

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

ОСТАПЧУК ВАЛЕНТИНА ГРИГОРІВНА

УДК: 616.33-002.44-0532-092:575

**УДОСКОНАЛЕННЯ АНТИГЕЛІКОБАКТЕРНОЇ ТЕРАПІЇ В ДІТЕЙ,
ХВОРИХ НА ВИРАЗКОВУ ХВОРОБУ, З УРАХУВАННЯМ ПОЛІМОРФІЗМУ
ГЕНА ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1 β**

14.01.10-педіатрія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Вінниця – 2014

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Буковинському державному медичному університеті
МОЗ України

**Науковий
керівник:**

доктор медичних наук, професор
СОРОКМАН Таміла Василівна,
Буковинський державний медичний університет МОЗ України,
завідувач кафедри педіатрії та медичної генетики, м. Чернівці

**Офіційні
опоненти:**

доктор медичних наук, професор
ВОЛОСЯНКО Андрій Богданович,
Івано-Франківський національний медичний університет
МОЗ України, завідувач кафедри педіатрії, м. Івано-Франківськ

доктор медичних наук, професор
ФЕДОРЦІВ Ольга Євгенівна,
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет
ім. І.Я. Горбачевського» МОЗ України, завідувач кафедри
педіатрії з дитячою хірургією №1, м. Тернопіль

Захист дисертації відбудеться «29» квітня 2014 р. о 11 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.03 при Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова МОЗ України (21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України (21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

Автореферат розісланий « ____ » _____ 2014 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради Д 05.600.03

Н.І. Токарчук

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Захворювання органів травлення завжди були в центрі уваги лікарів через свою значну поширеність, особливості перебігу та високий ризик розвитку ранньої інвалідності. Найбільше соціальне і медичне значення серед них має виразкова хвороба (ВХ), оскільки за частотою в останні роки вона займає провідне місце у структурі захворювань гастроудоденальної ділянки (О.Г. Шадрін, 2009; В.В. Чернин, 2010).

За останнє десятиріччя частота ВХ зросла у 2,5 рази (М.Ф. Денисова, 2008; О.Г. Шадрін, 2009). Доведено, що ВХ у дітей міста трапляється у 2-3 рази частіше, ніж у сільських жителів; у школярів у 7 разів частіше, ніж у дошкільнят (А.Б. Волосянко, 2008; D.R. Murray, 2011).

Встановлено (Ю.В. Белоусов, 2008), що ВХ дванадцятипалої кишки (ДПК) становить 81-87 %, значно рідше реєструється ВХ шлунка (11-13 %), а також поєднана локалізація виразки у шлунку та ДПК (4-6 %).

Багаторічні спостереження за дітьми, хворими на ВХ, свідчать про особливості виразкоутворення в дитячому віці (С.Л. Няньковський, 2007; Т.В. Сорокман, 2012). Незважаючи на безліч теорій та концепцій, що пояснюють механізм виникнення і розвитку ВХ та безпосереднього вогнища деструкції слизової оболонки (СО), жодна з них у повній мірі не пояснює цей складний процес (Я.С. Циммерман, 2008; G. Oderda, 2009).

Сучасні уявлення про формування і розвиток ВХ базуються на узагальнюючій концепції дисбалансу між факторами агресії і захисту та розглядаються в контексті персистування *H. pylori* (Р.А. Файзуллина, 2012; A.D. Pueri, 2011).

Визнано, що *H. pylori* потенціює синтез прозапальних цитокінів, які є важливими факторами пошкодження СО шлунка та ДПК (А.Е. Абатуров, 2011; М.М. Золотов, 2013). Вважають, що адгезія *H. pylori* до клітин шлунка викликає реорганізацію цих клітин, що проявляється експресією генів, які відповідають за синтез інтерлейкінів (М.А. Ливзан, 2010; Е.С. Агеева, 2011; А.І. Lopes, 2009). Активація цитокінів зумовлена поліморфізмом їх генів та антигенними властивостями мікроорганізму. Зокрема відомо, що підвищена продукція інтерлейкіну-1бета (ІЛ-1 β) та інтерлейкіну-8 (ІЛ-8) у СО шлунка та ДПК при інфікуванні гелікобактером корелює з високою частотою ерозивно-виразкових пошкоджень ДПК (И.В. Маев, 2010; Е.С. Агеева, 2010; Y. Yamaoka, 2009). Вивчення поліморфізму гена (-511)СТ ІЛ-1 β показали, що у хворих на ВХ найчастіше визначається гомозиготний генотип С/С, а найрідше – Т/Т-генотип (Т.С. Оганесян, 2007). Однак значення поліморфізму гена (-511)СТ ІЛ-1 β в прогнозуванні ефективності лікування ВХ у дітей залишається не з'ясованим.

У сучасній дитячій гастроентерології інтерес до проблеми лікування ВХ не зменшується, не втрачають актуальності питання підвищення ефективності та безпеки лікування патології, зменшення резистентності до антибактеріальних засобів із метою досягнення стійкої ремісії захворювання та попередження розвитку ускладнень (С.Л. Няньковський, 2007; Г.Д. Фадєєнко, 2009; Т.В. Сорокман, 2013).

Незважаючи на впровадження в практику потужного арсеналу антисекреторних та антигелікобактерних засобів, а також на фармакогенетичні дослідження, які дозволяють спрогнозувати ефект лікарського засобу в кожного конкретного хворого з урахуванням можливостей реагування макроорганізму на фактори агресії, стратегічні і тактичні питання терапії ВХ цілком ще не з'ясовані (Я.С. Циммерман, 2009; С.М. Ткач, 2012; Y. Vanderplas, 2008). На сьогодні є зрозумілим, що потенційні причини низької ефективності ерадикаційної терапії необхідно розглядати не лише з позицій особливостей мікроорганізму, але й генетичних особливостей макроорганізму (И.В. Маев, 2010; В.И. Угрюмов, 2010).

Отже, враховуючи недостатність даних щодо впливу поліморфізму гена (-511)СТ ІЛ-1 β на розвиток виразки, її перебіг у дітей та з метою підвищення ефективності лікування ВХ, необхідні подальші дослідження і узагальнення їх результатів.

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

Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідної роботи кафедри педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету «Оптимізація діагностики та лікування гелікобактер-асоційованих захворювань гастродуоденальної ділянки в дітей» (№ державної реєстрації 0111U006500), термін виконання: 2011-2015 рр. Автором виконаний фрагмент роботи «Удосконалення антигелікобактерної терапії в дітей, хворих на виразкову хворобу, з урахуванням поліморфізму гена інтерлейкіну-1 β ».

Мета роботи: підвищити ефективність ерадикаційної антигелікобактерної терапії в дітей, хворих на виразкову хворобу, на підставі визначення ролі про- та протизапальних інтерлейкінів із урахуванням алельного поліморфізму гена інтерлейкіну-1 β .

Завдання дослідження:

1. Виявити вікові особливості клінічного перебігу та ендоскопічної картини в дітей, хворих на виразкову хворобу.
2. Дослідити вміст інтерлейкінів (ІЛ-1 β , ІЛ-8, ІЛ-4, ІЛ-1РА) у крові дітей, хворих на виразкову хворобу.
3. Встановити поширеність алельного поліморфізму гена інтерлейкіну-1 β у популяції дітей Чернівецької області.
4. Вивчити вплив алельного поліморфізму гена інтерлейкіну-1 β на перебіг виразкової хвороби в дітей та ефективність антигелікобактерної терапії.
5. З'ясувати можливість прогнозування успіху ерадикації на підставі вихідних клінічних, ендоскопічних та імуногенетичних даних.
6. Оцінити ефективність комплексної терапії виразкової хвороби в дітей із застосуванням імунокорегуючого засобу.

Об'єкт дослідження: виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки в дітей.

Предмет дослідження: результати вивчення клінічного перебігу, ендоскопічної картини СО шлунка та ДПК, дослідження *H. pylori*, вмісту про- і протизапальних цитокінів, алельний поліморфізм гена ІЛ-1 β , засоби лікування.

Методи дослідження: клінічний, інструментальний, імуноферментний, молекулярно-генетичний, статистичний.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше комплексно вивчено перебіг ВХ у дітей на етапах до, через 4 тижні та через 1 рік після лікування залежно від віку, статі, колонізації *H. pylori* та поліморфізму гена IL-1 β .

