

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І
ГІНЕКОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА О.М. ЛУК'ЯНОВОЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»**

Лавренчук Оксана Валентинівна

УДК 616.342-002-036.12-053.2:616-018.2-007.17-07-08

**ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНИХ
ГАСТРОДУОДЕНІТІВ У ДІТЕЙ З ДИСПЛАЗІЄЮ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ**

14.01.10 – педіатрія

Автореферат дисертації на здобуття наукового
ступеня кандидата медичних наук

Київ – 2018

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАНМ України» (Київ)

Науковий керівник доктор медичних наук, професор **Муквіч Олена Миколаївна**, Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАНМ України» (м. Київ), головний науковий співробітник відділення хвороб сполучної тканини у дітей

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Бекетова Галина Володимирівна**, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (м. Київ), завідувач кафедри дитячих та підліткових захворювань;

доктор медичних наук, професор **Дуднік Вероніка Михайлівна**, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, завідувач кафедри педіатрії №2.

Захист дисертації відбудеться « 02 » листопада 2018 р. о 14.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д. 26.553.01 при ДУ «Інституті педіатрії акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАНМ України (04050, м. Київ, вул. П. Майбороди, 8).

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці ДУ «Інституту педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАНМ України» (04050, м. Київ, вул. П. Майбороди, 8).

Автореферат розісланий « 04 » грудня 2018 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

Л.В. Квашніна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Частота дітей з генетично детермінованою дисплазією сполучної тканини (ДСТ) в останні роки прогресивно збільшується у всьому світі (13,0% – 65,0%), а у школярів м. Києва та Київської області складає 37,8% (Т.І. Кадуріна, 2017; Л.І. Омельченко, 2009). Хронічна соматична патологія, яка формується на тлі дезорганізації екстрацелюлярного матриксу, має особливості перебігу та прогнозу, які необхідно враховувати при діагностиці та визначенні тактики лікування (В.Г. Кондрашова, 2014; А.Ф. Бабцева, 2010). Фенотипові ознаки ДСТ при захворюваннях шлунково-кишкового тракту (ШКТ), як органу, що містить найбільшу кількість колагенових волокон, визначаються від 30,0% до 72,0% випадків (З.В. Нестеренко, 2016). У структурі хвороб органів травлення у дітей превалює патологія гастродуоденальної зони (70,0-75,0%) (Ю.Г. Антипкін, 2018; Г.В. Бекетова, 2012; В.М. Дуднік, 2013). У дітей з пізно діагностованим, торпідним, схильним до рецидивуючого перебігу та недостатньою ефективністю превентивних і лікувальних засобів хронічний гастродуоденіт (ХГД) часто асоціюється з ДСТ (І.І. Іванова, 2010). Дані наукових досліджень щодо особливостей ХГД, які формуються у такої категорії дітей, досить дискутабельні, відсутні дані про патогенетичну роль порушень синтезу і трансформації колагену, що дозволило б визначити особливості клінічного перебігу, діагностики та медикаментозної корекції (Л.В. Кузнецова, 2011; А.С. Рудой, 2016).

Значимість досліджень морфофункціональних особливостей мукоцелюлярного бар'єру при захворюваннях органів травлення обумовлюється тим, що порушення цієї високоспецифічної структури, особливо при зміні синтезу окремих компонентів екстрацелюлярного матриксу СТ, призводять до зниження її стабільності, що побічно визначає зміни процесів слизоутворення, репарації мукозальної оболонки ШКТ, детоксикації, імуномодуляції та збільшує ризик формування деструктивних процесів (С.Г. Макарова, 2013; S. Cornick, 2015; О.В. Зав'ялова, 2014).

Аномалія гомеостазу базальних мембран (БМ), спричинена утворенням структурно відмінних форм колагену і порушенням механізмів регуляції метаболізму СТ, є критично важливою для запальних процесів ШКТ будь-якої локалізації (А.М. Abreu-Velez, 2012; С.В. Вернигородский, 2014; В.В. Чоп'як, 2013). Важливими маркерами патології позаклітинного матриксу, які визначають особливості патологічних процесів у мукозальному прошарку, є глікозаміноглікани (ГАГ) та окремі метаболіти глікопротеїнів (фукоза, сіалові кислоти) (J.M. Pickard, 2015; А.В. Ніколаєва, 2014). Однак сучасні дані з визначення цих показників у дітей з ХГД досить дискутабельні, а проведені дослідження мають різноплановий характер і часто не враховують стан СТ, що ускладнює вірогідність визначених параметрів (Е.Г. Романенко, 2012).

Розвиток запального процесу в гастродуоденальній зоні супроводжується змінами кількісного та якісного складу мікробіоценозу кишечника, які є результатом порушень структури та функції епітеліоцитів, підвищення проникності СО для бактеріальних токсинів та інших антигенів, імунного дисбалансу, гіперсенсibiliзації (S. Bengmark, 2013; L. Wei, 2017; R.K. Duary, 2012; R. Kumar, 2011). Результати

наукових досліджень не відкидають також значення порушень складу та функцій аутофлори як одного з факторів посилення дезорганізації екстрацелюлярного матриксу, змін структури та метаболізму СТ (О.Ю. Белоусова, 2011). Порушення складу мікробіоти у дітей з ДСТ виявляли у 8 разів частіше, ніж в обстежених, які не мали диспластичного фенотипу (І.І. Іванова, 2012).

