direct medical costs of childhood obesity. *Pediatrics*. 2014;133:1-9.
144. Flahou B, Rimbara E, Mori S, et al. The other *Helicobacter*. *Helicobacter* 2015;20(Suppl. 1):62-7.
145. Fleming T, Robinson M, et al. Global, Regional and national prevalence of overweight and obesity in children and adults 1980–2013: a systematic analysis. *Lancet*. 2014;384(9945):766-781.
146. Ford AC, Luthra P, Tack J. [et al.] Efficacy of psychotropic drugs in functional dyspepsia. Systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2017;66(3):411-420.
147. Ford AC, Forman D, Hunt RH, et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals:

- systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2014;348:g3174.
148. Franceschi F, Tortora A, Gasbarrini G, et al. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases. *Helicobacter*. 2014;19(Suppl 1):52-8.
149. Freire R, Ingano L, Serena G, Cetinbas M, Anselmo A, Sapone A. et al. Human gut derived-organoids provide model to study gluten response and effects of microbiota-derived molecules in celiac disease. *Sci Rep*. 2019;9(1):7029. DOI:10.1038/s41598-019-43426-w
150. Fridkin S. Vital signs: improving antibiotic use among hospitalized patients. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. 2014;63:194-200.
151. Gandell D, Straus SE, Bundookwala M, et al. Treatment of constipation in older people. *CMAJ: Canadian Medical Association J*. 2013;185(8):663-70. Doi:10.1503/cmaj.120819.
152. García-Santisteban IA, Cilleros-Portet A, Moyua-Ormaza-bal E, Kurilshikov A, et al. Two-Sample Mendelian Randomization Analysis Investigates Associations Between Gut Microbiota and Celiac Disease. *Nutrients* 2020;12(5):1420. DOI: 10.3390/nu1205142025.
153. Gasbarrini A. *The Gut Microbiota*. Antonio Gasbarrini *The 4th Organ of the digestive system* 2013, Roma. P. 74.
154. Gatta L, Vakil N, Vaira D, Scarpignato C. Global eradication rates for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of sequential therapy. *BMJ*. 2013;347:f4587.
155. Geng X-X, Huang R-G, Lin J-M et al. Transient Elastography in Clinical Detection of Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Saudi Gastroenterol*. 2016;22(4):294-303. doi: 10.4103/1319-3767.187603.
156. Gerber JS. Variation in antibiotic prescribing across a pediatric primary care network. *J. Pediatric Infect. Dis. Soc*. 2015;4(4):297-304.
157. Gharib A, Forootan M, Sharifzadeh M, Darvishi M, Eghbali A, Diagnostic Efficacy of 24 – hr Esophageal pH Monitoring in Patients with Refractory

- Gastroesophageal Reflux Disease. *J Med Sci.* 2018;9;6(7):1235-1238. doi: 10.3889/oamjms.2018.268.
158. Ghoshal UC, Shukla R, Ghoshal U. Small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome: A bridge between functional. *Organic Dichotomy. Gut. Liver.* 2017;11:196-208.
159. Giacchi V, Sciacca P, Betta P. Multistrain Probiotics: The Present Forward the Future. *Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics.* 2016;19:279-302.
160. Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG. et al. Current understanding of the human microbiome. *Nat. Med.* 2018;24(4):392-400. doi: 10.1038/nm.4517.
161. Gisbert JP, Barrio J, Modolell I, et al. Helicobacter pylori first-line and rescue treatments in the presence of penicillin allergy. *Dig Dis. Sci.* 2015;60:458-64.
162. Gisbert JP, Calvet X. Review article: rifabutin in the treatment of refractory Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35:209-21.
163. Gisbert JP, Molina-Infante J, Harb Y et al. Nonbismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of H. pylori: standard vs. optimized (14-day, high-dose PPI) regimen (abstr Su1172). *Gastroenterology.* 2014;146:394-395.
164. Gisbert JP, Romano M, Gravina AG et al. Helicobacter pylori second-line rescue therapy with levofloxacin- and bismuth-containing quadruple therapy, after failure of standard triple or non-bismuth quadruple treatments. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 41:768-75.
165. Glen J, Floros L, Day C. [et al.] Guideline Development Group. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): summary of NICE guidance. *BMJ.* 2016;354:i4428.
166. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64:73-84.
167. Goh ET, Stokes CS, Sidhu S. et al. L-ornithine L-aspartate for prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;5(5):CD012410. doi: 10.1002/14651858.CD012410.pub2.

168. Golvey S. Celiac Disease and Fecal Microbiota Transplantation: A New Beginning? *Am J Gastroenterol*. 2018;113(8):1256. DOI: 10.1038/s41395-018-0094-8
169. Gordon M, Naidoo K, Akobeng AK, Thomas AG. Cochrane Review: Osmotic and stimulant laxatives for the management of childhood constipation (Review). *Evid Based Child Health*. 2013 Jan; 8(1): 57-109.
170. Gosálbez L, Ramón D. Probiotics in transition: novel strategies. *Trends in Biotechnology*. 2015;33(4):195-196.
171. Graham DY. *Helicobacter pylori* update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. *Gastroenterology*. 2015;148(4):719-31.
172. Graham D, Laine L. Toronto H. *pylori* Consensus Recommendations in Context. *Gastroenterology*. 2016;151(1):9-12.
173. Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:177-86.
174. Graham DY. *Helicobacter pylori* update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. *Gastroenterology*. 2015;148:719-31
175. Gutiérrez-de-Juan V, López de Davalillo S, Fernández-Ramos D. et al. A morphological method for ammonia detection in liver. *PLoS One*, 2017;12:e0173914.
176. Hagymasi K, Tulassay Z. *Helicobacter pylori* infection: new pathogenetic and clinical aspects. *World J. Gastroenterol*. 2014;20(21):6386-99.
177. Halmos EP, Christophersen CT, Bird AR. et al. Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal microenvironment. *Gut*. 2015;64:93-100.
178. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, et al. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2014;146:167.
179. Hayes A, Chevalier A, D'souza M, Baur L, Wen LM, Simpson J. Early childhood obesity: association with healthcare expenditure in Australia. *Obesity*. 2016;24(8):1752-1758.

180. He M, Shi B. Gut microbiota as a potential target of metabolic syndrome: the role of probiotics and prebiotics. *Cell Biosci.* 2017;7:54.
181. He L, Deng T, Luo H. Meta-analysis of sequential, concomitant and hybrid therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Intern Med* 2015;54:703-10.
182. Hołubiuk Ł, Imiela J. Diet and *Helicobacter pylori* infection. *Prz Gastroenterol.* 2016;11(3):150-154. doi: 10.5114/pg.2016.61487. Epub 2016 Jul 27. PMID: 27713775; PMCID: PMC5047973.
183. Hsu PI, Lin PC, Graham DY. Hybrid therapy for *Helicobacter pylori* infection: A systemic review and meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 2015;21(45):12954-62.
184. Hua Z, Xu L, Zhu J, Xiao L, Lu B, Wu J, Wu Z, Zhou Q, Zhang J. *Helicobacter pylori* infection altered gastric microbiota in patients with chronic gastritis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;13:1221433. doi: 10.3389/fcimb.2023.1221433. eCollection 2023.PMID: 37662018
185. Huang YK, Yu JC, Kang WM, Ma ZQ, Ye X, Tian SB, Yan C. Significance of Serum Pepsinogens as a Biomarker for Gastric Cancer and Atrophic Gastritis Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;10(11):e0142080.
186. Huang H, Zhong W, Wang X, Yang Y, Wu T, Chen R, Liu Y, He F, Li J. The role of gastric microecological dysbiosis in gastric carcinogenesis. *Front Microbiol.* 2023;14:1218395. doi: 10.3389/fmicb.2023.1218395. eCollection 2023.PMID: 37583514.
187. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, van Tilburg M. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Child and Adolescent. *Gastroenterology.* 2016 Feb 15. pii: S0016-5085(16)00181-5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.015.
188. IARC/WHO. *Helicobacter pylori* eradication as a strategy for preventing gastric cancer. International Agency for Research on Cancer/ World Health Organisation, 2014. “<http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk8/>” www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk8/ (accessed online Aug 2016).