Вперше виділені значущі фактори ризику рецидивування виразки у віддаленому періоді. Досліджено вміст про- та протизапальних інтерлейкінів та вивчено алельний поліморфізм гена IL-1 β у промоторній ділянці (-511)СТ. Встановлено асоціативні зв'язки алелей та генотипів гена IL-1 β з клінічно-ендоскопічними особливостями перебігу ВХ. Вперше вивчено вплив алельного поліморфізму гена IL-1 β на ефективність ерадикаційної терапії у хворих на ВХ, асоційовану з *H. pylori*. Вперше розроблено діагностично-лікувальний алгоритм ВХ у дітей залежно від поліморфізму гена IL-1 β .

Обґрунтовано необхідність диференційного підходу до комплексного лікування захворювання з включенням імунорегулюючого засобу (поліоксидонію) та доведено його ефективність. Результати роботи дадуть змогу прогнозувати ефективність лікування хворих на ВХ шляхом формування групи ризику на підставі комплексної оцінки клінічних, ендоскопічних і генетичних даних до лікування.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані результати дослідження дозволили виділити основні критерії прогнозування успіху ерадикаційної терапії в дітей залежно від поліморфізму гена IL-1 β .

Запропонований діагностично-лікувальний алгоритм ВХ у дітей, обґрунтовано підходи до визначення об'єму та тривалості терапії.

Доведено необхідність та проведено оцінку ефективності комплексної терапії ВХ у дітей із включенням до схеми лікування поліоксидонію.

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати роботи впроваджені в клінічну практику КМУ «Обласна дитяча клінічна лікарня» та КМУ «Міська дитяча клінічна лікарня» м. Чернівці, КУ «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня», КУ «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня», Харківської обласної дитячої лікарні.

Матеріали дисертаційної роботи використовуються в навчальному процесі кафедри педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету, кафедри дитячої гастроентерології та нутриціології Харківської медичної академії післядипломної освіти, кафедри педіатрії з дитячою хірургією №1 ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського».

За матеріалами роботи виданий та впроваджений в практику інформаційний лист МОЗ України («Спосіб лікування виразкової хвороби у дітей», №249, 2013).

Особистий внесок дисертанта. Дисертантом самостійно проведено пошук та опрацювання літературних джерел за обраною темою, обґрунтовано актуальність, обсяг досліджень та забезпечено їх проведення, здійснено підбір та формування груп дослідження, розроблено програму клінічно-параклінічного обстеження дітей. Автор самостійно здійснила забір матеріалу для проведення імуноферментного аналізу та молекулярно-генетичного дослідження. За безпосередньої участі дисертанта проведені лабораторні, ендоскопічні, ультрасонографічні, імунологічні та молекулярно-генетичні дослідження.

Дисертант запропонувала і апробувала новий спосіб удосконалення лікування ВХ, діагностично-лікувальний алгоритм з урахуванням поліморфізму гена IL-1 β .

Самостійно оцінені отримані результати, проведений їх статистичний аналіз, сформульовані висновки, практичні рекомендації, підготовлені до друку публікації (особисто та у співавторстві), написаний та оформлений рукопис дисертаційної роботи.

У спільних статтях не були використані ідеї та результати роботи співавторів.

Апробація результатів роботи. Матеріали роботи доповідались на: наукових засіданнях кафедри педіатрії та медичної генетики (м. Чернівці, 2011-2013 р.); засіданнях Обласної Асоціації гастроентерологів та нутриціологів (м. Чернівці, 2011-2013 р.); 94-й підсумковій науковій конференції професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, 2013 р.); XVI Міжнародному конгресі студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 2013 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Проблеми мультифакторіальної патології та порушень метаболізму» (м. Київ, 2013); міжрегіональній науково-практичній конференції лікарів-педіатрів із міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей із соматичною патологією» (м. Харків, 2013).

Публікації. За результатами роботи опубліковано 14 наукових праць, із них 6 статей у журналах (3 – рекомендованих ДАК України, 3 – за кордоном), 7 тез – у матеріалах конгресів та науково-практичних конференцій, 1 деклараційний патент на корисну модель. Видано 1 інформаційний лист МОЗ України.

Структура та обсяг дисертації. Робота побудована традиційно, викладена на 163 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (100 – кирилицею та 136 – латиницею, що займає 26 сторінок), 1 додатку. Отримані результати досліджень ілюстровано 14 таблицями та 53 рисунками, що становить 23 сторінки.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал та методи дослідження. Проведено комплексне клінічне та лабораторно-інструментальне обстеження 219 дітей віком 7-18 років (середній вік $(12,3 \pm 2,6)$ років): 115 хворих на ВХ дітей (основна група) та 104 здорових особи (група порівняння), які проживали в м. Чернівці та Чернівецькій області. Контингент дітей представлений популяцією українців, чистоту якої перевіряли за допомогою проведення ретельного генеалогічного дослідження. Для формування вибірки обрано метод рандомізації та описовий тип дослідження. Дизайн дослідження передбачав дотримання основних положень GCP (1996 р.), Конвенції ради Європи про права людини та біомедицину від 04.04.1997 р. та Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 рр.) і Наказу МОЗ України №960 від 23.09.2009 р. за позитивним висновком комісії з біоетики Буковинського державного медичного університету (протокол №4 від 19.12.2013 р.) та локальних комісій із біомедичної етики при обласній та міській дитячих клінічних лікарнях м. Чернівці.

Верифікація клінічного діагнозу та класифікація ВХ проводилися відповідно протоколу зі спеціальності «Дитяча гастроентерологія» (Наказ МОЗ України №438 від 26.05.2010 р.).

З метою уточнення анамнестичних, соціальних, побутових, екологічних, спадкових та інших особливостей дітей для вивчення ймовірних факторів ризику розвитку захворювання проводили багатопланове анкетування.

Клінічне дослідження проводили за загальноприйнятою методикою обстеження пацієнта з оцінкою основних проявів захворювання: больового, диспепсичного та астеновегетативного синдромів.

Відповідно до «Сіднейської системи» (1990) із урахуванням особливостей у дітей (Долецький С.Я., 1984) проводили ендоскопічне дослідження з використанням фіброгастроскопу «Pentax FG – 24P». Запально-дистрофічні зміни в СО шлунка та ДПК оцінювалися за допомогою критеріїв П.Я. Григор'єва та співавт. (1985).

Інфікування *H. pylori* підтверджували проведенням щиткової біопсії («Сіднейсько-Х'юстонська система», 1996) з приготуванням мазків-матричок для цитоскопічного дослідження з визначенням *H. pylori* і ступеня його засівання методом Л.І. Аруїна (1998); твердофазного імуноферментного аналізу за загальноприйнятою методикою з використанням діагностичної тест-системи «ХелікоБест-антитіла» (набір реактивів ЗАТ «Вектор БЕСТ» (Російська Федерація)) з визначенням антитіл до антигену CagA *H. pylori* у сироватці крові. Цитоскопічна діагностика гелікобактеріозу проводилася одразу після первинної ендоскопії, в частини хворих на ВХ також через 10-14 днів (контрольна ендоскопія) та через 4-6 тижнів після закінчення лікування усім хворим (контроль ерадикації).

Для дослідження секреторної та кислотопродукувальної функцій шлунка використовували внутрішньошлункову рН-метрію (апарат «ІКШ-2», В.М. Чернобровий, 1990).

Рівень прозапальних (ІЛ-1 β , ІЛ-8) та протизапальних (ІЛ-4, ІЛ-1РА) інтерлейкінів визначали в сироватці крові дітей шляхом імуноферментного аналізу (діагностичні тест-системи ЗАТ «Вектор БЕСТ» (Російська Федерація)) з використанням імуноферментного аналізатора Stat-Fax-303 (США) до початку лікування, на 10-14 день та після повного загоєння виразки.

Молекулярно-генетичне дослідження поліморфізму гена (-511)СТ ІЛ-1 β проводили методом рестрикційного аналізу продуктів ампліфікації специфічних ділянок генома. Кров забирали вранці натще в кількості 1 мл у еппендорф, що вміщував 2,5 % розчин ЕДТА. Загальну геномну ДНК виділяли з крові згідно стандартного протоколу з використанням протеїнази К та додецилсульфату натрію в якості детергенту. Ампліфікацію потрібної ділянки промотора гена (-511)СТ ІЛ-1 β здійснювали методом ПЛР з використанням описаної у літературі пари специфічних праймерів, що були синтезовані фірмою Sigma-Aldrich. Продукти ПЛР обробляли рестриктазою *AvaI*. Обробку ПЛР-продукту рестриктазою проводили згідно з рекомендаціями виробника ферменту (Fermentas). Розрахунки очікуваних довжин ампліфікатів та рестриктних фрагментів ДНК проводили за допомогою пакету програм комп'ютерної обробки даних DNASTAR із використанням послідовності гена ІЛ-1 β , яка наявна у базі даних Genbank.