Сказане вище обумовлює доцільність визначення особливостей клінічного перебігу, імунобіохімічних змін СО, структуральних, морфологічних та гістохімічних порушень при ХГД у дітей з ДСТ, що дозволить підвищити якість діагностики, обґрунтовано розробити персоналізовані підходи до терапії та поліпшити якість життя такої категорії хворих. Означене визначило вибір напрямку, мети і завдання дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана згідно з планом НДР ДУ «Інститут ПАГ ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України» і є фрагментом НДР № державної реєстрації 01.16.U001202 «Дослідження ролі вітамін-D-залежних механізмів розвитку адаптаційних можливостей організму в критичні періоди дитинства та патогенезі хронічної соматичної патології у дітей».

Мета дослідження: підвищити ефективність діагностики і лікування ХГД у дітей з ДСТ на підставі вивчення особливостей клінічного перебігу, біохімічних, імунологічних та морфологічних особливостей мукоциліарного бар'єру ШКТ у цієї категорії дітей.

Завдання дослідження:

1. Дослідити клініко-інструментальні особливості та перебіг ХГД у дітей з фенотиповими ознаками ДСТ.
2. Визначити концентрацію окремих складових мукоциліарного бар'єру (ГАГ, фукоза, сіалові кислоти) за їх показниками в копрофільтратах (КФ) дітей з ХГД при різних ступенях вираженості ДСТ.
3. Встановити концентрацію факторів специфічного та неспецифічного імунітету (IgA, sIgA, IgG, HBD2, лізоцим) у локальних секретах (слині та КФ) дітей з ХГД з урахуванням ступеню дезорганізації СТ.
4. Виявити структуральні (гістологічні та імуногістохімічні) особливості біоптатів СО шлунка з визначенням колагену IV типу та маркерів ГАГ (за PAS-реакцією) у власній пластинці (ВП) при ХГД у дітей з ДСТ.
5. Визначити кореляційну залежність та діагностичну важливість імунобіохімічних складових СО у дітей з ХГД при наявності та відсутності ДСТ з застосуванням методів дискримінантного і факторного аналізів.
6. Обґрунтувати доцільність відновлення та підтримки популяційної стабільності кишкової мікрофлори при ХГД у дітей з ДСТ і визначити її ефективність.

Об'єкт дослідження – хронічний гастродуоденіт у дітей з ДСТ.

Предмет дослідження – клінічні прояви, результати інструментальних досліджень, біохімічні та імунологічні показники в локальних секретах (слина і копрофільтрат), біоптати шлунка.

Методи дослідження – клінічні, біохімічні, імунологічні, морфологічні, імуногістологічні, гістохімічні, ендоскопічні, ультразвукові, математично-

статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше встановлені особливості клінічного перебігу ХГД на тлі ДСТ (ранній дебют захворювання, агресивний, прогресивний перебіг зі щорічними сезонними загостреннями, рецидивами та помірно інтенсивним, тривалим, ниючим абдомінальним больовим симптомом із нечіткою локалізацією больових відчуттів), частота та вираженість яких пропорційні до ступеня ДСТ, що відображає системність процесу та його обтяжливий вплив на перебіг основного патологічного процесу.

Уточнено, що специфікою гастроудоденальних запальних процесів у дітей з ДСТ є формування недостатності клапанно-сфінктерного апарату (недостатність кардії – у 63,6 %, дуодогастральний рефлюкс – у 90,9%) та вісцероптозу (гастроптоз – у 54,5%, нефроптоз – у 27,3%), частота яких збільшується відповідно до ступеня вираженості диспластикозалежних ознак, що доводить залежність їхнього формування від порушень вмісту основних типів колагену у ВП та зниження функціональних властивостей сполучнотканинного матриксу СО.

При розвитку запального процесу в верхніх відділах ШКТ у дітей з ДСТ вперше визначено зміни окремих біохімічних складових мукоциліарного прошарку, а саме, протеогліканів, які входять до складу БМ і слизових секретів: підвищується концентрація фукози та знижується вміст сіалових кислот (СК), що свідчить про можливість часткового розпаду глікопротеїнів, а збільшення виведення ГАГ підтверджує наявність динамічної деструкції біосинтезу колагену й інших білків міжклітинного матриксу до відносного превалювання процесів його деградації, вказує на зменшення щільності та збільшення дряблості міжклітинного матриксу, підвищення кількості муцинового прошарку з меншою в'язкістю.

Вперше встановлено, що у дітей з ХГД на тлі ДСТ концентрації НВД-2, імуноглобулінів (sIgA, IgA, IgG), лізоциму та СК в локальних секретах достовірно нижчі, ніж у дітей з ХГД без ДСТ і здорових.

У біоптатах дітей з ХГД встановлено виражену інтенсивну PAS-реакцію, порівняно з дітьми з асоційованою патологією, у яких у 87,5 % виявляється її зниження та/або відсутність. Уперше виявлено, що при ХГД у дітей з ДСТ підвищується експресія колагену IV типу у БМ поверхневого епітелію та епітелію залоз порівняно з показниками у дітей без ознак дисплазії – в 1,72 раза, за розповсюдженістю – в 1,6 раза, що визначає порушення будови епітеліальних, судинних БМ і є однією з причин прогресування фіброзу в цієї категорії дітей.

Для ідентифікації діагнозів (ХГД та ХГД на тлі ДСТ) вперше розроблено математичну модель за допомогою парних критеріїв дискримінантного, факторного аналізів та методу головних компонентів. З надійністю 86,5% підтверджено існування двох факторів варіативності значень вимірів: фактор набутого запального процесу та фактор порушення фізіології СТ. Доведено, що для достовірної ідентифікації діагнозу потрібно розглядати двійки показників: фукоза-СК в КФ; НВД2-sIgA в КФ; НВД2-лізоцим у КФ.