189. Ince AT, Tozlu M, Baysal B, et al. Yields of dual therapy containing high-dose proton pump inhibitor in eradication of *H. pylori* positive dyspeptic patients. *Hepatogastroenterology*. 2014;61(133):1454-8. PMID: 25436324.
190. Isajevs S, Liepniece-Karele I, Janciauskas D, et al. Gastritis staging: interobserver agreement by applying OLGA. 2017;51(1) www.gastro.org.ua, <http://gastro.zaslavsky.com.ua> 45 Огляди та лекції/ Reviews and Lectures OLGIM systems. *Virchows Arch*. 2014;464:403-7. doi: 10.1007/ s00428-014-1544-3.
191. Jung DH, Kim JH, Chung HS, et al. *Helicobacter pylori* eradication on the prevention of metachronous lesions after endoscopic resection of gastric neoplasm: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10:e0124725.
192. Kang KK, Lee DH, Oh DH et al. *Helicobacter pylori* eradication with moxifloxacin-containing therapy following failed first-line therapies in South Korea. *World J Gastroenterol*. 2014;20:6932–8.
193. Kaswala D. H., Lai M., Afdhal N. H. Fibrosis assessment in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in 2016. *Dig. Dis. Sci*. 2016;61:1356-1364.
194. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:308-8.
195. Kawami N, Iwakiri K, Sakamoto C. Pathophysiology and Treatment of PPI-resistant NERD. *Nihon. Rinsho*. 2015;73(7):1197-1201.
196. Keating SE, Adams LA. Exercise in NAFLD: just do it. *J. Hepatol*. 2016;65:671-673.
197. Kelly P, Saloojee H, Chen JY, Chung RT. Non – communicable disease in HIV infection in low – and middleincome countries: gastrointestinal, hepatic and nutritional aspects. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;64 (01):79-86.
198. Khavkin AI, Fayzullina RA, Belmer SV, et al. Diagnosis and tactics of treatment of children with functional constipation (Recommendations of the Society of paediatric gastroenterologists). *Clinical Practice in Pediatrics*. 2014;9(5):62-76. S24 Vol 14, Suppl 1.

199. Khosravi Y, Dieye Y, Poh BH, Ng CG, Loke MF, Goh KL, Vadivelu J. Culturable bacterial microbiota of the stomach of *Helicobacter pylori* positive and negative gastric disease patients. *ScientificWorld J.* 2014;2014:610421.
200. Kim JS, Park SM, Kim BW. Sequential or concomitant therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015;30:1338-45.
201. Kjærsgaard K, Mikkelsen ACD, Wernberg CW. et al. Cognitive Dysfunction in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease-Current Knowledge, Mechanisms and Perspectives. *J. Clin. Med.*, 2021;10(4):673. DOI: 10.3390/jcm10040673.
202. Klem F, Wadhwa A, Prokop LJ. et al. Prevalence, risk factors, and outcomes of irritable bowel syndrome after infectious enteritis: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2017;152:1042-1054.
203. Koehler EM, Plompen EP, Schouten JN, Hansen BE, Darwish Murad S, Taimr P, Leebeek FW, Hofman A, Stricker BH, Castera L, Janssen HL. Presence of diabetes mellitus and steatosis is associated with liver stiffness in a general population: the Rotterdam study. *Hepatology.* 2016;63(1):13-147.
204. Kong YJ, Yi HG, Dai JC, et al. Histological changes of gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2014;20:5903-11. doi: 10.3748%2Fwjg.v20.i19.5903.
205. Kovacic K, Sood MR, Mugie S, Di Lorenzo C, Nurko S, Heinz N, Ponnambalam A, Beesley C, Sanghavi R, Silverman AH. A multicenter study on childhood constipation and fecal incontinence: effects on quality of life. *J Pediatr.* 2015;166(6):1482-7.e1.
206. Kullak-Ublick GA, Andrade RJ, Merz M, End P, Benesic A, Gerbes AL, Aithal G.P. Drug-induced liver injury: recent advances in diagnosis and risk assessment. *Gut.* 2017;66(6):1154-64.
207. Kuo CH, Lu CY, Shih HY, Liu CJ, Wu MC, Hu HM, Hsu WH, Yu FJ, Wu DC, Kuo FC. CYP2C19 polymorphism influences *Helicobacter pylori* eradication. *World J. Gastroenterol.* 2014;20(43):16029-36.

208. Ladirat SE, Schols HA, Nauta A, et al. High-throughput analysis of the impact of antibiotics on the human intestinal microbiota composition. *J. Microbiol. Methods.* 2013;92:387-97.
209. Lanás Á, Carrera-Lasfuentes P, Arguedas Y, et al. Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, or anticoagulants. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2015;13:906-12.e2.
210. Lau CS, Ward A, Chamberlain RS. Probiotics improve the efficacy of standard triple therapy in the eradication of *Helicobacter pylori*: a meta-analysis. *Infect. Drug Resist.* 2016;9:275-89.
211. Lee G. C. Outpatient antibiotic prescribing in the United states: 2000 to 2010. *BMC medicine.* 2014;12:96.
212. Lee YC, Chiang TH, Chou CK, et al. Association between *Helicobacter pylori* eradication and gastric cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2016;150:1113-1124.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2016. 01.028.
213. Lee YC, Chen TH, Chiu HM. et al. The benefit of mass eradication of *Helicobacter pylori* infection: a community-based study of gastric cancer prevention. *Gut.* 2013;62(5):676-682.
214. Lee S, Lee DH, Lim JH. Efficacy of 7-Day and 14-Day Bismuth-Containing Quadruple Therapy and 7-Day and 14-Day Moxifloxacin-Based Triple Therapy as Second-Line Eradication for *Helicobacter pylori* Infection. *Gut and Gut Liver.* 2015;9(4):478-85.
215. Lee TH, Lee S, Jin SY. Gastritis cystica profunda with a long with a long stalk. *Gastrointest. Endosc.* 2013;77:821-882.
216. Lee JY, Park KS. Optimal First-Line Treatment for *Helicobacter pylori* Infection: Recent Strategies. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2016;2016:9086581
217. Lee JW. GenoType HelicoDR test in the determination of antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Korea. *Scand. J. Gastroenterol.* 2014;24:1-10.

218. Leiman DA, Riff BP, Morgan S. et al. Alginate therapy is effective treatment for gastroesophageal reflux disease symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Dis. Esophagus*. 2017;30(2):1-8. doi: 10.1093/dote/dow020.
219. Lembo A, Rao Satish SC, Heimanson Z. et al. Abdominal Pain Response to Rifaximin in Patients With Irritable Bowel Syndrome With Diarrhea. *Clin. Transl. Gastroenterol* 2020;11(3):e00144. doi: 10.14309/ctg.000000000000144.
220. Levitsky AP, Glazunov OA, Meladze IN. Влияние квертулина на состояние пародонта крыс с экспериментальным метаболическим синдромом. *Journal of Health Sciences*. 2014;4(11):133-144.
221. Levenstein S, Rosenstock S, Jacobsen RK, Jorgensen T. Psychological stress increases risk for peptic ulcer, regardless of *Helicobacter pylori* infection or use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2015;13:498.
222. Liao J, Zheng Q, Liang X, et al. Effect of fluoroquinolone resistance on 14-day levofloxacin triple and triple plus bismuth quadruple therapy. *Helicobacter*. 2013;18:373-77.
223. Liang X, Xu X, Zheng Q et al. Efficacy of bismuth-containing quadruple therapies for clarithromycin-, metronidazole-, and fluoroquinolone-resistant *Helicobacter pylori* infections in a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:802-7.
224. Liou JM, Chen CC, Chang CY et al. Efficacy of genotypic resistance-guided sequential therapy in the third-line treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection: a multicentre clinical trial. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68:450-6.
225. Liou JM, Chen CC, Chen MJ et al. Sequential versus triple therapy for the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet*. 2013;381:205-13.
226. Li BZ, Threapleton DE, Wang JY, et al. Comparative effectiveness and tolerance of treatments for *Helicobacter pylori*: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2015;351:h4052.

227. Li TH, Qin Y, Sham PC, et al. Alterations in Gastric Microbiota After H. Pylori Eradication and in Different Histological Stages of Gastric Carcinogenesis. *Scientific Reports*. 2017;7:44935.
228. Liu J, He L, Haesebrouck F, et al. Prevalence of coinfection with gastric non-*Helicobacter pylori* *Helicobacter* (NHPH) species in *Helicobacter pylori*-infected patients suffering from gastric disease in Beijing, China. *Helicobacter*. 2015;20:284-90.
229. Liu KSH, Hung IFN, Seto WKW et al. Ten day sequential versus 10 day modified bismuth quadruple therapy as empirical firstline and secondline treatment for *Helicobacter pylori* in Chinese patients: an open label, randomised, crossover trial. *Gut*. 2014;63:1410-5.
230. Liu R, Huang L, Zhou X, Zhang H. et al. HIV Infection in Gastric Epithelial Cells. *The Journal of Infection Diseases*. 2013;208:1221-1230.
231. Liu WZ, Xie Y, Cheng H et al. Fourth Chinese National Consensus Report on the management of *Helicobacter pylori* infection. *J Dig Dis*. 2013;14:211-21.
232. Iizasa H, Ishihara S, Richardo T, Kanehiro Y, Yoshiyama H. Dysbiotic infection in the stomach. *World J. Gastroenterol*. 2015;21(40):11450-57.
233. Lombardo L. PPI use and SIBO: predisposition or cause? *Am. J. Gastroenterol*. 2012;107:1923.
234. Lopetuso LR, Petito V, Graziani C. et al. Gut microbiota in health, diverticular disease, irritable bowel syndrome, and inflammatory bowel diseases: time for microbial marker of gastrointestinal disorders. *Dig. Dis*. 2018;36(1):56-65. doi: 10.1159/000477205.
235. Lu H, Zhang W, Graham DY. Bismuth-containing quadruple therapy for *Helicobacter pylori*: lessons from China. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25:1134-40.
236. Lucendo A, Molina-Infante J, Arias A. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence – based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterology Journal*. 2017;5(3):335-358. doi: 10.1177/2050640616689525.