Залежно від лікувальної тактики, діти основної групи розподілені на дві підгрупи: I (n=30) – діти віком 12-18 років, носії генотипів (-511)СС ІЛ-1 β та (-511)СТ ІЛ-1 β , які отримували терапію відповідно до протоколу зі спеціальності «Дитяча гастроентерологія» (Наказ МОЗ України №438 від 26.05.2010 р.): щадний

режим, відповідну дієту, антигелікобактерну терапію за схемою – препарат вісмуту (4-8 мг/кг/добу), ніфурател (15 мг/кг/добу), амоксицилін (25 мг/кг/добу) протягом 7-10 діб; у разі підвищення кислотопродукувальної функції шлунка додавали дітям до 12 років – фамотидин (1-2 мг/кг/добу), після 12 років – езомепразол (0,5-0,8 мг/кг/добу); препарати, що корегують дизбіоз кишечника (лактовіт форте впродовж 14 днів); II (n=25) – діти віком 12-18 років, носії генотипів (-511)CC ІЛ-1 β та (-511)CT ІЛ-1 β , які отримували протокольну терапію з додаванням з метою корекції імунних порушень препарату азоксімеру бромід (поліоксидоній – ТОВ НВО «Петровакс Фарм», Російська Федерація; реєстраційний номер UA/3344/02/01, Наказ МОЗ України №445 від 25.06.2009 р.) по 0,012 г 2 рази на день за 30 хв. до вживання їжі, 10 днів. Стан хворих оцінювали під час госпіталізації, на 10-14 день лікування, на 4-6 тижень після ерадикаційної терапії, через 6 місяців та через 1 рік.

Результати дослідження статистично оброблені за допомогою пакетів комп'ютерних програм «STATISTICA» for Windows 8.0.0. (SPSS I.N.C.; 1989-1997), «STATISTICA V.6.0» (Stat Soft Inc; 1984-1996). Використані статистичні модулі «Основи статистики», «Кореляційний аналіз», методи біостатистики та клінічної епідеміології. Вірогідність різниці враховували за величиною рівня ймовірності ($p < 0,05$). Значущість загальної міри зв'язку оцінювали за непараметричним критерієм Пірсона (χ^2) та показниками відносного ризику (ВР) і відношення шансів (ВШ). Ризик реалізації події оцінювали з урахуванням вірогідності величин ризиків із визначенням їх довірчих інтервалів (95 % ДІ). Розподіл генотипів за досліджуваними поліморфними локусами перевіряли на відповідність рівновазі Харді-Вайнберга за допомогою критерія χ^2 . Порівняльну оцінку впливу комплексної терапії в поєднанні з запропонованим лікарським засобом та традиційної терапії проводили на основі розрахунку епідеміологічних показників ефективності лікування (Р. Флетчер и соавт., 1998): зниження абсолютного ризику (ЗАР), зниження відносного ризику (ЗВР), збільшення відносної користі (ЗВК) та кількість хворих, яких потрібно пролікувати для отримання одного позитивного результату (КХНП).

Результати власних досліджень та їх обговорення. Аналіз структури ВХ показав, що у 102 (88,7 %) дітей діагностовано ВХ ДПК, ВХ шлунка виявлено у 11 (9,6 %) хворих, поєднане ураження – у 2 (1,7 %) пацієнтів ($p < 0,01$).

В основній групі дітей середній вік виникнення захворювання становив (13,5 \pm 2,1) років. ВХ ДПК виникала в більш ранньому віці, ніж ВХ шлунка (середній вік виникнення (12,3 \pm 2,3) та (14,7 \pm 1,8) років відповідно).

Встановлено зростання кількості хворих на ВХ із віком: вірогідно частіше захворювання діагностували у віковій підгрупі 12-18 років (86,1 %, $p < 0,01$). В той же час вірогідної різниці у частоті розвитку патології в дітей залежно від статі нами не виявлено, однак у дівчаток ВХ виникала у 1,4 рази рідше, ніж у хлопчиків.

Дослідження *H. pylori* показало, що ВХ у 102 (88,7 %) осіб асоціювалася з гелікобактерною інфекцією, тоді як лише у 13 (11,3 %) пацієнтів діагностовано *H. pylori*-негативну ВХ ($p < 0,01$).

Клінічна симптоматика ВХ у дітей характеризувалася наявністю основного симптомокомплексу, який включав больовий (93,9 %), диспепсичний (83,5 %) та астеновегетативний (73,0 %) синдроми.

Аналіз частоти виявлення основних клінічних синдромів захворювання залежно від віку та наявності гелікобактерної інфекції не виявив вірогідної різниці в їх розподілі: в осіб обох вікових підгруп та незалежно від наявності *H. pylori* на першому місці за частотою провідних ознак був больовий синдром, на другому – диспепсичний, на третьому – астеновегетативний.

Больовий синдром діагностовано у всіх дітей 7-11 років, тоді як у хворих 12-18-річного віку лише у 92,9 %.

Встановлено характерологічні особливості ознак больового синдрому залежно від віку: в переважній більшості хворих 7-11 років біль нетривалий, помірної інтенсивності (62,5 %) з локалізацією у пілородуоденальній та навколопупкової ділянках (43,7 %), тоді як у дітей 12-18-річного віку біль тривалий, інтенсивний (48,9 %) з локалізацією в епігастрії (33,7 %) та пілородуоденальній ділянці (46,7 %).

Вірогідної різниці у частоті диспепсичного та астеновегетативного синдромів у дітей різних вікових підгруп нами не виявлено. Ознаки диспепсичного синдрому відзначали 83,8 % пацієнтів 12-18-річного віку та 81,3 % хворих 7-11-річного віку; симптоми астеновегетативного синдрому – відповідно 72,7 % та 75,0 % дітей основної групи.

Провідною ознакою диспепсичного синдрому в дітей, хворих на ВХ, була нудота (44,8 %). На другому місці по частоті – схильність до закрепів (30,2 %) та печія (27,1 %). Майже з однаковою частотою хворих на ВХ турбували відрижка (21,9 %) та зниження апетиту (18,8 %).

12-18-річних дітей печія турбувала вірогідно частіше, ніж осіб 7-11-річного віку (28,9 % та 15,4 %, $p < 0,05$), однак у останніх дещо частіше діагностували закрепи (31,3 % та 23,1 %, $p > 0,05$). Крім того, в дітей 12-18-річного віку нудота та печія були менш вираженими, ніж у хворих 7-11 років, однак носили постійний характер.

Деструктивні ушкодження СО супроводжувалися головним болем у 80,9 % дітей, який виникав переважно наприкінці дня. 61,9 % хворих скаржилися на підвищену втомлюваність, 51,2 % – на загальну слабкість, 45,2 % пацієнтів – на зміни настрою.

Виявлено деякі відмінності у частоті виникнення певних симптомів астеновегетативного синдрому в дітей залежно від віку. Так, головний біль, емоційну лабільність, підвищене потовиділення вірогідно частіше діагностували в дітей 12-18 років, ніж у хворих 7-11-річного віку (88,9 % і 33,3 %, $p < 0,05$; 48,6 % і 25,0 %, $p < 0,05$; 18,1 % і 8,3 %, $p < 0,05$). Останніх, на відміну від дітей 12-18-річного віку, з вірогідно вищою частотою турбували загальна слабкість (66,7 % та 48,6 %, $p < 0,05$), підвищена втомлюваність (83,3 % та 58,3 %, $p < 0,05$), поганий сон (41,7 % та 15,3 %, $p < 0,05$).

Аналіз результатів ендоскопічного дослідження в дітей, хворих на ВХ, встановив вірогідне переважання уражень СО ДПК над ураженнями СО шлунка ($p < 0,01$). Причому в дітей, хворих на *H. pylori*-асоційовану ВХ, вірогідно рідше діагностували ураження шлунка порівняно з хворими на *H. pylori*-неасоційовану ВХ (4,9 % та 46,2 %, $p < 0,01$).

Вірогідної різниці у локалізації виразкового дефекту в дітей залежно від віку нами не встановлено. У осіб обох вікових підгруп вірогідно частіше діагностували

виразкові ураження ДПК. Аналіз гендерного розподілу осіб залежно від локалізації виразки показав, що в дівчаток вірогідно частіше виявляли виразки ДПК, ніж у хлопчиків (95,7% та 80,9 %, $p < 0,05$).