Вперше ідентифіковано діагностичні групи нетривіальною множиною напрямків варіації показників МГК: групі здорових дітей притаманна незалежність практично усіх показників; поєднана патологія характеризується скорельованою

підгрупою показників - фукоза, СК, IgA в КФ, антикореляцією з sIgA в КФ, IgG та sIgA в КФ, що підтверджує її гібридність; ХГД - корелюючими показниками IgA, IgG та ГАГ, sIgA в КФ; група з ДСТ - високою кореляцією лізоциму, IgA та СК в КФ, і фукоза в КФ з sIgA у слині, що покладено в основу діагностичних правил;

Доведено, що додавання комплексного препарату (мультикомпонентного пробіотика зі вмістом гелю природного мінералу смектиту) до стандартної схеми лікування ХГД сприяє нормалізації складових глікопротеїнів слизу (фукоза, СК) та факторів неспецифічного гуморального локального імунітету (HBD-2, лізоцим, sIgA, IgA, IgG).

Практичне значення отриманих результатів. На підставі виконаних досліджень розроблено спосіб діагностики стану локального імунітету при ХГД у дітей з ДСТ, який виконується малоінвазивним методом та має в собі визначення HBD-2 в КФ і слині (патент України на корисну модель №117480 від 26.06.2017).

Розроблено і впроваджено у практику охорони здоров'я доцільність відновлення та підтримки популяційної стабільності кишкової мікрофлори при ХГД у дітей з ДСТ. Введення в комплексне лікування препарату зі вмістом природного гелю смектиту сприяє покращенню загального стану здоров'я дітей, зменшенню частоти й тяжкості інтоксикаційного, диспепсичного, больового абдомінального синдромів і покращує стан мікробіоти товстого кишечника (інформаційний лист «Ентеросорбція в комплексному лікуванні дітей з соматичною патологією» №266-2014 від 2014р.).

Впровадження результатів дослідження у практику. Результати досліджень впроваджені у практику: комунальний заклад «Конотопська ЦРЛ ім. М. Давидова», санаторій «Жовтень», «Медичний центр «Добробут-поліклініка», комунальний заклад Маріупольської міської ради «Центр первинної медико-санітарної допомоги №6» м. Маріуполя, комунальний заклад охорони здоров'я «Корсунь-Шевченківський Центр первинної медико-санітарної допомоги» Корсунь-Шевченківської районної ради Черкаської області, дитяча клінічна лікарня №6 Шевченківського району м. Києва, комунальний заклад «Ставищанський районний центр первинної медико-санітарної допомоги» Ставищанської районної ради Київської області, Красилівська амбулаторія загальної практики-сімейної медицини. Видано інформаційний лист «Ентеросорбція в комплексному лікуванні дітей з соматичною патологією» №266-2014 від 2014р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є завершеним, самостійним науковим дослідженням. Автор особисто виконала інформаційно-патентний пошук, проаналізувала наукову літературу з обраної теми, особисто сформулювала мету роботи та завдання дослідження. Самостійно провела вибір хворих і розробила дизайн дослідження, здійснила клінічне спостереження, виконала обробку результатів клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження. Аналіз і узагальнення результатів дослідження, статистична обробка отриманих даних, оформлення всіх розділів дисертаційної роботи автор виконала самостійно, на підставі чого були підготовлені до друку наукові статті, сформульовано висновки та розроблені практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Основні ідеї та результати дослідження

висвітлені у доповідях на всеукраїнських і міжнародних конференціях, міжнародних медичних конгресах: XVI Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Сидельниковські читання) (м. Запоріжжя, 23-25 вересня 2014); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Мультидисциплінарний підхід в педіатрії та сімейній медицині» (м. Київ, 16-17 квітня 2015); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної, соціальної педіатрії та дитячої неврології» (м. Київ, 17-18 березня 2016); V ювілейному міжнародному медичному конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (м. Київ, 19-21 квітня 2016); XVIII всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Сидельніківські читання) (м. Львів, 21-23 вересня 2016); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії: міждисциплінарний підхід в лікуванні та реабілітації дітей» (м. Київ, 23-24 березня 2017).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 9 наукових праць, із них 6 у фахових виданнях (3 статті – в журналах, що входять до наукометричних баз даних Web of Science), та 2 тези доповіді. Одержано деклараційний патент України на корисну модель.

Структура й обсяг дисертації. Дисертаційну роботу викладено на 221 сторінці друкованого тексту, що містить вступ, огляд літератури, матеріали та методи дослідження, результати власних досліджень, висновки, практичні рекомендації та список використаних джерел. Список використаних джерел складається з 201 посилання і розміщений на 20 сторінках. Роботу ілюструють 28 таблиць, 47 рисунків, які розміщені на 3 цілих сторінках.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Обстежено 127 дітей (63 дитини з *H.pylori* асоційованим ХГД в періоді неповної ремісії, яким на попередніх етапах проведена ерадикаційна терапія з наступним негативними результатами на *H.pylori*). До 1-ої групи увійшли 33 дитини з ХГД на тлі ДСТ, до 2-ої - 30 пацієнтів з ХГД без фенотипових ознак ДСТ. Групи порівняння склали 64 дитини без запального процесу в гастродуоденальній зоні: з вираженими ознаками ДСТ (3-тя група) та без ДСТ, здорові діти (4-та група).