237. Lv Z, Wang B, Zhou X, et al. Efficacy and safety of probiotics as adjuvant agents for *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2015;9:707-16. doi: 10.3892/etm.2015.2174.
238. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6-30.
239. Malfertheiner P. Diagnostic methods for *H. pylori* infection: choices, opportunities and pitfalls. *United European Gastroenterol J*. 2015;3:429-31. doi: 10.1177/2050640615600968.
240. McFarland LV, Huang Y, Wang L, Malfertheiner P Systematic review and meta-analysis: multi-strain probiotics as adjunct therapy for *Helicobacter pylori* eradication and prevention of adverse events. *United European Gastroenterol J*. 2016;4(4):546-561. doi: 10.1177/2050640615617358.
241. McNicholl A, Molina-Infante J, Bermejo F et al. Non-bismuth quadruple concomitant therapies in the eradication of *Helicobacter pylori*: standard vs. optimized (14 days, high-dose PPI) regimens in clinical practice. *Helicobacter*. 2014;9:11.
242. McPherson S, Anstee QM, Henderson E. [et al.] Are simple noninvasive scoring systems for fibrosis reliable in patients with NAFLD and normal ALT levels? *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2013;25:652-658.
243. Miller LE, Tennilä J, Ouwehand AC. Efficacy and tolerance of lactitol supplementation for adult constipation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Gastroenterol*. 2014;7:241-8.
244. Minemura M, Shimizu Y. Gut microbiota and liver diseases. *World J. Gastroenterol*. 2015;21(6):1691-702.
245. Miner-Williams WM, Moughan PJ. Intestinal barrier dysfunction: implications for chronic inflammatory conditions of the bowel. *Nutr. Res. Rev*. 2016;29(1):40-59. doi: 10.1017/ S0954422416000019.

246. Mitchell DR, Derakhshan MH, Robertson EV, McColl KE. The Role of the Acid Pocket in Gastroesophageal Reflux Disease. *J. Clin. Gastroenterol.* 2016;50(2):111-119.
247. Molina-Infante J, Lucendo AJ, Angueira T, et al. Optimised empiric triple and concomitant therapy for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice: the OPTRICON study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41:581-9.
248. Morgan DR, Crowe SE. *Helicobacter pylori* infection. In.: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. Edited by M Feldman, LS Friedman, LJ Brandt. 10th ed. 2015.
249. Mueller NT, Whyatt R, Hoepner L, Oberfield S, Dominguez-Bello MG, Widen EM, Hassoun A, Perera F, Rundle A. Prenatal exposure to antibiotics, cesarean section and risk of childhood obesity. *Int. J. Obes.* 2015;39(4):665-670.
250. Mu Q, Kirby J, Reilly CM, Luo XM. Leaky Gut As a Danger Signal for Autoimmune Diseases. *Front. Immunol.* 2017;8:598. doi: 10.3389/fimmu.2017.00598.
251. Nagao-Kitamoto H, Kitamoto S, Kuffa P, Kamada N. Pathogenic role of the gut microbiota in gastrointestinal diseases. *Intest. Res.* 2016;14(2):127-138. doi: 10.5217/ir.2016.14.2.127.
252. Nieuwdorp M, Gilijamse PW, Pai n., Kaplan L. m. Role of the microbiome in energy regulation and metabolism. *Gastroenterology.* 2014;146(6):1525-1533.
253. Nowak A, Zaklos-Szyda M, Blasiak J. et al Potential of *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill. in Human Health and Nutrition: A Review of Current Knowledge and Therapeutic Perspectives. *Nutrients.* 2019;11(2):333. doi: 10.3390/nu11020333.
254. Oh B, Kim BS, Kim JW, et al. The Effect of Probiotics on Gut Microbiota during the *Helicobacter pylori* Eradication: Randomized Controlled Trial. *Helicobacter.* 2016;21(3):165-74. Doi: 10.1111/hel.12270.
255. Opazo MC, Ortega-Rocha EM, Coronado-Arrázola I. et al. Intestinal microbiota influences non-intestinal related autoimmune diseases. *Front. Microbiol.* 2018;9:432. doi: 10.3389/fmicb.2018.00432.

256. Paliy I, Zaika S. Comparing the efficacy of *Helicobacter pylori* eradication in Vinnitsya (Ukraine) on the results of the respiratory urease test. *Helicobacter*. 2014;19:68.
257. Panarelli NC, Yantiss RK. Inflammatory and infectious manifestations of immunodeficiency in the gastrointestinal tract. *Mod Pathol*. 2018;31(6):844-861.
258. Park SH, Park JC, Lukas M. et al Biosimilars: concept, current status, and future perspectives in inflammatory bowel diseases. *Intest Res*. 2020;18(1):34-44. doi: 10.5217/ir.2019.09147.
259. Pattison CPh, Combs MJ, Marshall BJ. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease: Evolution to revolution to resolution. *Amer. J. Roentgenol*. 1997;168(6):1415-1420.
260. Pecora F, Persico F, Gismondi P, Fornaroli F, Iuliano S, de'Angelis GL, Esposito S. Gut Microbiota in Celiac Disease: Is There Any Role for Probiotics? *Front Immunol*. 2020;11:957. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00957
261. Phillips CA, Augustine P. Herbal Medicines and Reactivation of Chronic Hepatitis B Virus Infection. Sept. 2018. *Hepatitis Monthly*. 2018;18(9). DOI: 10.5812/hepatmon.81000.
262. Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F. Burden of liver disease in Europe: epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J. Hepatol*. 2018;69(3):718-735. doi: 10.1016/j.jhep.2018.05.011
263. Portillo-Sanchez P, Bril FM, Maximos M, et al. High prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus and normal plasma aminotransferase levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2015;100:2231-2238.
264. Puig I, Baylina M, Sánchez-Delgado J., et al. Systematic review and meta-analysis: triple therapy combining a proton-pump inhibitor, amoxicillin and metronidazole for *Helicobacter pylori* first-line treatment. *J. Antimicrob. Chemother*. 2016;71(10):2740-53.

265. Ruiz-López MC, Coss-Adame E. Quality of life in patients with different constipation subtypes based on the Rome III criteria. *Rev Gastroenterol Mex.* 2015;80(1):13-20.
266. Putignani L, Del Chierico F, Vernocchi P. Gut microbiota dysbiosis as risk and premorbid factors of IBD and IBS along the childhood-adulthood transition. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2016;22(2):487-504. doi: 10.1097/MIB0000000000000602.
267. Sablin OA, Yurin M, Zakharova N, Simanenkov V. Efficiency of Eradication Therapy in Patients With Autoimmune Gastritis Associated With *Helicobacter pylori*: A Prospective Study Su1193. *Gastroenterology.* 2014;146;(Suppl. 1):S399.
268. Sacchetti L, Nardelli C. Gut microbiome investigation in celiac disease: from methods to its pathogenetic role. *ClinChem Lab Med.* 2020;58(3):340-349. DOI: 10.1515/cclm-2019-0657
269. Saha L. Irritable bowel syndrome: Pathogenesis, diagnosis, treatment, and evidence based medicine. *World J. Gastroenterol.* 2014 June 14; 20(22):6759-6773.
270. Sanders ME. Probiotics and microbiota composition. *BMC Med.* 2016;14(1):82.
271. Sartor RB, Wu GD. Roles for intestinal bacteria, viruses, and fungi in pathogenesis of inflammatory bowel diseases and therapeutic approaches. *Gastroenterol.* 2017;152(2):327-339. doi: 10.1053/j.gastro.2016.10.012.
272. Sasaki T, Mori S, Shingo K. et al. Effect of Proton Pump Inhibitors on Colorectal. *Cancer.* 2020;21(11):3877. doi: 10.3390/ijms21113877.
273. Schulz C, Nitschmann S. *Helicobacter-pylori-Eradikation zur Prävention von Ulkusblutungen [Helicobacter pylori eradication for prevention of ulcer bleeding]. Inn Med (Heidelb).* 2023 Mar 23. German. doi: 10.1007/s00108-023-01493-2. Epub ahead of print. PMID: 36959494.