Найчастішою локалізацією виразки була цибулина ДПК – 85,2 % ($p < 0,01$) з розташуванням по передній (51,0 %), задній (43,9 %) та передньо-задній (5,1 %) стінках.

У переважної більшості хворих діагностовано поодинокі виразки (89,6 %), множинні виразкові дефекти виявлено лише у 10,4 % пацієнтів ($p < 0,01$). Така ж тенденція спостерігалась у дітей обох статей та вікових підгруп. Однак, множинні ураження СО шлунка та ДПК траплялися у 11 (11,1 %) дітей 12-18 років та лише у 1 (6,3 %) дитини 7-11-річного віку.

Серед обстежених дітей переважали виразки малого (54,8 %) та середнього (42,6 %) розмірів.

Встановлено, що у 68,7 % дітей 7-11-річного віку вірогідно частіше виразка супроводжувалася ознаками поверхневого гастродуоденіту, нодулярний гастродуоденіт виявляли у третини хворих даної підгрупи. Тоді як у осіб 12-18 років із вірогідно вищою частотою діагностували ознаки нодулярного гастродуоденіту, ніж поверхневого (75,7 % та 18,2 %, $p < 0,05$). У 6 (6,1 %) дітей цієї ж підгрупи виявлено ерозії шлунка та ДПК.

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

У дітей 7-11 років вірогідно частіше реєстрували I ступінь активності запалення, порівняно з дітьми 12-18 років (62,5 % та 33,3 %, $p < 0,05$), в яких із більшою частотою діагностували III ступінь активності запалення (6,2 % та 21,2 %, $p < 0,05$). II ступінь активності запалення виявлено у 31,3 % дітей 7-11 років та 44,4 % пацієнтів 12-18 років ($p > 0,05$). Вірогідної різниці в частоті активності запальних змін СО залежно від статі не встановлено.

У хворих на *H. pylori*-асоційовану ВХ вірогідно частіше, ніж у пацієнтів із *H. pylori*-неасоційованою ВХ, реєстрували III ступінь активності запалення (30,4 % та 7,7 %, $p < 0,01$); II ступінь виявлено у 48,0 % та 46,2 % хворих ($p > 0,05$) та I ступінь – у 21,6 % та 46,2 % дітей відповідно ($p < 0,05$).

Аналіз кислотопродукувальної функції шлунка в дітей, хворих на ВХ, виявив вірогідне переважання гіперацидності – 87 (75,7 %) осіб, нормаацидність діагностовано у 23 (20,0 %) пацієнтів та лише у 5 (4,3 %) хворих – гіпоацидний стан. У осіб обох статей та різних вікових категорій вірогідно частіше реєстрували підвищену кислотопродукувальну функцію шлунка ($p < 0,05$). Крім того, у хворих із *H. pylori*-неасоційованою ВХ вірогідно частіше діагностували підвищену кислотопродукувальну функцію шлунка в стані субкомпенсації ($p < 0,05$).

Встановлено вірогідні кореляційні зв'язки між гіперацидністю і чоловічою статтю ($r=0,49$, $p < 0,05$) та віком 12-18 років ($r=0,44$, $p < 0,05$).

У 5 (5,0 %) дітей 12-18-річного віку в анамнезі виявляли ускладнення захворювання: у 3-х осіб – діагностовано кровотечі та у 2-х – перфорацію виразки.

У дітей, хворих на ВХ, спостерігалось збільшення вмісту сироваткових інтерлейкінів порівняно зі здоровими особами (табл. 1). Так, рівень прозапальних

інтерлейкінів у дітей основної групи у 7,8 рази (ІЛ-1 β – у 7,5 рази, ІЛ-8 – у 8,0 разів), а протизапальних – у 3,6 рази (ІЛ-4 – у 5,5 рази, ІЛ-1РА – у 3,5 рази) вищий за такий у дітей групи порівняння ($p < 0,01$).

Таблиця 1

Показники інтерлейкінів у сироватці крові обстежених дітей ($M \pm m$)

Група дітей	Інтерлейкіни, пг/мл			
	ІЛ-1 β	ІЛ-8	ІЛ-4	ІЛ-1РА
Основна (n=115)	87,4 \pm 3,8*	98,7 \pm 4,8*	45,1 \pm 2,9*	1303,9 \pm 49,6*
Порівняння (n=104)	11,6 \pm 2,1	12,4 \pm 2,6	8,2 \pm 2,3	368 \pm 12,9

Примітка. * – різниця вірогідна щодо показників у дітей групи порівняння, $p < 0,01$.

Вірогідні кореляційні зв'язки виявлено між вмістом інтерлейкінів та розміром виразкового дефекту (ІЛ-1 β – $r=0,58$; ІЛ-8 – $r=0,64$; ІЛ-4 – $r=0,54$; ІЛ-1РА – $r=0,51$, $p < 0,05$), ступенем активності запалення (ІЛ-1 β – $r=0,62$; ІЛ-4 – $r=0,51$; ІЛ-1РА – $r=0,58$, $p < 0,05$; ІЛ-8 – $r=0,72$, $p < 0,01$) та кислотопродукувальною функцією шлунка (ІЛ-1 β – $r= - 0,72$; ІЛ-1РА – $r=0,76$, $p < 0,01$; ІЛ-8 – $r=0,46$, $p < 0,05$). Гендерної та вікової вірогідної різниці рівнів інтерлейкінів у сироватці крові дітей основної групи нами не встановлено.

Результати дослідження поліморфізму гена ІЛ-1 β показали (табл. 2), що в групі дітей, хворих на ВХ, вірогідно частіше траплявся алель (-511)*С ІЛ-1 β (76,1 %), тоді як алель (-511)*Т ІЛ-1 β – лише у 23,9 % осіб ($p < 0,001$). У групі здорових дітей вірогідної різниці в розподілі алелей гена (-511)СТ ІЛ-1 β не виявлено: алель -511*Т ІЛ-1 β діагностовано у 50,5 % осіб, алель (-511)*С ІЛ-1 β – у 49,5 % дітей ($p > 0,05$).

Таблиця 2

Асоціації алелей та генотипів гена інтерлейкіну-1 бета (-511)СТ із виразковою хворобою в дітей Чернівецької області

Алелі	Частота (%)		χ^2 , df=1	p	ВШ	95 % ДІ
	Основна група (n=115)	Група порівняння (n=104)				
(-511)*С ІЛ-1 β	76,1	49,5	33,25	<0,0001	3,24	2,16 – 4,87
(-511)*Т ІЛ-1 β	23,9	50,5			0,31	0,24 – 0,53
(-511)СС ІЛ-1 β	61,7	20,2	38,73	<0,0001	6,38	3,47 – 11,72
(-511)СТ ІЛ-1 β	28,7	58,7	20,01	<0,0001	0,28	0,16 – 0,50
(-511)ТТ ІЛ-1 β	9,6	21,2	5,73	<0,05	0,39	0,18 – 0,86

Порівняння частоти виявлення алелей гена (-511)СТ ІЛ-1 β у здорових та хворих на ВХ дітей встановило, що в осіб основної групи з вірогідно вищою частотою діагностовано «дикий» алель ((-511)*С ІЛ-1 β), тоді як у здорових частіше виявляли «мутантний» алель ((-511)*Т ІЛ-1 β), $\chi^2=33,25$, $p < 0,0001$. Крім того,

вірогідно частіше у хворих, порівняно зі здоровими, траплявся генотип (-511)C/C ІЛ-1 β (61,7 % і 20,2 %, $\chi^2=38,73$, $p<0,0001$); генотипи (-511)C/T ІЛ-1 β (28,7 % і 58,7 %, $\chi^2=20,01$, $p<0,0001$) та (-511)T/T ІЛ-1 β (9,6 % і 21,2 %, $\chi^2=5,73$, $p<0,05$) визначали з рідшою частотою.

У дітей Чернівецької області ризик розвитку ВХ збільшиться у 3,24 рази (ВШ=3,24; 95% ДІ 2,16-4,87) за наявності алеля (-511)*C ІЛ-1 β та у 6,38 рази (ВШ=6,38; 95% ДІ 3,47-11,72) за наявності гомозиготного за ним генотипу. Тоді як наявність алеля (-511)*T ІЛ-1 β (ВШ=0,31; 95% ДІ 0,21-0,46) та генотипу (-511)CT ІЛ-1 β (ВШ=0,28; 95% ДІ 0,16-10,50) знижує ризик розвитку патології та може слугувати в якості протектора.