Діагноз ХГД виставлявся відповідно до наказу МОЗ України №59 від 29.01.2013р. «Про затвердження протоколів діагностики та лікування захворювань органів травлення у дітей», ДСТ – за класифікацією Т Мілковської-Димитрової в модифікації Л.Н. Абакумової (2006) за кількістю балів (б): легка ступінь дисплазії (варіант норми) – ≤ 12 б, помірна – 13-23 б, виражена – ≥ 24 б. Метаболізм СТ визначали за динамікою експресії в добовій сечі оксипроліну та ГАГ методом преципітації цетилперідіумхлориду (Ю.А. Вельтищев, 1979; К.Д. Краснопольский, 1985). Дослідження виконане з дотримання положень GCP (1996), Конвенції про права людини та біомедицини (від 04.04.1997), Гельсинської декларації Всесвітньої медичної асоціації (1964-2002рр.), Наказу МОЗ України №281 від 01.11.2001.

Критерії додавання у дослідження: верифікований діагноз хронічний гастрит/дуоденіт чи ХГД, інфікованість і пролікованість від *H.pylori* на попередніх етапах обстеження та відсутність *H.pylori* на час проведення дослідження (для перших двох груп); наявність клінічних симптомів запального процесу в верхніх відділах ШКТ; вік 12-17 років; інформована згода батьків; відсутність органічних, системних та метаболічних захворювань. Критерії виключення: інфекційні процеси, серед них запальні захворювання ШКТ інших локалізацій; синдром мальабсорбції; прийом антибактеріальних, імуномодуючих препаратів упродовж минулих трьох місяців.

Усім дітям проводили загальноклінічні та біохімічні аналізи крові, сечі й калу, фіброгастроудоденоскопію (ФГДС) – ендоскопом OLYMPUS CV-150 (Японія), ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини. Дослідження моторної та евакуаторної функцій здійснювали методом гідросонографічного (ГСГ) дослідження шлунку. Кількісне визначення гуморальних факторів місцевого імунітету (sIgA, IgA, IgG) в КФ і слині проведене методом радіальної імунодифузії в гелі (G. Mancini, 1965), дефензинів (HBD-2) – методом імуноферментного аналізу з використанням комерційного набору « β -Defensin 2 ELITA Kit», виробник Immundiagnostik AG, Німеччина. Концентрацію лізоциму в слині та КФ визначали за методикою з використанням сухого порошку одностійної культури *Micrococcus lysodeiticus* (Н.С. Мотавкіна, 1979). У слині та КФ визначали концентрацію глікозаміногліканів (В.С. Камишніков, 2002), фукози (метілпентози) (А.А. Покровський, 1969), сіалових кислот (В.С. Камишніков, 2009) в перерахунку на грам білка згідно з методом Лоурі (О.Н. Lowry, 1951).

Для визначення морфологічних особливостей ендоскопічні біоптати фіксували у 10,0% розчині нейтрального забуферного формаліну та опрацьовували за загальноприйнятою гістологічною методикою (О.В. Волкова, 1982). Слизеутворювальну функцію епітеліоцитів визначали гістохімічним методом за допомогою PAS-реакції з шифф-йодною кислотою (Е. Пирс, 1962). Імуногістохімічні особливості біоптатів шлунку з дослідженням вмісту Collagen Typ IV (Ab-3), Thermo Scientific визначали непрямым стрептавидин-пероксидазним методом (Н.Т. Райхлина, 2012). Інтерпретацію результатів імунозабавлення проводили з використанням моноклональних антитіл до Collagen Typ IV. При дослідженні біоптатів використано мікроскоп Axioskop 40 (Німеччина) та Olympus CX із комп'ютерною приставкою із фотодокументуванням.

Для ад'ювантної терапії застосовано комплексний український мультипробіотик, який містить біомасу клітин симбіозу пробіотичних мікроорганізмів, КУО/г: лактобацил – $1,0 \times 10^9$, біфідобактерій – $1,0 \times 10^9$, молочнокислих стрептококів – $1,0 \times 10^8$, пропіоновокислих бактерій – $1,0 \times 10^8$, оцтовокислих бактерій – $1,0 \times 10^5$ з додаванням бентоніту, як сорбенту на основі природного глинистого полімінералу, дрібнодисперсна структура якого формує гель з багатим мікро- і макроелементним складом (Д.С. Янковський, 2017).

Статистичну обробку параметричних та непараметричних результатів виконано в системі R. Відмінність і незалежність груп визначено за t-критерієм Стюдента, критерієм ϕ^* з кутовим перетворенням Фішера, пірсонівським тестом χ^2

з корекцією Єйтса, G-тестом, T-критерієм Уелча та U-критерієм Манна-Уїтні. Діагностичні кластери промодельовано методом дискримінантного аналізу (ДА). Статистична достовірність між частотними даними у вигляді таблиць спряженості та відношення шансів обчислено згідно з точним тестом Фішера. Взаємозв'язок показників визначено за коефіцієнтами кореляції. Латентні фактори в багатовимірних даних з'ясовано методом факторного аналізу (ФА), до аналізу розмірностей застосовано метод головних компонентів (МГК).

Результати дослідження та їх обговорення. При проведенні аналізу особливостей клінічного перебігу ХГД встановлено, що в 1-ій групі пацієнтів порівняно з 2-ою помічався більш ранній початок захворювання – $(6,0 \pm 1,1)$ років, $p < 0,05$, агресивний, прогресивний перебіг зі щорічними сезонними загостреннями (51,5% пацієнтів), рецидивами та помірно інтенсивним, тривалим, ниючим абдомінальним больовим симптомом із нечіткою локалізацією больових відчуттів [OR = 6,09 (CI 1,21–30,61)], що поєднувалось з вираженими проявами симптомів неспецифічної інтоксикації [OR = 5,88 (CI 1,31–26,38)]. За даними ГСГ верхніх відділів ШКТ у 21 (63,6%) дитини виявлено недостатність кардії, у 29 (87,9%) – гастроєзофагальний та/або дуоденогастральний рефлюкси, у 27 (81,8%) – рефлюкс-езофагіт, у 18 (54,5%) – виражений гастроптоз, у 12 (36,4%) – гастропатію й у 21 (63,6%) – дуоденогастропатію, в 11 (36,7%) – неповне закриття воротаря, у 2 (6,1%) – гастроптоз та кили стравохідного отвору діафрагми.