274. Schuster BG, Kosar L, Kamrul R. Constipation in older adults. Stepwise approach to keep things moving. *Canadian Family Physician* February. 2015;61(2):152-58.
275. Segura-López FK, Güitrón-Cantú A, Torres J. Association between *Helicobacter* spp. infections and hepatobiliary malignancies: a review. *World J Gastroenterol*. 2015;21:1414-23. doi: 10.3748/wjg.v21.i5.1414.
276. Seiler CL, Kiflen M, Stefanolo JP, Bai JC, Bercik P, Kelly CP. Probiotics for Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(10):1584-1595. DOI:10.14309/ajg.0000000000000749
277. Seo JH, Hong SJ, Kim JH, Kim BW, Jee SR, Chung WC, Shim KN, Baik GH, Kim SS, Kim SG, Kim JI. Long-Term Recurrence Rates of Peptic Ulcers without *Helicobacter pylori*. *Gut Liver*. 2016;10(5):719-25.
278. Serena G, Yan S, Camhi S, Patel S, Lima RS, Sapone A. et al. Proinflammatory cytokine interferon- γ and micro biome-derived metabolites dictate epigenetic switch between forkhead box protein 3 isoforms in coeliac disease. *Clin Exp Immunol*. 2017;187(3):490-506. DOI: 10.1111/cei.12911
279. Shen S, Ren F, Qin H, Bukhari I, Yang J, Gao D, Ouweland AC, Lehtinen MJ, Zheng P, Mi Y. *Lactobacillus acidophilus* NCFM and *Lactiplantibacillus plantarum* Lp-115 inhibit *Helicobacter pylori* colonization and gastric inflammation in a murine model. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023 Aug 9;13:1196084. doi: 10.3389/fcimb.2023.1196084. eCollection 2023. PMID: 37621875
280. Shu XL, Yu TT, Kang K, Zhao J. Effects of glutamine on markers of intestinal inflammatory response and mucosal permeability in abdominal surgery patients: A meta-analysis. *Exp. Ther. Med*. 2016;12(6):3499-3506. doi: 10.3892/etm.2016.3799.
281. Siddiqui MS, Patidar KR, Boyett S. Performance of non-invasive models of fibrosis in predicting mild to moderate fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2016;36:572-579.

282. Song ZQ, Liu J, Zhou LY. Hybrid Therapy Regimen for Helicobacter Pylori Eradication. *Chin. Med. J. (Engl)*. 2016;129(8):992-99.
283. Song ZQ, Zhou LY. Hybrid, sequential and concomitant therapies for Helicobacter pylori eradication: A systematic review and meta-analysis. *World J. Gastroenterol*. 2016;22(19):4766-75.
284. Sostres C, Carrera-Lasfuentes P, Benito R, et al. Peptic ulcer bleeding risk. The role of Helicobacter pylori infection in NSAID/low-dose aspirin users. *Am J Gastroenterol*. 2015;110: 684-9. doi: 10.1038/ajg.2015.98.
285. Srinarong C, Siramolpiwat S, Wongchaum A, et al. Improved eradication rate of standard triple therapy by adding bismuth and probiotic supplement for Helicobacter pylori treatment in Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15:9909-13. doi: 10.7314/APJCP.2014.15.22.9909.
286. Stanghellini V, Chan FCL, Hasler WL, et al. Gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*. 2016;150:1380-92.
287. Stepanov YuM, Nedzvetskaya NV, Yagmur VB, Klenina IA, Oshmyanskaya Nyu Noninvasive diagnosis of liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2017;51(3):188-195. doi: 10.22141/2308-2097.51.3.2017.1 12635
288. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, Haruma K, Asaka M, Uemura N, Malfertheiner P. faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353-67. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252.
289. Sun W, Cui H, Li N. [et al.] Comparison of FIB-4 index, NAFLD fibrosis score and BARD score for prediction of advanced fibrosis in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis study. *Hepatol. Res*. 2016;46:862-870.
290. Szajewska H, Horvath A, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: Saccharomyces boulardii supplementation and eradication of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol. Ther*. 2015;41:1237-45.

291. Tabbers MM, Di Lorenzo C, Berger MY, et al. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014 Feb;58(2):258-74. doi: 10.1097/MPG.0000000000000266.
292. Talley, N.J. Functional Dyspepsia: Advances in Diagnosis and Therapy. *Gut Liver.* 2017;11(3):349-357. doi: 10.5009/gn116055.
293. Talley NJ, Locke GR, Saito AY. et al. Effect of amitriptyline and escitalopram on functional dyspepsia: a multi-center, randomized, controlled study. *Gastroenterology.* 2015;149(2):340-349e2.
294. Tap J, Derrien M, Törnblom H. et al. Identification of an intestinal microbiota signature associated with severity of irritable bowel syndrome. *Gastroenterol.* 2017;152:111-123. doi: 10.1053/j.gastro.2016.09.049.
295. Tkach SM. Roman criteria for IV functional gastrointestinal disorders: what's new in the latest version. *Suchasna gastroenterologija.* 2016;4:116-122.
296. Tkachuk VV, Velichko VI, Levitsky AP. Влияние разных пищевых жиров на уровень липидов крови крыс. *Journal of Health Sciences.* 2014;4(11):377-385.
297. Tongtawee T, Dechsukhum C, Leraanansaksiri W, et al. Improved detection of *Helicobacter pylori* infection and premalignant gastric mucosa using “site specific biopsy”: a randomized control clinical trial. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;16:8487-90. doi: 10.7314/APJCP.2015.16.18.8487.
298. Thung I, Aramin H, Vavinskaya V. et al. Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2016;43(4):514-533.
299. Valdovinos M. A., Montijo E., Abreu A. T. et al. The Mexican consensus on probiotics in gastroenterology. *Revista de Gastroenterol. de México (English Edition).* 2017;82(2):156-178. DOI: 10.1016/j.rgmxen.2017.03.003.
300. Valitutti F, Cucchiara S, Fasano A. Celiac Disease and the Microbiome. *Nutrients* 2019;11(10):2403. DOI: 10.3390/nu11102403.

301. van den Houte K, Carbone F, Pauwels A. et al. Influence of itopride and domperidone on gastric tone and on the perception of gastric distention in healthy subjects. Jan. 31 2019 (<https://doi.org/10.1111/nmo.13544>). Link: (www.umj.com.ua/en/publication-191784-hii-gastroenterologichnij-tizhden)
302. Vandenplas I, Alarcon P. Updated algorithms for managing frequent gastrointestinal symptoms in infants. *Benef Microbes*. 2015;6(2):199-208. doi: 10.3920/BM2014.0075.
303. Velichko VI, Tkachuk VV, Levitsky AP. Development of dysbiosis in tissues of rats fed with a high fat food. *Journal of Health Sciences*. 2014;4(12):84-92.
304. Verbeke KA, Boobis AR, Chiodini A. Towards microbial fermentation metabolites as markers for health benefits of prebiotics. *Nutr. Res. Rev.* 2015;28(1):42-66. doi: 10.1017/S0954422415000037.
305. Wald NJ. The treatment of *Helicobacter pylori* infection of the stomach in relation to the possible prevention of gastric cancer. In: IARC *Helicobacter pylori* Working Group. *Helicobacter pylori* Eradication as a Strategy for Preventing Gastric Cancer. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer IARC Working Group Reports. 2014;8:174-80.
306. Waldschmitt N, Metwaly A, Fischer S, Haller D. Microbial Signatures as a Predictive Tool in IBD-Pearls and Pitfalls. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2018;24(6):1123-1132. doi: 10.1093/ibd/izy059.
307. Wang F, Feng J, Chen P, Liu X, Ma M, Zhou R, Chang Y, Liu J, Li J, Zhao Q. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: systematic review and network meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2017;41:466-475. doi: 10.1016/j.clinre.2017.04.004.
308. Wang B, Wang YH, Lv ZF et al. Review: efficacy and safety of hybrid therapy for *Helicobacter pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2015;20:79-88.
309. Watanabe S, Hashimoto E, Ikejima K, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *J. Gastroenterol.* 2015;50(4):364-377.

310. Wong AYS, Root A, Douglas IJ et al. Cardiovascular outcomes associated with use of clarithromycin: population based study. *BMJ*. 2016; 352: h6926.
311. Xu G, Peng C, Li X. Endoscopic resection of gastritis cystica profunda: preliminary experience with 34 patients from a single center in China. *Gastrointest. Endosc.* 2015;81(6):1493-1498.
312. Yang JC, Lin CJ, Wang HL. et al. High-dose dual therapy is superior to standard first-line or rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2015;13(5):895-905.
313. Yang I, Woltemate S, Piazuelo MB, Bravo LE, Yopez MC, Romero-Gallo J, Delgado AG, Wilson KT, Peek RM, Correa P, Josenhans C, Fox JG, Suerbaum S. Different gastric microbiota compositions in two human populations with high and low gastric cancer risk in Colombia. *Sci Rep.* 2016;6:18594.
314. Yap TW, Gan HM, Lee YP. *Helicobacter pylori* eradication causes perturbation of the human gut microbiome in young adults. *PLoS One.* 2016;11(3):e0151893.
315. Ye H, Nelson L, Gomez del Moral M. et al. Dissecting the molecular pathophysiology of drug-induced liver injury. *World J Gastroenterol.* 2018;24(13):1373-1385. doi: 10.3748/wjg.v24.i13.1373.
316. Younossi ZM, Blissett D, Blissett R. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe *Hepatology.* 2016;64:1577-1586.
317. Yu XF, Guo LW, Chen ST, Teng LS. Gastritis cystica profunda in a previously unoperated stomach: a case report. *World J. Gastroenterol.* 2015;21(12):3759-3762.
318. Yunpeng Wu, Cui Zhu, Zhuang Chen et al. Protective effects of *Lactobacillus plantarum* on epithelial barrier disruption caused by enterotoxigenic *Escherichia coli* in intestinal porcine epithelial cells. *Veterinary Immunol. Immunopathol.* 2016;172:55-63.