Встановлено, що носійство алеля (-511)*C ІЛ-1 β та генотипу (-511)CC ІЛ-1 β у дітей, хворих на ВХ, зумовлює вираженість клінічних ознак захворювання; алеля (-511)*T ІЛ-1 β та генотипу (-511)TT ІЛ-1 β – помірну вираженість клінічної симптоматики, однак тяжкий перебіг захворювання з можливим розвитком ускладнень.

Вірогідно частіше гіперацидність, поодинокі виразки переважно малого розміру на тлі помірного збільшення вмісту ІЛ-1 β у сироватці крові та високого ступеня активності запалення спостерігалися в дітей, хворих на ВХ, носіїв алеля (-511)*C ІЛ-1 β та генотипу (-511)CC ІЛ-1 β . Нормо- та гіпоацидність, множинні виразки середнього розміру, мінімальна активність запалення на тлі значного збільшення вмісту ІЛ-1 β у сироватці крові характерні для хворих-носіїв алеля (-511)*T ІЛ-1 β та генотипу (-511)TT ІЛ-1 β .

Проведено оцінку впливу алельного поліморфізму гена (-511)CT ІЛ-1 β на ефективність потрійної антигелікобактерної терапії.

Виявлено, що динаміка основних синдромів захворювання різнилася в дітей залежно від поліморфізму гена (-511)CT ІЛ-1 β . Так, у дітей із «мутантним» алелем гена (-511)CT ІЛ-1 β больовий та диспепсичний синдроми зникали дещо швидше, ніж у дітей із «диким» алелем гена (-511)CT ІЛ-1 β (больовий – на $(5,2\pm 0,9)$ і $(6,5\pm 1,3)$ день, $p>0,05$, диспепсичний – на $(4,5\pm 0,9)$ та $(5,6\pm 1,1)$ день, $p>0,05$). Симптоми астеновегетативного синдрому нівелювалися майже в однаковий термін у дітей обох підгруп (на $(3,6\pm 1,6)$ та $(3,8\pm 1,2)$ день, $p>0,05$). Така ж тенденція спостерігалася й у редукції основних клінічних ознак захворювання залежно від генотипів гена (-511)CT ІЛ-1 β .

Результати ендоскопічного дослідження залежно від генотипів гена (-511)CT ІЛ-1 β виявили вірогідно більший відсоток загоєння виразки в дітей із генотипом (-511)TT ІЛ-1 β щодо носіїв генотипу (-511)CC ІЛ-1 β (80,0 % і 43,2 %, $\chi^2=4,18$, $p<0,05$) та в осіб із генотипом (-511)CT ІЛ-1 β щодо дітей із генотипом (-511)CC ІЛ-1 β (73,3 % і 43,2 %, $\chi^2=6,11$, $p<0,05$).

У всіх дітей із генотипом (-511)TT ІЛ-1 β виявлено нормалізацію кислотопродукувальної функції шлунка, тоді як подібний ефект противиразкової терапії встановлено лише у 66,7 % хворих із гетерозиготним генотипом ($p<0,05$) та у 41,2 % дітей із гомозиготним за «диким» алелем генотипом гена (-511)CT ІЛ-1 β ($p<0,05$).

Встановлено вірогідне переважання позитивних результатів успішної ерадикації *H. pylori* у хворих із алелем (-511)*T ІЛ-1 β щодо носіїв алеля (-511)*C

ІЛ-1 β (80,0 % і 59,6 %, $p < 0,05$) та в дітей із гомозиготним генотипом (-511)ТТ ІЛ-1 β щодо хворих із генотипом (-511)СС ІЛ-1 β (90,0 % і 54,1 %, $p < 0,01$) та генотипом (-511)СТ ІЛ-1 β (90,0 % і 73,3 %, $p < 0,05$).

Враховуючи те, що найнижчий ефект від протокольного лікування спостерігався в дітей із генотипами (-511)СС ІЛ-1 β та (-511)СТ ІЛ-1 β , нами оцінено в них ефективність комплексного лікування з включенням поліоксидонію.

Аналіз динаміки клінічної симптоматики та характеру ендоскопічних проявів показав, що в дітей, які отримували комплексне лікування з включенням поліоксидонію (ІІ підгрупа), спостерігається вірогідно швидше зникнення основних ознак ВХ порівняно з підгрупою дітей, які знаходилися на протокольній терапії (І-підгрупа).

Біль та печія зникали раніше у дітей ІІ підгрупи на 3,4 дні ($p < 0,05$), відрижка – на 3,3 дні ($p < 0,05$), нудота – на 3,6 дні ($p < 0,05$), загальна слабкість та головний біль – на 2,0 дні ($p < 0,05$), підвищена втомлюваність – на 1,7 дні ($p < 0,05$), ніж у дітей І-підгрупи.

Ендоскопічне дослідження, проведене на 28 добу, підтвердило ефективність комплексного лікування ВХ. Так, у дітей, які отримували поліоксидоній у комплексному лікуванні ВХ, через 4 тижні вірогідно частіше, ніж у дітей, які знаходилися лише на протокольному лікуванні, діагностували стадію білого рубця (72,0 % і 36,7 %, $p < 0,05$) та вірогідно рідше ознаки гастродуоденіту (36,0 % і 73,3 %, $p < 0,05$).

У 46,7 % дітей І підгрупи встановлено нормалізацію кислотопродукувальної функції шлунка на 4-му тижні, тоді як у дітей, які отримували комплексне лікування, – у 100 % випадків ($p < 0,01$).

Аналіз змін інтерлейкінового профілю показав, що після проведеного лікування в підгрупі дітей, які отримували протокольне лікування, співвідношення між прозапальними та протизапальними інтерлейкінами незначно знизилось і становило в середньому 8,1 ум. од., тоді як у підгрупі дітей, які отримували поліоксидоній, спостерігали вірогідне його зниження, що становило в середньому 3,5 ум. од.

У 92,0 % дітей ІІ підгрупи після проведеного лікування вдалося досягти ерадикації *H. pylori*. Даний показник вірогідно вищий, ніж у дітей І підгрупи, відсоток успішної ерадикації в яких становив лише 56,6 % ($p < 0,05$).

Перебування на стаціонарному лікуванні дітей, які отримували комплексне лікування, скоротилося на (4,9 \pm 2,4) доби і становило (14,2 \pm 1,5) дні, тоді як у дітей, які отримували лише протокольну терапію, ліжко-день тривав (19,1 \pm 2,3) днів ($p < 0,05$).

Застосування поліоксидонію в комплексному лікуванні ВХ у дітей із генотипами (-511)СС ІЛ-1 β та (-511)СТ ІЛ-1 β дозволяє ЗВР виникнення рецидивів у 0,56 рази при ЗВК у 0,96 рази.

На основі проведених досліджень розроблено діагностично-лікувальний алгоритм ВХ у дітей із урахуванням поліморфізму гена (-511)СТ ІЛ-1 β (рис.).