Для підтвердження діагнозу ХГД (відповідно до наказу МОЗ України №59 від 29.01.2013) проведено ФГДС з прицільною біопсією. У 24 (72,7%) дітей 1-ої групи помічалась недостатність кардії, гіперемія СОШ, у 15 (45,5 %) – підвищена кількість жовчі в шлунку, у 12 (36,4 %) – гіперемія нижньої третини стравоходу, неповне закриття воротаря. У 2-ій групі гіперемію СО виявлено у 23 (76,7 %) дітей, недостатність кардії – в 19 (63,0 %), підвищену кількість жовчі в шлунку у 13 (43,3 %), неповне закриття воротаря – у 6 (20,0 %) та гіперемію нижньої третини стравоходу – у 5 (16,7 %), встановлено наявність антрального та/або фундального гастриту.

У дітей із ХГД визначені зміни окремих мукозальних імунобіохімічних складових, основою яких є об'єднуючий ефект процесу запалення: високі концентрації антимікробних пептидів НВД-2 у слині [$(3,16 \pm 0,04)$ нг/мл] та КФ [$(98,63 \pm 5,86)$ нг/мл] порівняно з 4-ою групою, $p < 0,05$. У дітей із ДСТ НВД-2 достовірно нижчі за контрольні, як у дітей, не обтяжених гастродуоденальною патологією – у слині [$(1,89 \pm 0,12)$ нг/мл], так і в дітей 1-ої групи – [$(1,72 \pm 0,07)$ нг/мл], в КФ – [$(61,1 \pm 4,57)$ нг/мл] та [$(20,66 \pm 1,4)$ нг/мл], відповідно, за рахунок збільшення йонної сили розчину при високій концентрації солей і білків плазми в СО у дітей з ДСТ. При цьому конкурентне пригнічення антимікробної активності дефензинів виникає шляхом утворення комплексів із α -антитрипсином, α -антихімотрипсином, α -макроглобуліном або обумовлюється АДФ-рибозириванням пептиду, що опосередковано знижує його антимікробну активність.

При ХГД в секретах підвищується концентрація IgA – у слині [$(0,04 \pm 0,003)$ г/л] та КФ [$(0,044 \pm 0,003)$ г/л], що визначає посилення місцевого захисту при запальній відповіді, тоді, як у дітей 1-ої групи помічається зниження продукції та

секреції IgA як у слині $[(0,03 \pm 0,003) \text{ г/л}]$, так і в КФ $[(0,02 \pm 0,002) \text{ г/л}]$, що свідчить про недостатність та/або виснаження локальних захисних механізмів. У дітей з поєднаною патологією відмічається зменшення секреції IgG щодо дітей з ХГД без ДСТ як у слині ($p_{1,2}=0,003$), так і в КФ ($p_{1,2}=0,07$), що опосередковано визначає зниження здатності до нейтралізації агресивних факторів (потенційно патогенних бактерій, вірусів, токсинів), нижчу здатність до активації системи компліменту та зменшення процесів фагоцитозу. В слині $[(11,59 \pm 1,62) \text{ мг/л}]$ та КФ $[(4,42 \pm 0,17) \text{ мг/л}]$ дітей 1-ої групи визначено нижчий вміст лізоциму порівняно з 2-ою ($p_{1,2}=0,02$, $p_{1,2}=0,0074$) та 4-ою ($p_{1,4}=0,0023$, $p_{1,4}=0,0021$) групами, що визначає недостатність неспецифічної гуморальної імунної відповіді, яка пов'язана з первинним дефектом мікромакрофагальної ланки імунологічного захисту організму та збільшенням лімфоплазмодитарної і гранулоцитарної інфільтрації в місцях запалення, що погіршує перебіг запальних процесів ШКТ, під час яких розвивається деструкція захисного прошарку СО, посилюються дистрофічні зміни та підвищується ризик розвитку атрофічних процесів СО.

Головними маркерами патології позаклітинного матриксу, які характеризують стан СТ та ступінь запального деструктивного процесу, є зміна концентрації протеогліканів та глікопротеїнів, ГАГ, фукози та СК у фізіологічних рідинах організму (слині, КФ). Виявлене підвищення рівня ГАГ, як зв'язуючого елемента для води в міжклітинній рідині, в обох групах дітей з ДСТ порівняно з дітьми 2-ої та 4-ої груп ($p_{1,2}=0,01$; $p_{3,4}=0,01$) указує на зменшення щільності міжклітинного матриксу, підвищення кількості секрету (муцинового прошарку) з меншою в'язкістю, що збільшує дряблість екстрацелюлярного матриксу та підтверджує наявність динамічної деструкції біосинтезу колагену у цих груп пацієнтів, що призводить до превалювання процесів його деградації.

Збільшення концентрації фукози та зниження СК в КФ дітей 1-ої групи є відображенням деструкції СТ та виведення глікопротеїдів при запальних процесах мукозального прошарку, що обумовлює формування адаптивної реакції організму та компенсаторну секрецію слизу з високими цитопротекторними властивостями. Прогресування цих процесів у подальшому призведе до виснаження захисних властивостей муцинового прошарку, підвищеної деструкції тканин, що може посилюватися впливом патогенної мікрофлори, порушенням імунорегуляції або харчовою гіперсенсibiliзацією з негативним впливом на ентероцити СО такої категорії дітей.