319. Zagari RM, Romano M, Ojetti V et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Italy: The III Working Group Consensus Report 2015. *Dig Liver Dis* 2015;47:903-12.
320. Zeng M, Mao XH, Li JX, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of an oral recombinant *Helicobacter pylori* vaccine in children in China: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015;386:1457-64.
321. Zhang MM, Qian W, Qin YY, et al. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015;21:4345-57. doi: 10.3748%2Fwjg.v21.i14.4345.
322. Zhang Q, Wu Y, Fei X. Effect of probiotics on body weight and body mass index: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int. J. Food Sci. Nutr*. 2015;67(5):571-580.
323. Zhang SJ, Wang R, Hou B. Four cases of gastritis cystica profunda. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2017;56(9):681-682.

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧКИ

1. Авраменко АА, Шухтина ИН. Достоверность тестов по выявлению хеликобактерной инфекции у больных хроническим хеликобактериозом. Клінічна та експериментальна патологія. 2012;XI.4(42):4-7. *(Внесок дисертанта – аналіз літератури, підготовка узагальнень і висновків, написання статті).*

2. Авраменко АА, Шухтина ИН. Частота выявления внутриклеточного депо хеликобактерной инфекции у больных хроническим хеликобактериозом при плановом тестировании (результаты 529 исследований). Загальна патологія та патологічна фізіологія. 2012;7(3):124-127. *(Внесок дисертанта – аналіз літератури та узагальнення даних, написання статті).*

3. Авраменко АА, Шухтина ИН. Частота выявления предраковых изменений слизистой желудка у больных хроническим хеликобактериозом с внутриклеточным «депо» хеликобактерной инфекции. Загальна патологія та патологічна фізіологія. 2012;7(2):121-124. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, участь у систематизації матеріалу, статистична обробка результатів та їх інтерпретація).*

4. Авраменко АА, Шухтина ИН, Ковалевская ЕС. Особенности стабилизации уровня кислотности желудочного сока после лечения у больных хроническим хеликобактериозом с внутриклеточным «депо» хеликобактерной инфекции и при его отсутствии. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2013;1(31):86-90. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, систематизація матеріалу, узагальнення даних, написання статті).*

5. Шухтин ВВ, Шухтина ИН. Эндоскопическая диагностика бессимптомных заболеваний желудочно-кишечного тракта с поражением кожи и слизистых оболочек у ВИЧ/ТБ-инфицированных больных на поздних

стадиях. Одеський медичний журнал. 2013;2(136):65-68. *(Внесок дисертанта – аналіз літератури, підготовка узагальнень і висновків, написання статті).*

6. Шухтин ВВ, Гоженко АИ, Левицький АП, Шухтина ИН. Биохимические маркеры воспаления и дисбиоза в коже крыс с иммунодефицитом, кишечным дисбиозом и действии липополисахариды. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2013;2.П(32-П):90-94. *(Внесок дисертанта – участь у розробці загальної концепції роботи, аналіз літератури та узагальнення даних, написання статті).*

7. Шухтин ВВ, Гоженко АИ, Левицький АП, Шухтина ИН. Влияние квертулина на биохимические показатели сыворотки крови крыс с иммунодефицитом. Дерматологія та венерологія. 2013;3(61):38-44. *(Внесок дисертанта – аналіз літератури та узагальнення даних, написання статті).*

8. Авраменко АА, Шухтина ИН, Гоженко АИ, Zukow W. Влияние внутриклеточных «депо» хеликобактерной инфекции в слизистой желудка у больных хроническим хеликобактериозом на качество эрадикации. Journal of Health Sciences. 2013;3(4):68-86. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, систематизація матеріалу, узагальнення даних, написання статті).*

9. Шухтина ИН. Влияние препаратов растительных полифенолов на состояние печени крыс при экспериментальном преднизолоновом гастрите. Journal of Health Sciences. 2014;4(11):41-48.

10. Авраменко АА, Короленко РН, Шухтина ИН. Влияние дискинезии желчевыводящих путей на достоверность дыхательного теста при тестировании больных хроническим неатрофическим гастритом. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2015;3.1(41-1):35-39. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, участь у систематизації матеріалу, статистична обробка результатів та їх інтерпретація).*

11. Гоженко АИ, Шухтина ИН, Петренко АА. Дисбиотические осложнения в желудке крыс при анти хеликобактерной терапии и их профилактика кверцитин – содержащими препаратами. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2015;2(40):131-136. *(Внесок дисертанта – участь у*

розробці загальної концепції роботи, аналіз літератури та узагальнення даних, написання статті).

12. Шухтина ИН, Васюк ВЛ, Бобрик ЛМ. Влияние антихеликобактерной терапии на состояние печени у крыс. Клінічна та експериментальна патологія. 2015;XIV.1(51):200-204. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, участь у систематизації матеріалу, статистична обробка результатів та їх інтерпретація).*

13. Шухтина ИН. Гепатопротекторное свойства квертулина при экспериментальной антихеликобактерной терапии. Journal of Education, Health and Sport. 2015;5(3):47-54.

14. Успенский ОУ Шухтина ИН. Экспериментальная профилактика с помощью кверцетин содержащих оральных гелей дисбиотических осложнений у крыс, получавших антихеликобактерную терапию. Вісник морської медицини. 2015;1(66):76-81. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, участь у систематизації матеріалу, статистична обробка результатів та їх інтерпретація).*

15. Шухтина ИН. Профилактика печеночных осложнений при антихеликобактерной терапии с помощью орального антидисбиотического геля. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2015;4.1(42-1):157-162.

16. Авраменко АА, Короленко РН, Шухтина ИН. Влияние дискинезии желчевыводящих путей на достоверность стул-теста у больных хроническим неатрофическим гастритом. Клінічна та експериментальна патологія. 2015;XIV.2(52):3-5. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, систематизація матеріалу, узагальнення даних, написання статті).*

17. Авраменко АА, Короленко РН, Шухтина ИН. Влияние длительного психоэмоционального стресса на достоверность выявления хеликобактерной инфекции методом иммуноферментного анализа у больных хроническим неатрофическим гастритом. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2015;4.1(42-1):45-49. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, систематизація матеріалу, узагальнення даних, написання статті).*

18. Шухтина ИН, Петренко АА, Успенский ОЕ, Гоженко АИ, Шухтин ВВ, Бобрик ЛМ, Борис РН. Развитие дисбиоза и воспаления в организме крыс, получавших антихеликобактерную терапию и их профилактика антидисбиотическим препаратом «Квертулидон». Journal of Education, Health and Sport. 2015;5(11):227-237. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, участь у систематизації матеріалу, статистична обробка результатів та їх інтерпретація).*

19. Авраменко АА, Короленко РН, Шухтина ИН. Влияние дискинезии желчевыводящих путей на выявление хеликобактерной инфекции при тестировании больных хроническим неатрофическим гастритом. Клінічна та експериментальна патологія. 2015;XIV.3(53):5-8. *(Внесок дисертанта – участь в систематизації результатів та їх інтерпретація).*

20. Авраменко АА, Шухтина ИН, Шухтин ВВ. Влияние температурного режима на уреазную активность хеликобактерной инфекции. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2015;4.2(42-2):102-104. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, систематизація матеріалу, узагальнення даних, написання статті).*

21. Авраменко АА, Шухтина ИН, Шухтин ВВ, Шарипов КО, Жетписбай ДШ, Яхин РФ. Частота выявления хронического неатрофического гастрита у больных, страдающих хроническим запором. Вестник Казахского национального медицинского университета. 2015;4:42-45. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, систематизація матеріалу, узагальнення даних, написання статті).*

22. Шухтина ИН, Петренко АА, Успенский ОЕ, Гоженко АИ. Развитие дисбиоза и воспаления в организме крыс, получавших антихеликобактерную терапию и их профилактика антидисбиотическим препаратом «Квертулидон». Journal of Education, Health and Sport. 2016;6(6):619-628. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, систематизація матеріалу, узагальнення даних, написання статті).*

23. Shukhtina IN, Avramenko AA. Features of the distribution of the concentration on the mucous stomach of active and inactive forms of helicobacterial infection in patients with chronic non-atrophic gastritis, suffering and not suffering from chronic constipation. Journal of Education, Health and Sport. 2019;9(9):1254-1264. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, систематизація матеріалу, узагальнення даних, написання статті).*