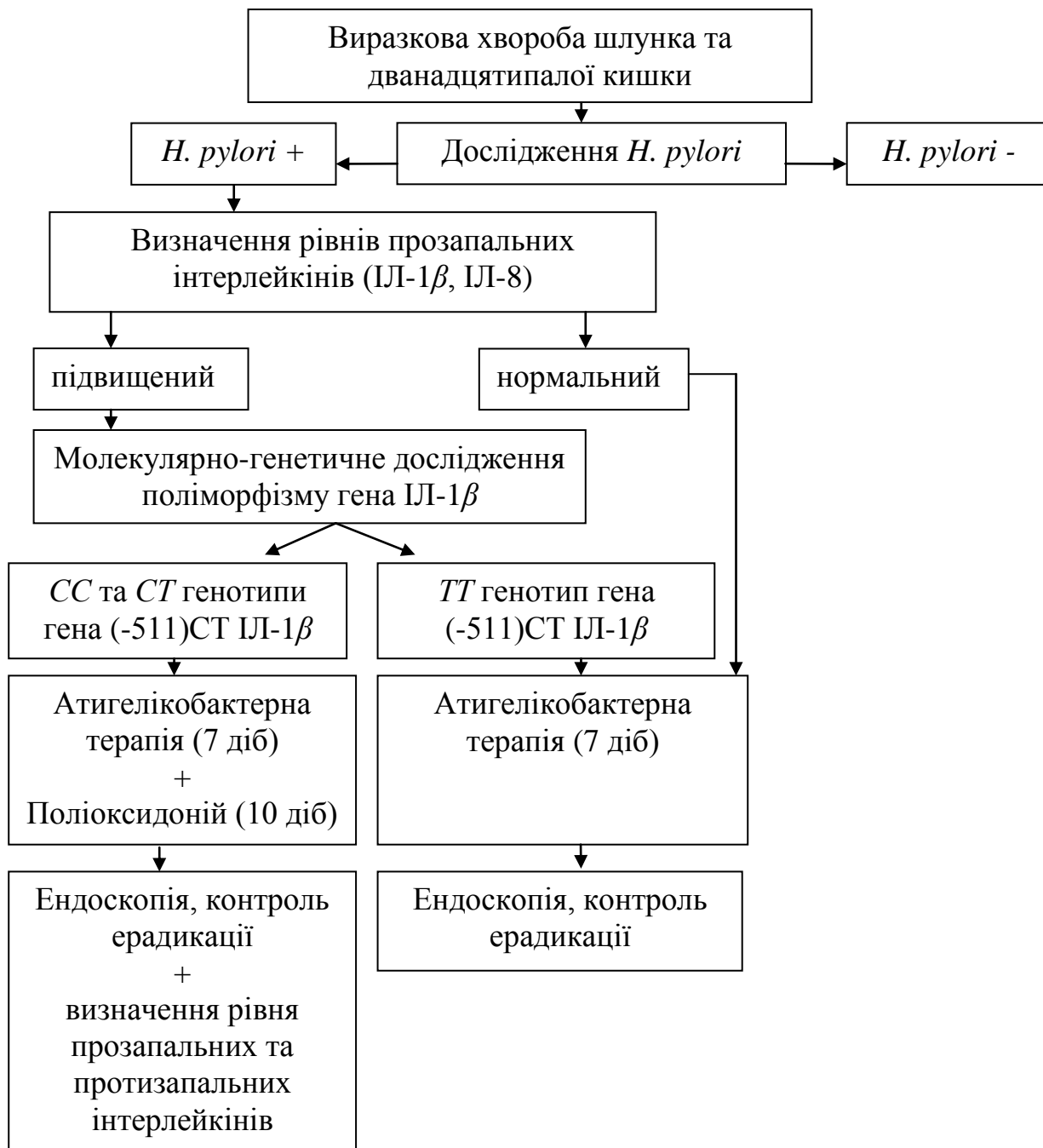


Рис. Діагностично-лікувальний алгоритм виразкової хвороби в дітей.

Динамічне спостереження за хворими в катамнезі підтвердило стійкість отриманих результатів комплексної терапії. Через пів року повторно виразки діагностовано лише в дітей I підгрупи (у 2 (6,7 %) хворих). У 6 (20,0 %) дітей цієї ж підгрупи виявлено ознаки гастродуоденіту. Через рік у 11 (36,7 %) дітей, які отримували протокольне лікування, та лише у 3 (12,0 %) осіб, які отримували комплексне лікування, зареєстровано рецидив виразки ($p < 0,01$).

Застосування поліоксидонію в комплексному лікуванні ВХ у дітей із генотипами (-511)CC IL-1 β та (-511)CT IL-1 β дозволило збільшити тривалість річної ремісії на 24,7 %.

Аналіз кислотопродукувальної функції в динаміці показав, що у переважній більшості дітей II підгрупи спостерігали стійку нормаацидність. Так, через пів року

лише у 2 (8,0 %) дітей, а через рік – у 4 (16,0 %) хворих, які отримували комплексне лікування, реєстрували підвищення кислотопродукувальної функції шлунка, що було вірогідно менше, ніж у I підгрупі хворих: у 7 (23,3 %) осіб через 6 місяців та у 18 (60,0 %) дітей через рік діагностовано гіперацидність ($p < 0,05$).

Успішної стійкої елімінації збудника вдалося досягти у хворих, які отримували комплексне лікування, що підтверджено в однорічному катамнезі. Через рік *H. pylori* діагностовано у 76,7 % дітей I підгрупи та лише у 36,0 % хворих II підгрупи ($p < 0,05$).

Таким чином, проведені дослідження дозволили вивчити особливості клінічно-параклінічного перебігу ВХ, виділити діагностичні критерії, які допомагають спрогнозувати ефективність антигелікобактерної терапії та підібрати найбільш оптимальну схему лікування.

ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні на основі вивчення клінічно-ендоскопічних особливостей виразкової хвороби в дітей, впливу поліморфізму гена (-511)СТ ІЛ-1 β на її розвиток і перебіг, шляхом визначення вмісту інтерлейкінів у сироватці крові, алельного поліморфізму гена (-511)СТ ІЛ-1 β та застосування поліоксидонію вирішене актуальне наукове завдання – підвищення ефективності антигелікобактерної терапії в дітей, хворих на виразкову хворобу.

1. У дітей переважає гелікобактер-асоційована виразкова хвороба (88,7%) з домінуючою локалізацією виразки в дванадцятипалій кишці (93,1 %). Перебіг виразкової хвороби вирізняється залежно від віку: у дітей 7-11 років біль помірної інтенсивності, нетривалий, локалізується у навколупупкової ділянці, виникає після прийому їжі та зникає самостійно, переважають дискінетичний варіант диспепсії, астеничний синдром, поодинокі виразки, поверхневий гастродуоденіт, I-II ступінь активності запалення, помірна гіперацидність; у дітей 12-18 років біль інтенсивний, тривалий, локалізується в епігастрії та пілородуоденальній ділянці, виникає натще, зникає після прийому їжі або антисекреторних засобів, переважають виразкоподібний варіант диспепсії, парасимпатикотонія, II-III ступінь активності запалення, нодулярний гастродуоденіт, виражена гіперацидність, у 5,0 % – ускладнення та у 7,1 % – безсимптомний перебіг. Вікових особливостей перебігу залежно від наявності *H. pylori* не виявлено.

2. У дітей, хворих на виразкову хворобу, спостерігається вірогідне підвищення вмісту прозапальних (у 7,8 рази) та протизапальних (у 3,6 рази) інтерлейкінів у сироватці крові порівняно зі здоровими. Встановлено вірогідні кореляційні зв'язки між вмістом інтерлейкінів та розміром виразкового дефекту (ІЛ-1 β – $r=0,58$, ІЛ-8 – $r=0,64$, ІЛ-4 – $r=0,54$, ІЛ-1РА – $r=0,51$, $p < 0,05$), ступенем активності запалення (ІЛ-1 β – $r=0,62$, ІЛ-4 – $r=0,51$, ІЛ-1РА – $r=0,58$, $p < 0,05$; ІЛ-8 – $r=0,72$, $p < 0,01$) та кислотопродукувальною функцією шлунка (ІЛ-1 β – $r= - 0,72$, ІЛ-1РА – $r=0,76$, $p < 0,01$; ІЛ-8 – $r=0,46$, $p < 0,05$).

3. У дітей Чернівецької області, хворих на виразкову хворобу, вірогідно частіше трапляються алель (-511)*C ІЛ-1 β (76,1 %) та генотип (-511)C/C ІЛ-1 β (61,7 %), тоді як у здорових дітей – алель (-511)*T ІЛ-1 β (50,5 %) та генотип (-511)CT ІЛ-1 β (58,7 %).

4. У носіїв алеля (-511)*C ІЛ-1 β вірогідно частіше реєструються поодинокі виразки малого розміру на фоні гіперацидності, помірного збільшення вмісту ІЛ-1 β та високого ступеня активності запалення. У носіїв алеля (-511)*T ІЛ-1 β частіше трапляються множинні виразки середнього розміру з мінімальною активністю запалення на тлі значного збільшення вмісту ІЛ-1 β та переважно збереженої або зниженої кислотопродукувальної функції шлунка. Алель (-511)*C ІЛ-1 β підвищує ризик розвитку захворювання у 3,24 рази (ВШ=3,24; 95% ДІ 2,16-4,87, $\chi^2=33,25$, $p<0,0001$), генотип (-511)C/C ІЛ-1 β – у 6,38 рази (ВШ=6,38; 95% ДІ 3,47-11,72, $\chi^2=38,73$, $p<0,0001$).

5. Збереження високого рівня прозапальних інтерлейкінів та низький рівень протизапальних інтерлейкінів після лікування свідчить про несприятливий перебіг захворювання і є критерієм необхідності продовження лікування. Наявність «мутантного» алеля гена (-511)CT ІЛ-1 β значно підвищує вірогідність успішної ерадикаційної терапії в дітей із *H. pylori*-асоційованою виразковою хворобою: при гомозиготному генотипі за алелем (-511)*T ІЛ-1 β вона становить 90,0 %, гетерозиготному генотипі (-511)CT ІЛ-1 β – 73,3 %, гомозиготному генотипі за алелем (-511)*C ІЛ-1 β – 54,1 %.