Таким чином, у дітей з ХГД спостерігається очікуване зростання НВД-2, лізоциму, імуноглобулінів (sIgA, IgA, та IgG), фукози, СК в локальних секретах. При розвитку гастродуоденіту на тлі ДСТ в локальних складових слизового прошарку спостерігається зворотна картина: НВД-2, імуноглобуліни, лізоцим та СК нижчі за такі не лише при ХГД, а й у здорових дітей.

Виявлені зміни мукоциліарного прошарку визначають дестабілізацію захисних функцій СО, їхню меншу витривалість для проникнення токсинів та алергенів, що збільшує ймовірність раннього розвитку деструктивних процесів, призводить до сповільненої регенерації та дестабілізації слизового захисту і зниження резистентності СО гастродуоденальної зони. Отже, асоційована з дисплазією

патологія верхніх відділів ШКТ не тільки змінює його перебіг, й діє як обтяжувальний фактор основного патологічного процесу.

Порівняльний розгляд показників у групах з використанням описових статистик та одомірного апарату статистичного висновку (*box-plot*) дає фрагментовану, обмежену картину складного, системного явища (рис. 1).

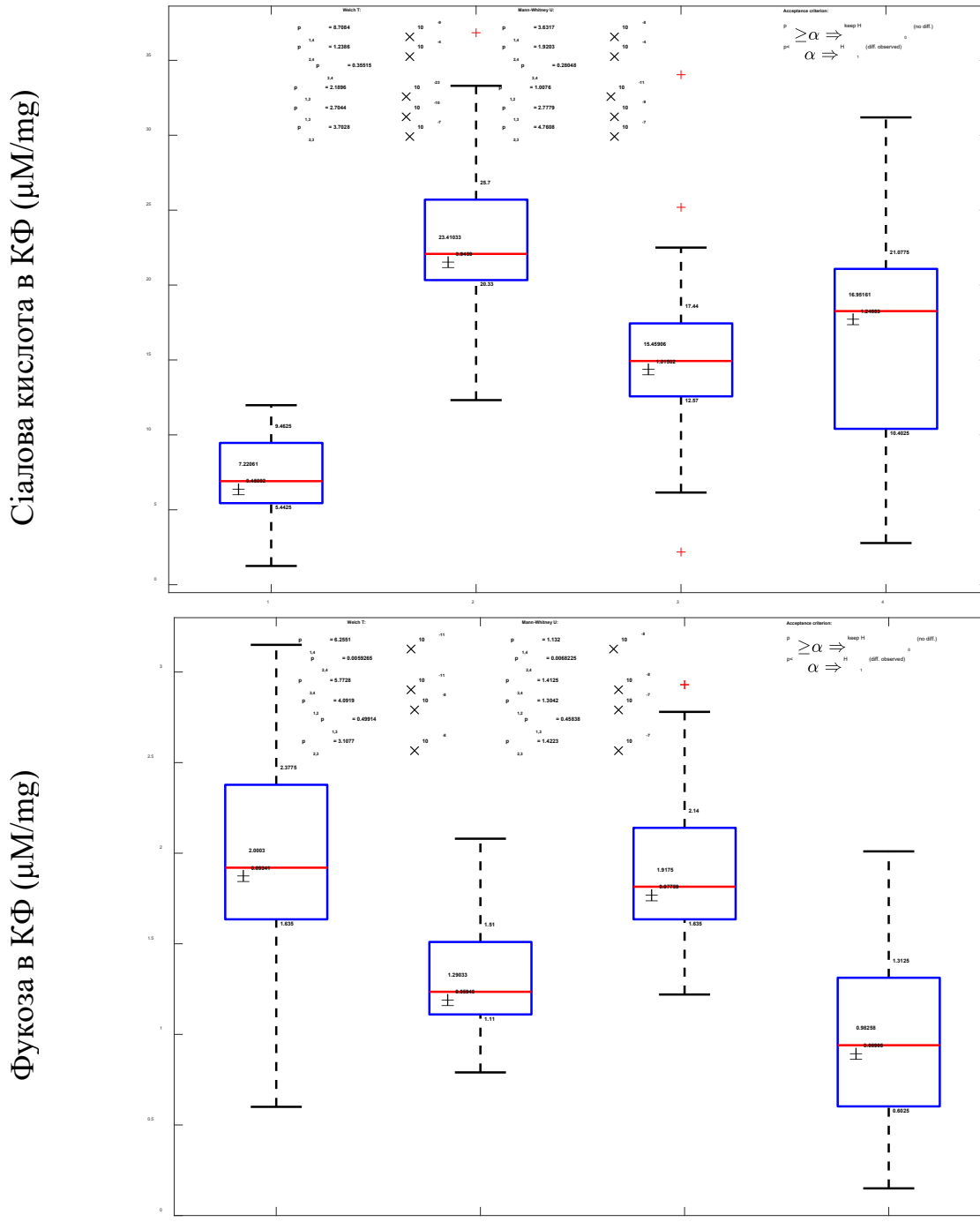


Рисунок 1. Біохімічні константи мукоцелюлярного бар'єру дітей за показниками в КФ.

Примітка:

1 – група з ХГД на тлі DST;
3 – група з DST;

2 – група з ХГД;
4 – здорові діти.