24. Shukhtina IN, Avramenko AA, Badiuk NS, Vasiuk VL. Credibility of application of various testing methods for helicobacterial infection in patients with chronic non-atrophic gastritis, sufficient and not sufficient of chronic constipation. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2021;2(64):45-55. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.5110583> *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, участь у систематизації матеріалу, статистична обробка результатів та їх інтерпретація).*

25. Shukhtina IN, Avramenko AA, Gozhenko A.I, Shukhtin VV, Kotiuzhynska SG, Badiuk NS. Features of the distribution of the concentration on the mucous stomach of active and inactive form of helicobacterial infection in patients with chronic non – atrophic gastritic, suffering and not suffering from chronic constipation. Pharmacology On Line. 2021;1:136-144. **(Scopus, Q4)** *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, систематизація матеріалу, узагальнення даних, написання статті).*

26. Shukhtina IN, Gozhenko AI, Shukhtin VV, Kotiuzhynska SG, Avramenko A A, Badiuk NS. Effect antidisbotoxic drugs on the liver condition in rats after anti – helicobacter therapy. Pharmacology On Line. 2021;3:1572-1584. <https://pharmacologyonline.silae.it/files/archives/2021/vol3> **(Scopus, Q4)** *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, участь у систематизації матеріалу, статистична обробка результатів та їх інтерпретація).*

27. Гоженко АІ, Шухтіна ІМ. Дисбіотичні ускладнення в шлунку щурів, які отримували антигелікобактерну терапію та їх профілактика кверцитинвмісними препаратами. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2023;12(71-72):305–310. DOI

<http://dx.doi.org/10.5281/zenodo10436577> (Внесок дисертанта – самостійно проведено пошук та узагальнення даних джерел вітчизняної та зарубіжних джерел літератури, підготовку матеріалів до друку).

28. Шухтіна ІМ. Гепатопротекторні властивості орального антидисбіотичного гелю квертулідон при антигелікобактерній трапії. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2023;3(73):209–214. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo10436587> (Внесок дисертанта – самостійно проведено пошук та узагальнення даних джерел вітчизняної та зарубіжних джерел літератури, підготовку матеріалів до друку).

29. Шухтіна ІМ, Авраменко АА, Шухтін ВВ. Вивчення уреазної активності *H. Pylori* при різних температурах. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2023;4(74):160–162. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo10436569> (Внесок дисертанта – самостійно проведено пошук та узагальнення даних джерел вітчизняної та зарубіжних джерел літератури, підготовку матеріалів до друку).

30. Shukhtina IM, Shukhtin VV, Bachynska OV. Morpho-functional state of the hepatobiliary system in patients with stomach and duodenum peptic ulcer at chronic helicobacteriosis. Світ медицини та біології. 2023;3 (85):180–185. DOI 10.26724/2079-8334-2023-3-85-180-185. (Web of Science) (Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, участь у систематизації матеріалу, статистична обробка результатів та їх інтерпретація).

31. Шухтін ВВ, Левицький АП, Гоженко АИ, Шухтіна ИН, Томилина ТВ. Спосіб профілактики дисбіозу на тлі імунодефіциту в експерименті. Патент на корисну модель № 88116 від 25.02.2014 р. (Внесок дисертанта – участь в систематизації результатів та їх інтерпретація).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

32. Шухтіна ИН, Науменко ЕЛ. Роль хеликобактериоза в розвитку дисбіоза. Актуальні проблеми внутрішньої медицини – класичні уявлення і сучасні тенденції: IX Південноукраїнська науково-практична конференція;

2014 квіт. 2; Одеса. Одеса; 2014, с. 153. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, систематизація матеріалу, узагальнення даних, написання статті).*

33. Шухтина ИН, Науменко ЕЛ. Роль дисбиоза при хроническом хеликобактериозе. XIII-е чтения им. В.В. Подвысоцкого: научно-практическая конференция; 2014 июнь 19-20; Одесса. Одеса; 2014, с. 283-285. *Внесок дисертанта – участь в систематизації результатів та їх інтерпретація.*

34. Шухтина ИН, Шухтин ВВ. Реакция печени крыс при экспериментальном преднизолоновом гастрите, коррекция препаратом, содержащим растительные полифенолы. Вища школа в рішенні проблем внутрішньої медицині: X Ювілейна Південноукраїнська науково-практична конференція; 2015 квіт. 9; Одесса. Одеса; 2015, с. 140-141. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, участь у систематизації матеріалу, статистична обробка результатів та їх інтерпретація).*

35. Шухтина ИН, Успенский ОЭ, Кнава ОЭ, Томилина ТВ. Дисбиотические осложнения антихеликобактерной терапии и их профилактика кверцитинсодержащими препаратами. XIV-е чтения им. В.В. Подвысоцкого: научно-практическая конференция; 2015 май 27-28; Одесса. Одеса; 2015, с. 215-216. *Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, участь у систематизації матеріалу, статистична обробка результатів та їх інтерпретація.*

36. Успенский ОЭ, Шухтина ИН, Томилина ТВ, Кнава ОЭ. Развитие дисбиоза в полости рта после экспериментальной антихеликобактерной терапии. Досягнення клінічної фармакології та фармакотерапії на шляхах доказової медицини: науково-практична конференція. з міжнародною участю; 2015 листоп. 9-10; Вінниця. Вінниця; 2015, с. 45-47. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, участь у систематизації матеріалу, статистична обробка результатів та їх інтерпретація).*

37. Шухтина ИН, Котюжинская СГ, Авраменко АА. Частота выявления хеликобактер пилори у больных с хроническим запором. Профілактична

медицина: здобутки сьогодення та погляд у майбутнє: науково-практична конференція з міжнародною участю; 2016 травн. 19-20; Дніпропетровськ. Дніпропетровськ; 2016, с. 202-203. *Внесок дисертанта – участь в систематизації результатів та їх інтерпритація.*

38. Шухтина ИН, Петренко АА, Успенский ОЭ, Шухтин ВВ. Профилактика дисбиоза при антихеликобактерной терапии. XV-е чтения им. В.В. Подвысоцкого: научно-практическая конференция; 2016 май 26-27; Одесса. Одесса; 2016, с. 225-226. *Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, участь у систематизації матеріалу, статистична обробка результатів та їх інтерпретація.*

39. Макаренко ОА, Гинжол ИВ, Петренко АА, Шухтина ИН. Профилактика дисбиоза при антихеликобактерной терапии. Патофизиология і фармація: шляхи інтеграції: Національний конгрес патофізіологів України; 2016 жовт. 5-7; Харків. Харків; 2016, с. 148. *(Внесок дисертанта – участь в систематизації результатів та їх інтерпритація).*

40. Шухтина ИН, Шухтин ВВ, Авраменко АА. Связь температурного режима и уреазной активности хеликобактер пилори при хроническом хеликобактериозе. XVI-е чтения им. В.В. Подвысоцкого: научно-практическая конференция; 2017 май 18-19; Одеса. Одеса; 2017, с. 391-393. *Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, систематизація матеріалу, узагальнення даних.*

41. Шухтина ИН. Частота выявления хронического запора у больных с хроническим неатрофическим гастритом. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини: науково-практична конференція з міжнародною участю; 2018 квіт. 19-20; Одеса. Одеса; 2018, с. 85.

42. Шухтина ИН, Шухтин ВВ, Лиходед АН. Роль дисбиоза кишечника у больных хроническим хеликобактериозом. Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку: науково-практична конференція; 2018 бер.-трав.; Одеса. Одеса; 2018, с. 80-81. *(Внесок дисертанта – участь в систематизації результатів та їх інтерпритація).*

43. Шухтіна ІМ, Шухтін ВВ. Helicobacter pylori та порушення мікробіоценозу кишечника. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини: науково-практична конференція з міжнародною участю; 2019 квітн. 18-19; Одеса. Одеса; 2019, с. 54. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, систематизація матеріалу, узагальнення даних).*

44. Шухтіна ІМ, Шухтін ВВ, Котюжинська СГ, Ухань ВВ, Гончарова ЛВ. Стан печінки у хворих на виразкову хворобу шлунка та виразову хворобу дванадцятипалої кишки при хронічному гелікобактеріозі. XXI читання ім. В.В. Підвисоцького: науково-практична конференція; 2022 черв. 23-24; Одеса. Одеса; 2022, с. 119. *(Внесок дисертанта – участь в систематизації результатів та їх інтерпритація).*

ДОДАТОК Б
ПАТЕНТ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ





УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **88116** (13) **U**(51) МПК (2014.01)
A61K 33/06 (2006.01)
A61K 35/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2013 13693**
 (22) Дата подання заявки: **25.11.2013**
 (24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **25.02.2014**
 (46) Публікація відомостей про видачу патенту: **25.02.2014, Бюл.№ 4**

(72) Винахідник(и):
Шухтін Вадим Вікторович (UA),
Левицький Анатолій Павлович (UA),
Гоженко Анатолій Іванович (UA),
Шухтіна Ірина Миколаївна (UA),
Томіліна Тетяна Вікторівна (UA)

(73) Власник(и):
Шухтін Вадим Вікторович,
 вул. Суднобудівна, 1, м. Одеса, 65049 (UA),
Левицький Анатолій Павлович,
 вул. Ширшова, 15, м. Одеса, 63006 (UA),
Гоженко Анатолій Іванович,
 вул. Канатна, 92, м. Одеса, 65039 (UA),
Шухтіна Ірина Миколаївна,
 вул. Суднобудівна, 1, м. Одеса, 65049 (UA),
Томіліна Тетяна Вікторівна,
 вул. Кацарська, 54, кв. 18, м. Харків, 61052 (UA)

(74) Представник:
Єфременко Наталія Іванівна

(54) СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ ДИСБІОЗУ НА ТЛІ ІМУНОДЕФІЦИТУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

(57) Реферат:

Спосіб профілактики дисбіозу на тлі імунодефіциту в експерименті включає застосування фітопрепаратів, причому як фітопрепарат використовують квертулін в дозі 250-375 мг/кг щоденно перорально упродовж 7 днів до розвитку імунодефіциту і 7 днів після розвитку імунодефіциту.