6. Застосування поліоксидонію в комплексному лікуванні *H. pylori*-асоційованої виразкової хвороби в дітей із генотипами (-511)CC ІЛ-1 β та (-511)CT ІЛ-1 β підвищує ефективність ерадикації *H. pylori* на 35,4 %, призводить до скорочення терміну перебування на стаціонарному лікуванні на (4,9 \pm 2,4) доби, зменшення відносного ризику розвитку рецидивів захворювання у 0,56 рази та збільшення тривалості річної ремісії на 24,7 %.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При проведенні ерадикаційної терапії гелікобактер-асоційованої виразкової хвороби доцільно проводити дослідження поліморфізму гена (-511)CT ІЛ-1 β з метою прогнозування перебігу хвороби, ефективності лікування та проведення цілеспрямованої ерадикаційної терапії (рис).

2. Дітям із гелікобактер-асоційованою виразковою хворобою, носіям алеля (-511)*C ІЛ-1 β та генотипів (-511)CC ІЛ-1 β і (-511)CT ІЛ-1 β , рекомендовано призначення комплексної антигелікобактерної терапії, що включає протокольне лікування в поєднанні з поліоксидонієм по 0,012 г 2 рази на день за 30 хв. до прийому їжі, 10 днів.

3. В якості контролю ефективності проведеної терапії та вирішення питання необхідності продовження лікування до визначених за протоколом методів доцільно додати оцінку співвідношення рівнів прозапальних (ІЛ-1 β , ІЛ-8) та протизапальних (ІЛ-4, ІЛ-1РА) інтерлейкінів, особливо в дітей із неуспішною ерадикацією.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗАТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Уровни интерлейкинов и генотипирование *Helicobacter pylori* у детей с язвенной болезнью / Т.В. Сорокман, С.В. Сокольник, Л.Ю. Хлуновская, В.Г. Остапчук // Акад. ж. Западн. Сиб. – 2012. – №6. – С. 12-13 (*Підбір хворих, забір матеріалу для дослідження, написання розділу матеріал і методи дослідження, оформлення статті*).
2. Генотип-специфічна терапія виразкової хвороби в дітей / С.В. Сокольник, Т.В. Сорокман, В.Г. Остапчук, М.Г. Гінгуляк // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2013. – №2. – С. 65-67 (*Підбір хворих, клінічно-параклінічне обстеження дітей, статистична обробка матеріалів дослідження, описання результатів дослідження*).
3. Інфікування *Helicobacter pylori* та функціональний стан шлунка в дітей / В.Г. Остапчук, Т.В. Сорокман, С.В. Сокольник, Н.О. Попелюк // Клін. та експерим. патологія. – 2013. – Т. XII, №4(46). – С. 95-98 (*Підбір хворих, клінічно-параклінічне обстеження дітей, статистична обробка матеріалів дослідження, описання результатів дослідження*).
4. Предиктори прогнозування ускладненого перебігу виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки в дітей / Т.В. Сорокман, С.О. Сокольник, С.В. Сокольник, В.Г. Остапчук [та ін.] // Клін. анатом. та операт. хірургія. – 2013. – Т. 12, №4 (46). – С. 82-87 (*Забір матеріалу, клінічне обстеження хворих, оформлення роботи*).
5. Genetic aspects of *Helicobacter*-associated diseases in the gastroduodenal tract of children / T. Sorokman, S. Sokolnyk, P. Moldovan, V. Ostapchuk, L. Hlunovska // Int. J. of Biomedicine. – 2012. – Vol. 2(4). – P. 287-289 (*Аналіз джерел літератури, клінічне обстеження хворих, описання методик та результатів дослідження*).
6. Gene IL-8-251A/T as a prognostic test of probability of duodenal ulcer in children / T. Sorokman, S. Sokolnyk, P. Moldovan, V. Ostapchuk, L. Hlunovska // Arch. Euromedica. – 2012. – Vol.1. – P. 21-24 (*Підбір хворих, анкетування, підготовка зразків крові для молекулярно-генетичного дослідження, описання результатів дослідження*).
7. Роль стресорних чинників у розвитку виразкової хвороби у дітей / А.В. Олентир, Л.Ю. Хлуновська, В.Г. Остапчук, М.В. Кашул // Всеукр. мед. ж. молодих вч. «Хист». – 2012. – Вип. 14. – С. 143 (*Обстеження хворих, аналіз отриманих результатів, оформлення роботи*).
8. Остапчук В.Г. Преморбідний стан та спадковий фактор у дітей, хворих на виразкову хворобу / В.Г. Остапчук, С.В. Сокольник, Л.Ю. Хлуновська // XVI Міжнарод. мед. конгрес студ. та мол. вч., 23-25 квітня 2012 р.: матер. – Тернопіль, 2012. – С. 101 (*Підбір хворих, клінічно-параклінічне обстеження, статистична обробка матеріалу*).
9. Ostapchuk V.G. Associations of interleukin-1beta and interleukin-8 gene polymorphisms with duodenal ulcer disease at children / S.V. Sokolnyk, V.G. Ostapchuk, L.U. Khlunovska // 5-th Int. Scientific Interdisciplinary Conf. for med. students and young doctors, April 25-26, 2012 y.: Abstr. book – Kharkiv, 2012. –

- Р. 112 (*Підбір хворих, анкетування, забір матеріалу для молекулярно-генетичного дослідження*).
10. Остапчук В.Г. Прогнозирование развития и течения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей / Т.В. Сорокман, С.В. Сокольник, В.Г. Остапчук // Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания: IV конгресс педиатров стран СНГ, 25-26 апреля 2012 г.: матер. – Львов, 2012. – С. 319 (*Підбір хворих, клінічно-параклінічне обстеження, забір матеріалу для дослідження*).
 11. Об'єктивізація оцінки клінічних ознак виразкової хвороби дванадцятипалої кишки в дітей / С.В. Сокольник, Л.Ю. Хлуновська, В.Г. Остапчук, А.В. Олентир // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією: Міжрегіон. наук.-практ. конф. лікарів-педіатрів з міжнарод.: уч., 28 березня 2013 р.: матер. – Харків, 2013. – С. 137-138 (*Клінічне обстеження хворих, анкетування*).
 12. Остапчук В.Г. Епідеміологія виразкової хвороби в дітей Чернівецької області / В.Г. Остапчук // 94-а підсумк. наук. конф. проф.-викл. персоналу БДМУ, 18-25 лютого 2013 р.: матер. – Чернівці, 2013. – С. 171.
 13. Поліморфізм гену IL-1 β як предиктор тяжкого перебігу виразкової хвороби дванадцятипалої кишки в дітей / С.В. Сокольник, Т.В. Сорокман, В.Г. Остапчук та [ін.] // Проблеми мультифакторної патології та порушень метаболізму та II сесії Євразійської академії метаболічних захворювань: Матер. наук.-практ. конф. з міжнарод. уч., 2013 р.: матер.: – Київ. – С.108-110 (*Підбір хворих, забір матеріалу для молекулярно-генетичного дослідження, статистична обробка отриманих даних, оформлення роботи*).
 14. Патент №81438 UA МПК С07К14/51 А61Р37/02. Спосіб лікування виразкової хвороби у дітей / Сорокман Т.В., Сокольник С.В., Остапчук В.Г., Гінгуляк М.Г. – №и 201301587; заявл. 11.02.2013; опубл. 25.06.2013, Бюл. №12 (*Проведення досліджень, аналіз ефективності запропонованої схеми лікування, отриманих результатів, оформлення роботи*).

АНОТАЦІЯ

Остапчук В.Г. Удосконалення антигелікобактерної терапії в дітей, хворих на виразкову хворобу, з урахуванням поліморфізму гена інтерлейкіну-1 β . – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія. – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2014.

У дисертаційній роботі наведено результати комплексного вивчення клінічних, інструментальних та молекулярно-генетичних особливостей виникнення та перебігу виразкової хвороби в дітей.

Вперше виділені значущі фактори ризику рецидивування виразки у віддаленому періоді. Вивчено алельний поліморфізм гена IL-1 β та встановлено асоціативні зв'язки алелей та генотипів гена IL-1 β з клінічно-ендоскопічними особливостями перебігу захворювання.

Проаналізовано інтерлейкіновий профіль залежно від характеру перебігу виразкової хвороби, наявності *H. pylori*, поліморфізму гена ІЛ-1 β та схеми лікування.

Вперше вивчено вплив алельного поліморфізму гена ІЛ-1 β на ефективність ерадикаційної терапії у хворих на виразкову хворобу, асоційовану з *H. pylori*. Доведено, що найкращий ефект антигелікобактерної терапії відмічається за наявності алеля (-511)*T ІЛ-1 β та гомозиготного за ним генотипу.