Лише деякі пари показників дозволяють класифікувати всі 4 групи з загальною точністю понад 75,0 % – sIgA та НВД-2 в КФ, лізоцим у КФ та IgA у слині, НВД-2 в КФ, фукоза та НВД-2 в КФ, ГАГ і лізоцим у КФ і СК та фукоза в КФ.

На основі досліджень імунобіохімічних показників у локальних секретах можна стверджувати про існування двох факторів, що забезпечують варіативність значень вимірів в кожній групі: фактор набутого запального процесу та фактор наслідкового порушення фізіології СТ.

При спробі скористатися отриманими результатами в діагностиці нових пацієнтів виникають труднощі, пов'язані саме з залежністю середнього рівня показника від наявності цих факторів, що визначає необхідність застосування квадратичного ДА. Задачу залучення нового пацієнта до конкретної групи доцільно вирішувати при використанні одразу декількох показників, тобто знайти кордони між зонами, відповідні до кордону між діагнозами, при застосуванні лінійного та квадратичного ДА. На рисунку 2 представлено точність класифікацій однієї групи щодо трьох інших у відсотках, отримано зони діагнозів, знайдено найбільш прогностично найкорисніші двійки, які доцільно використовувати при автоматичній діагностиці пацієнтів.

При застосуванні ФА 13 показників спроектовано у два головні (рис. 3). Виявлена кореляційна інтерпретація з достовірним підтвердженням класифікації, яка показує конфігурацію в системі ГК, характерну для певної діагностичної групи. Група з ХГД на тлі ДСТ, незважаючи на свій розмитий характер, який проявляється нечіткими кордонами порівняно з межами інших класів серед різних показників, є не інтерполяцією окремих станів (ХГД і ДСТ), а повноцінним «діагнозом», що було сповна виявлено завдяки переходу до двофакторного базису з промакс-обертанням.

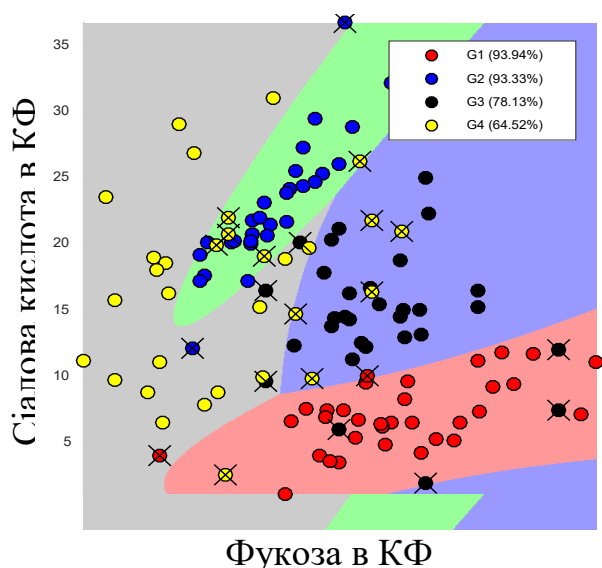


Рисунок 2. Класифікація діагнозів за двійками показників: фукоза, СК в КФ, загальна точність 82,54 %.

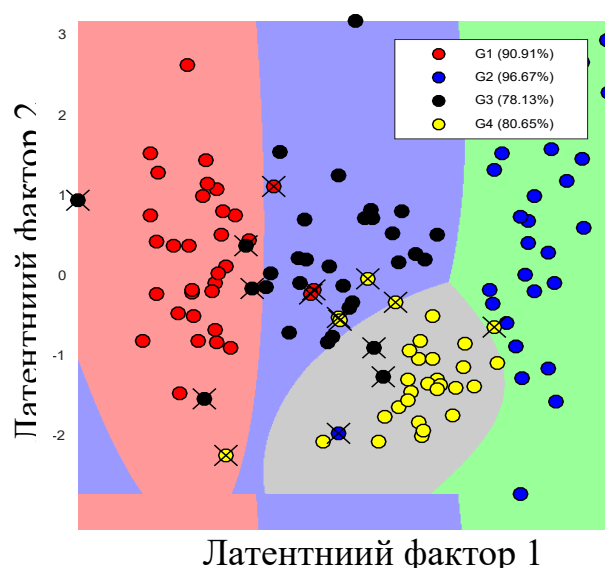


Рисунок 3. Класифікація діагностичних груп серед показників двох перших латентних факторів методом квадратичного ДА, загальна точність 86,5 %

Примітка: G1 – ХГД на тлі ДСТ; G2 – ХГД; G3 – ДСТ; G4 – здорові діти.

МГК визначено кореляційні конфігурації, характерні для кожної групи, та сформульованні діагностичні правила (рис.4).

Здоровим дітям притаманна незалежність практично всіх показників, дані пацієнтів 1-ої групи мають вельми скорельовану підгрупу показників (фукоза, СК, IgA в КФ), які антикорельовані з sIgA в КФ, для них характерна пара з антикорелятивними властивостями IgG, sIgA та ГАГ у КФ, що підтверджує гібридність цієї групи та принципово відрізняє від 2-ої групи.

При проведенні біопсії СО шлунку та ДПК дітям з ХГД встановлені структурні зміни, які у 81,3% дітей характеризувались лімфоцитарно-плазмоцитарною інфільтрацією ВП та епітелію залоз, у 68,8% – набряком, 62,5% – дистрофічними змінами епітелію, у 52,9% – вогнищами фіброзу, у 47,1% – зміною архітекtonіки залоз, еозинофільною інфільтрацією, що підтверджувало запальний генез захворювань верхніх відділів ШКТ.