UA 88116 U

ДОДАТОК В

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор з науково-педагогічної роботи
Вищого державного навчального закладу України
«Буковинський державний медичний університет»
доцент І.В. Геруш
20 р



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Пропозиція для впровадження:** принципи профілактики та лікування гелікобактеріозу
- 2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ШБ авторів:** Одеський національний медичний університет, здобувач Шухтіна Ірина Миколаївна.
- 3. Джерело інформації:**
Шухтін В. В., Левицький А. П., Гоженко А. І., Шухтіна І. М., Томіліна Т. В. Спосіб профілактики дисбіозу на тлі імунodefіциту в експерименті. Патент на корисну модель № 88116 Україна. Опубл. 25.02.2014, Бюл. № 4.; Авраменко А. А., Шухтіна І. Н., Ковалевская Е. С. Особенности стабилизации уровня кислотности желудочного сока после лечения у больных хроническим хеликобактериозом с внутриклеточным «депо» хеликобактерной инфекции и при его отсутствии. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2013. № 1 (31). С. 86 – 90.; Авраменко А. А., Шухтіна І. Н., Ковалевская Е. С. Особенности стабилизации уровня кислотности желудочного сока после лечения у больных хроническим хеликобактериозом с внутриклеточным «депо» хеликобактерной инфекции и при его отсутствии. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2013. № 1 (31). С. 86 – 90.; Шухтіна І. Н. Влияние препаратов растительных полифенолов на состояние печени крыс при экспериментальном преднизолоновом гастрите. Journal of Health Sciences. 2014. Vol 4, No 11. S. 41 – 48; Гоженко А. І., Шухтіна І. Н., Петренко А. А. Дисбиотические осложнения в желудке крыс при анти хеликобактерной терапии и их профилактика кверцетин – содержащими препаратами. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2015. № 2 (40). С. 131 – 136; Шухтіна І. Н., Васюк В. Л., Бобрик Л. М. Влияние антихеликобактерной терапии на состояние печени у крыс. Клінічна та експериментальна патологія. 2015. Т. XIV, № 1(51). С. 200 – 204; Шухтіна І. Н. Гепатопротекторное свойства квертулина при экспериментальной антихеликобактерной терапии. Journal of Education, Health and Sport. 2015. Vol 5, No3. S. 47 – 54.; Shukhtina I. N., Avramenko A. A., Gozhenko A. I., Shukhtin V. V., Kotiuzhynska S. G., Badiuk N. S. Features of the distribution of the concentration on the mucous stomach of active and inactive form of helicobacterial infection in patients with chronic non – atrophic gastritic, suffering and not suffering from chonic constipation. Pharmacology On Line. 2021. Vol. 1. P. 136 – 144.
- 4. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патологічної фізіології Буковинського державного медичного університету.
- 5. Термін впровадження:** 2021– 2022 роки.
- 6. Форма впровадження:** матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та практичних заняттях.
- 7. Зауваження та пропозиції** не вносилися

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри
д.мед.н., професор

Ю.С.Роговий

«Затверджую»

Проректор з наукової роботи

Львівського національного

Медичного університету

імені Данила Галицького

професор – А.Й. Наконечний

02 листопада 2020 р.

Г



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** принципи профілактики та лікування гелікобактеріозу
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПШБ авторів:** Одеський національний медичний університет, здобувач Шухтіна Ірина Миколаївна.
3. **Джерело інформації:**
Шухтін В. В., Левицький А. П., Гоженко А. І., Шухтіна І. М., Томіліна Т. В. Спосіб профілактики дисбіозу на тлі імунодефіциту в експерименті. Патент на корисну модель № 88116 Україна. Опубл. 25.02.2014, Бюл. № 4.; Авраменко А. А., Шухтіна І. Н., Ковалевская Е. С. Особенности стабилизации уровня кислотности желудочного сока после лечения у больных хроническим хеликобактериозом с внутриклеточным «депо» хеликобактерной инфекции и при его отсутствии. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2013. № 1 (31). С. 86 – 90.; Гоженко А. И., Шухтина И. Н., Петренко А. А. Дисбиотические осложнения в желудке крыс при анти хеликобактерной терапии и их профилактика кверцетин – содержащими препаратами. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2015. № 2 (40). С. 131 – 136; Шухтіна І. Н., Васюк В. Л., Бобрик Л. М. Влияние антихеликобактерной терапии на состояние печени у крыс. Клінічна та експериментальна патологія. 2015. Т. XIV, № 1(51). С. 200 – 204; Шухтіна І. Н. Гепатопротекторное свойства квертулина при экспериментальной антихеликобактерной терапии. Journal of Education, Health and Sport. 2015. Vol 5, No3. S. 47 – 54.; Shukhtina I. N., Avramenko A. A., Gozhenko A. I., Shukhtin V. V., Kotiuzhynska S. G., Badiuk N. S. Features of the distribution of the concentration on the mucous stomach of active and inactive form of helicobacterial infection in patients with chronic non – atrophic gastritic, suffering and not suffering from chonic constipation. Pharmacology On Line. 2021. Vol. 1. P. 136 – 144.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патологічної фізіології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.
5. **Термін впровадження:** 2020 рік.
6. **Форма впровадження:** матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та практичних заняттях.
7. **Зауваження та пропозиції** _____ не вносилися _____

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри
д.мед.н., професор

М. С. Регеда

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор з науково-педагогічної роботи
ДВНЗ «Тернопільський державний
медичний університет
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»

професор Шульгай А.Г.

10 жовтня 2022р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ


1. **Пропозиція для впровадження:** принципи профілактики та лікування гелікобактеріозу
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Одеський національний медичний університет, здобувач Шухтіна Ірина Миколаївна.
3. **Джерело інформації:**
Шухтін В. В., Левицький А. П., Гоженко А. І., Шухтіна І. М., Томіліна Т. В. Спосіб профілактики дисбіозу на тлі імунodefіциту в експерименті. Патент на корисну модель № 88116 Україна. Опубл. 25.02.2014, Бюл. № 4.; Авраменко А. А., Шухтіна І. Н., Ковалевская Е. С. Особенности стабилизации уровня кислотности желудочного сока после лечения у больных хроническим хеликобактериозом с внутриклеточным «депо» хеликобактерной инфекции и при его отсутствии. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2013. № 1 (31). С. 86 – 90.; Гоженко А. И., Шухтіна І. Н., Петренко А. А. Дисбиотические осложнения в желудке крыс при антихеликобактерной терапии и их профилактика кверцитин – содержащими препаратами. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2015. № 2 (40). С. 131 – 136; Шухтіна І. Н., Васюк В. Л., Бобрик Л. М. Влияние антихеликобактерной терапии на состояние печени у крыс. Клінічна та експериментальна патологія. 2015. Т. XIV, № 1(51). С. 200 – 204; Шухтіна І. Н. Гепатопротекторное свойства квертулина при экспериментальной антихеликобактерной терапии. Journal of Education, Health and Sport. 2015. Vol 5, No3. S. 47 – 54.; Shukhtina I. N., Avramenko A. A., Gozhenko A. I., Shukhtin V. V., Kotiuzhynska S. G., Badiuk N. S. Features of the distribution of the concentration on the mucous stomach of active and inactive form of helicobacterial infection in patients with chronic non – atrophic gastritic, suffering and not suffering from chonic constipation. Pharmacology On Line. 2021. Vol. 1. P. 136 – 144.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патологічної фізіології Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського.
5. **Термін впровадження:** 2021– 2022 роки.
6. **Форма впровадження:** матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та практичних заняттях.
7. **Зауваження та пропозиції** _____ не вносилися _____

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри
д.мед.н., професор

О. В. Денефіль

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Харківського національного
медичного університету
д.мед.н., професор В.Д. Марковський