Розроблено діагностично-лікувальний алгоритм виразкової хвороби в дітей залежно від поліморфізму гена ІЛ-1 β . Виділено основні критерії прогнозування успіху ерадикаційної терапії в дітей залежно від поліморфізму гена ІЛ-1 β .

Вперше запропоновано, обґрунтовано та доведено необхідність і ефективність диференційного підходу до лікування захворювання залежно від поліморфізму гена ІЛ-1 β з включенням імунокорегуючого засобу (поліоксидонію). Такий підхід дозволив добитися більш швидкого регресу основних ознак захворювання, загоєння виразки та досягнення стійкої тривалої ремісії.

Ключові слова: виразкова хвороба, діти, інтерлейкіни, поліморфізм гена інтерлейкіну-1 β , лікування.

АННОТАЦІЯ

Остапчук В.Г. Усовершенствование антигеликобактерной терапии у детей с язвенной болезнью с учетом полиморфизма гена интерлейкина-1 β . – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – педиатрия. – Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ Украины, Винница, 2014.

Диссертация посвящена решению одного из актуальных научных заданий – повышению эффективности антигеликобактерной терапии у детей с язвенной болезнью на основании изучения клинически-эндоскопических особенностей, интерлейкинового профиля заболевания в детском возрасте, влияния аллельного полиморфизма гена (-511)СТ ІЛ-1 β на развитие и течение язвенной болезни, эффективности использования иммунокорректирующего препарата (полиоксидония) в комплексном лечении.

Обследовано 219 детей в возрасте 7-18 лет: 115 пациентов с язвенной болезнью, (основная группа) и 104 здоровых ребенка (группа сравнения), проживающих в г. Черновцы и Черновицкой области.

У 102 (88,7 %) детей диагностировано язвенную болезнь двенадцатиперстной кишки, у 11 (9,6 %) – язвенную болезнь желудка, сочетанное поражение – у 2 (1,7 %) пациентов (р ϕ <0,01).

У большинства детей основной группы (88,7 %) заболевание ассоциировалось с *H. pylori* и только у 11,3 % пациентов установлено *H. pylori*-неассоциированную язвенную болезнь.

Клиническая симптоматика язвенной болезни у детей характеризовалась наличием основного симптомокомплекса, который включал болевой (93,9 %), диспепсический (83,5 %) и астеновегетативный (73,0 %) синдромы.

Достоверной разницы в частоте клинических синдромов заболевания в зависимости от возраста не установлено, но у 7,1 % пациентов 12-18 лет диагностированы «немые» язвы.

Выделены клинически-эндоскопические критерии язвенной болезни у детей в зависимости от возраста. У детей 7-11 лет заболевание характеризовалось непродолжительной, умеренной интенсивности болью с локализацией в пилорoduоденальной и околопупочной области, дискинетическим вариантом диспепсии, астеническим синдромом, одинокими язвами с поверхностным гастродуоденитом, I-II степенью активности воспаления, умеренной гиперацидностью; у детей 12-18 лет – продолжительной, интенсивной болью с локализацией в эпигастрии и пилорoduоденальной области, язвеннообразным вариантом диспепсии, преобладанием парасимпатикотонии, II-III степенью активности воспаления, нодулярным гастродуоденитом, выраженной гиперацидностью.

Установлено повышение содержания интерлейкинов в крови детей с язвенной болезнью. Уровень провоспалительных интерлейкинов у них в 7,8 раза (ИЛ-1 β – в 7,5 раза, ИЛ-8 – в 8,0 раз), а противовоспалительных – в 3,6 раза (ИЛ-4 – в 5,5 раза, ИЛ-1РА – в 3,5 раза) выше, чем у здоровых ($p < 0,01$).

Результаты исследования полиморфизма гена ИЛ-1 β у детей Черновицкой области показали, что риск развития заболевания увеличится в 3,24 раза (95% ДИ 2,16-4,87) у носителей аллеля (-511)*С ИЛ-1 β и в 6,38 раза (95% ДИ 3,47-11,72) у носителей гомозиготного генотипа (-511)СС ИЛ-1 β .

У детей с аллелем (-511)*С ИЛ-1 β достоверно чаще регистрируются одинокие язвы малого размера на фоне гиперацидности, умеренного повышения уровня ИЛ-1 β с высокой степенью активности воспаления.

У носителей аллеля (-511)*Т ИЛ-1 β чаще регистрируются множественные язвы среднего размера с минимальной активностью воспаления на фоне значительного повышения уровня ИЛ-1 β , нормо- или гипоацидности.

Анализ эффективности антигеликобактерной терапии язвенной болезни показал, что 80-ти % эрадикационный порог достигнут только у носителей аллеля (-511)*Т ИЛ-1 β и гомозиготного генотипа (-511)ТТ ИЛ-1 β . Самый низкий процент успешной эрадикации наблюдается у носителей генотипа (-511)СС ИЛ-1 β (54,1 %).

С целью повышения эффективности терапии язвенной болезни нами предложено детям с генотипами (-511)СС ИЛ-1 β и (-511)СТ ИЛ-1 β вместе с протокольным лечением использовать полиоксидоний.

Доказано, что такой подход приводит к более быстрому регрессу основных признаков заболевания и заживлению язвенного дефекта, увеличивает эффективность эрадикации *H. pylori* на 35,4 %, позволяет сократить койко-день на (4,9 \pm 2,4) сутки, уменьшить риск развития рецидивов заболевания в 0,56 раза, увеличив продолжительность ремиссии на 24,7 %.

Наблюдение за больными в катамнезе подтвердило эффективность предложенного нами комплексного дифференцированного подхода к лечению с использованием полиоксидония у детей с генотипами (-511)СС ИЛ-1 β и (-511)СТ ИЛ-1 β .

Ключевые слова: язвенная болезнь, дети, интерлейкины, полиморфизм гена интерлейкина-1 β , лечение.

SUMMARY

Ostapchuk V.G. Improvement of antihelicobacter therapy in children with peptic ulcer disease, with an allowance for gene polymorphisms of interleukin-1 β . – Manuscript.

Dissertation for the degree of candidate of medical sciences, specialty 14.01.10 – Pediatrics. – M.I. Pirogov Vinnytsia National Medical University Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsia, 2014.

The thesis presents the results of a comprehensive study of clinical, instrumental and molecular-genetic features of the origin and course of peptic ulcer disease in children.

For the first time, significant risk factors for recurrence of ulcers in the late period have been singled out. We have studied allelic polymorphism of IL-1 β and set associative alleles and genotypes connections of the IL-1 β gene with clinical and endoscopic features of the disease.

Interleukin profile, depending on the nature of peptic ulcer disease course, the presence of *H. pylori*, the gene IL-1 β polymorphism and the treatment regimen has been analysed.

For the first time the influence of allelic polymorphism of the gene IL-1 β on the effectiveness of eradication therapy in patients with peptic ulcer disease associated with *H. pylori* has been studied. It has been proved that the best effect of antihelicobacter therapy was observed with the presence of allele (-511)*T IL-1 β and its homozygous genotype.

A diagnostic and therapeutic algorithm for peptic ulcer disease in children depending on IL-1 β gene polymorphism has been developed. The basic criteria for predicting the success of eradication therapy in children depending on the IL-1 β gene polymorphism have been singled out.

For the first time it was proposed and proved the necessity and effectiveness of the differential approach to the treatment of the disease based on IL-1 β gene polymorphisms by including the immunocorrective drug (polyoxidonium). This approach allowed to achieve more rapid regression of the major signs of the disease, ulcer healing and as well as a sustainable long-term remission.

Key words: ulcer, children, interleukins, polymorphism of 1 β interleukin gene, treatment.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ

ВХ	- виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки
ВШ	- відношення шансів
ДІ	- довірчий інтервал
ДПК	- дванадцятипала кишка
ЗАР	- зниження абсолютного ризику
ЗВР	- зниження відносного ризику

ЗВК	- збільшення відносної користі
КХНП	- кількість хворих, яких необхідно пролікувати для досягнення одного позитивного результату
<i>H. pylori</i>	- <i>Helicobacter pylori</i>
СО	- слизова оболонка
ІЛ-1 β	- інтерлейкін-1 бета
ІЛ-1РА	- рецепторний антагоніст інтерлейкіну-1
ІЛ-4	- інтерлейкін-4
ІЛ-8	- інтерлейкін-8
r	- коефіцієнт кореляції