« 11 » _____ 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** принципи профілактики та лікування гелікобактеріозу
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Одеський національний медичний університет, здобувач Шухтіна Ірина Миколаївна.
3. **Джерело інформації:**
Шухтін В. В., Левицький А. П., Гоженко А. І., Шухтіна І. М., Томіліна Т. В. Спосіб профілактики дисбіозу на тлі імунодефіциту в експерименті. Патент на корисну модель № 88116 Україна. Опубл. 25.02.2014, Бюл. № 4.; Авраменко А. А., Шухтіна І. Н., Ковалевская Е. С. Особенности стабилизации уровня кислотности желудочного сока после лечения у больных хроническим хеликобактериозом с внутриклеточным «депо» хеликобактерной инфекции и при его отсутствии. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2013. № 1 (31). С. 86 – 90.; Авраменко А. А., Шухтіна І. Н., Гоженко А. І., Жуков В. Влияние внутриклеточных „депо” хеликобактерной инфекции в слизистой желудка у больных хроническим хеликобактериозом на качество эрадикации. Journal of Health Science. 2013. Vol 3, No 4. S. 68 – 86.; Авраменко А. А., Шухтіна І. Н., Ковалевская Е. С. Особенности стабилизации уровня кислотности желудочного сока после лечения у больных хроническим хеликобактериозом с внутриклеточным «депо» хеликобактерной инфекции и при его отсутствии. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2013. № 1 (31). С. 86 – 90.; Гоженко А. І., Шухтіна І. Н., Петренко А. А. Дисбиотические осложнения в желудке крыс при анти хеликобактерной терапии и их профилактика кверцитин – содержащими препаратами. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2015. № 2 (40). С. 131 – 136; Шухтіна І. Н., Васюк В. Л., Бобрик Л. М. Влияние антихеликобактерной терапии на состояние печени у крыс. Клінічна та експериментальна патологія. 2015. Т. XIV, № 1(51). С. 200 – 204; Шухтіна І. Н. Гепатопротекторное свойства квертулина при экспериментальной антихеликобактерной терапии. Journal of Education, Health and Sport. 2015. Vol 5, No3. S. 47 – 54.; Shukhtina I. N., Avramenko A. A., Gozhenko A. I., Shukhtin V. V., Kotiuzhynska S. G., Badiuk N. S. Features of the distribution of the concentration on the mucous stomach of active and inactive form of helicobacterial infection in patients with chronic non – atrophic gastritic, suffering and not suffering from chonic constipation. Pharmacology On Line. 2021. Vol. 1. P. 136 – 144.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патологічної фізіології Харківського національного медичного університету.
5. **Термін впровадження:** 2018– 2019 роки.
6. **Форма впровадження:** матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та практичних заняттях.
7. **Зауваження та пропозиції** _____ **не вносилися**

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри патологічної фізіології
Харківського національного
медичного університету, д.мед.н., проф.



О. В. Ніколаєва



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: принципи профілактики та лікування гелікобактеріозу

2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів: Одеський національний медичний університет, здобувач Шухтіна Ірина Миколаївна.

3. Джерело інформації:

Шухтін В. В., Левицький А. П., Гоженко А. І., Шухтіна І. М., Томіліна Т. В. Спосіб профілактики дисбіозу на тлі імунodefіциту в експерименті. Патент на корисну модель № 88116 Україна. Опубл. 25.02.2014, Бюл. № 4.; Авраменко А. А., Шухтіна І. Н., Ковалевская Е. С. Особенности стабилизации уровня кислотности желудочного сока после лечения у больных хроническим хеликобактериозом с внутриклеточным «депо» хеликобактерной инфекции и при его отсутствии. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2013. № 1 (31). С. 86 – 90.; Авраменко А. А., Шухтіна І. Н. Гоженко А. І., Жуков В. Влияние внутриклеточных «депо» хеликобактерной инфекции в слизистой желудка у больных хроническим хеликобактериозом на качество эрадикации. Journal of Health Science. 2013. Vol 3, No 4. S. 68 – 86.; Авраменко А. А., Шухтіна І. Н., Ковалевская Е. С. Особенности стабилизации уровня кислотности желудочного сока после лечения у больных хроническим хеликобактериозом с внутриклеточным «депо» хеликобактерной инфекции и при его отсутствии. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2013. № 1 (31). С. 86 – 90.; Шухтіна І. Н. Влияние препаратов растительных полифенолов на состояние печени крыс при экспериментальном преднизолоновом гастрите. Journal of Health Sciences. 2014. Vol 4, No 11. S. 41 – 48; Гоженко А. І., Шухтіна І. Н., Петренко А. А. Дисбиотические осложнения в желудке крыс при анти хеликобактерной терапии и их профилактика кверцитин – содержащими препаратами. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2015. № 2 (40). С. 131 – 136; Шухтіна І. Н., Васюк В. Л., Бобрик Л. М. Влияние антихеликобактерной терапии на состояние печени у крыс. Клінічна та експериментальна патологія. 2015. Т. XIV, № 1(51). С. 200 – 204; Шухтіна І. Н. Гепатопротекторное свойства квертулина при экспериментальной антихеликобактерной терапии. Journal of Education, Health and Sport. 2015. Vol 5, No3. S. 47 – 54.; Shukhtina I. N., Avramenko A. A., Gozhenko A. I., Shukhtin V. V., Kotiuzhynska S. G., Badiuk N. S. Features of the distribution of the concentration on the mucous stomach of active and inactive form of helicobacterial infection in patients with chronic non – atrophic gastritic, suffering and not suffering from chonic constipation. Pharmacology On Line. 2021. Vol. 1. P. 136 – 144.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра патологічної фізіології І-франківського національного медичного університету

5. Термін впровадження: 2021 – 2022 роки.

6. Форма впровадження: матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та практичних заняттях.

7. Зауваження та пропозиції не вносилися

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри патофізіології,
д.мед.н., професор

Л. М. Заяць

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної
роботи Одеського національного медичного університету
МОЗ України

Світлана КОТЮЖИНСЬКА

« 05 »

2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** принципи профілактики та лікування гелікобактеріозу
 2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Одеський національний медичний університет, здобувач Шухтіна Ірина Миколаївна.
 3. **Джерело інформації:**
Шухтін В. В., Левицький А. П., Гоженко А. І., Шухтіна І. М., Томіліна Т. В. Спосіб профілактики дисбіозу на тлі імунodefіциту в експерименті. Патент на корисну модель № 88116 Україна. Опубл. 25.02.2014, Бюл. № 4.;
Авраменко А. А., Шухтіна І. Н., Ковалевская Е. С. Особенности стабилизации уровня кислотности желудочного сока после лечения у больных хроническим хеликобактериозом с внутриклеточным «депо» хеликобактерной инфекции и при его отсутствии. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2013. № 1 (31). С. 86 – 90.;
Авраменко А. А., Шухтіна І. Н., Ковалевская Е. С. Особенности стабилизации уровня кислотности желудочного сока после лечения у больных хроническим хеликобактериозом с внутриклеточным «депо» хеликобактерной инфекции и при его отсутствии. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2013. № 1 (31). С. 86 – 90.;
Гоженко А. И., Шухтіна І. Н., Петренко А. А. Дисбиотические осложнения в желудке крыс при анти хеликобактерной терапии и их профилактика кверцитин – содержащими препаратами. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2015. № 2 (40). С. 131 – 136;
Шухтіна І.Н., Васюк В.Л., Бобрик Л.М. Влияние антихеликобактерной терапии на состояние печени у крыс. Клінічна та експериментальна патологія. 2015. Т. XIV, № 1(51). С. 200 – 204;
Шухтіна І.Н. Гепатопротекторное свойства квертулина при экспериментальной антихеликобактерной терапии. Journal of Education, Health and Sport. 2015. Vol 5, No3. S. 47 – 54.;
Shukhtina I. N., Avramenko A. A., Gozhenko A. I., Shukhtin V. V., Kotiuzhynska S. G., Badiuk N. S. Features of the distribution of the concentration on the mucous stomach of active and inactive form of helicobacterial infection in patients with chronic non – atrophic gastritic, suffering and not suffering from chonic constipation. Pharmacology On Line. 2021. Vol. 1. P. 136 – 144.
 4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Одеський національний медичний університет, кафедра загальної та клінічної патологічної фізіології ім. В.В. Підвисоцького
 5. **Результати застосування.** Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології ім. В.В.Підвисоцького на лекціях і практичних заняттях за темою «Патофізіологія ЦНС».
 6. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п. 3):** Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо особливостей патогенезу хронічного епілептичного синдрому і патогенетичного обґрунтування методів лікування.
 7. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.
- Затверджено** на засіданні кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології імені В.В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету, протокол №7 від 02.02.2024 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри загальної та клінічної патофізіології ім.
В.В. Підвисоцького Одеського національного медичного
університету МОЗ України, Заслужений діяч науки і
техніки України, д.мед.н., професор

Руслан ВАСТЬЯНОВ