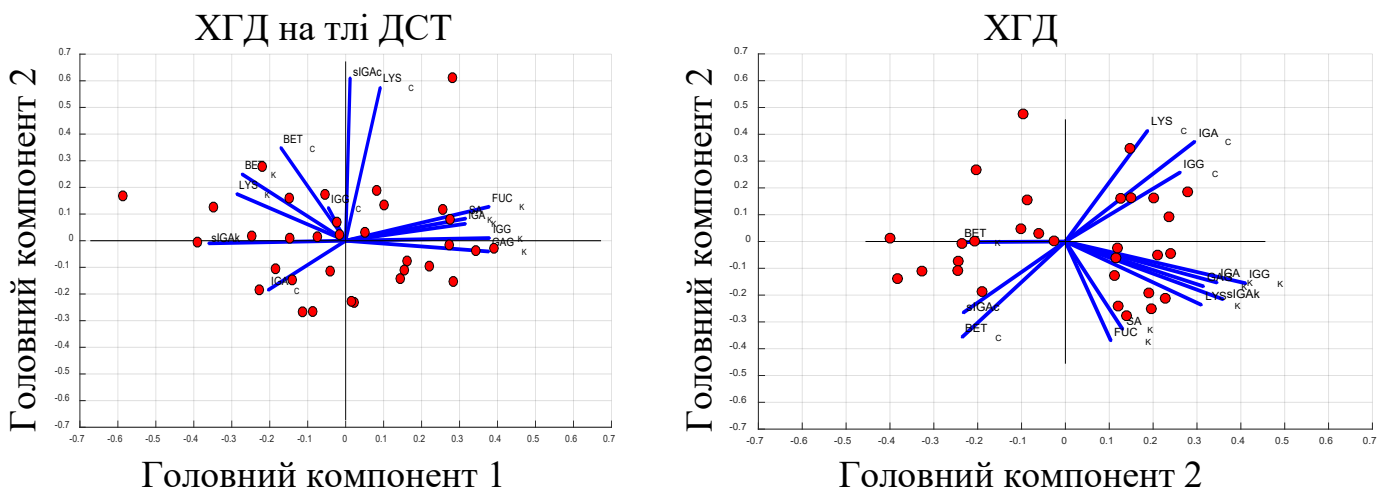


Рисунок 4. Кореляційні конфігурації імунобіохімічних показників локальних секретів при застосуванні методу головних компонент.

У біоптатах СО пацієнтів з вираженим ступенем дисплазії, частими загостреннями, які потребували стаціонарного лікування, з найбільшою частотою визначали щільну лімфоцитарно-плазмоцитарну інфільтрацію власної платівки (ВП) та епітелію залоз (81,3 %), виражений набряк дифузного характеру (68,8%), порушення архітекtonіки та дистрофію епітелію (62,5%), мікроерозії шлунку (6,7%), інфільтрацію еозинофілами ≥ 10 -15 клітин у полі зору (43,8%) та розповсюджені вогнища фіброзу у ВП (37,5%). У 37,5% цих дітей за даними гістологічних досліджень встановлено виражений, антральний, неактивний ХГД, у 31,2% – помірний, антральний, неактивний та помірний, а у 12,5% – антрально-фундальний, неактивний, у 6,3% дітей – виражений, антрально-фундальний, неактивний та ерозивний гастродуоденіт. Встановлено залежність морфологічних змін СОШ та ДПК від ступеня вираженості ДСТ: вогнища фіброзу [OR=1,13(1,00-1,28)], інфільтрація еозинофілами [OR=0,83 (0,76-0,90)], дистрофічні зміни епітелію [OR=1,08 (1,01-1,15)], зміна архітекtonіки залоз [OR=2,28 (2,14-2,42)]. У 87,5% цієї категорії дітей інтенсивність PAS-реакції знижена порівняно с дітьми з ХГД без ДСТ

[OR=7,0 (CI 1,14–42,97)] або не проявлялась узагалі, що свідчило про порушення у них позаклітинного матриксу, перивазальне зниження нейтральних ГАГ та/або їхню відсутність, що посилювало формування інтерстиціального набряку, мікроциркуляторних порушень та проникливість слизового бар'єру. Середня експресія колагену IV типу у дітей з ХГД без ДСТ не виражена, спостерігалася, переважно в стінці судин м'язової та ВП з інтенсивністю та розповсюдженістю 1-2б, а в БМ поверхневого епітелію та епітелію крипт у вигляді тонкої переривчастої смуги. У дітей з асоційованою патологією інтенсивність експресії колагену IV типу в БМ поверхневого епітелію та епітелію залоз перевищує показник у дітей без ознак дисплазії в 1,72 раза ($p=0,003$), а за розповсюдженістю – в 1,6 раза ($p=0,009$). Інтенсивна руйнація генетично зміненого колагену IV типу у дітей із ДСТ призводить до його розрідження, розщеплення та відкладення в БМ, що призводить до збільшення проникнення у тканини білків та глікопротеїнів плазми крові, посилення запального процесу, що стає причиною «замкнутого кола».

Після проведення терапії згідно з протоколом V Маастрихтського консенсусу (P. Malfertheiner et al., 2017), в якому рекомендовано при *H. pylori*-асоційованих запальних процесах призначати пробіотичні препарати, проведені курси адьювантної терапії вітчизняним комплексним мультипробіотичним препаратом з додаванням гелю смектиту по 1 пакетику 3 рази на добу між прийомами їжі курсом 20 днів. Оцінка клінічних симптомів до та після терапії свідчила про зменшення інтенсивності абдомінального больового ($p=0,01$) та диспептичного синдромів ($p=0,01$), частоти й тяжкості рецидивів ($p=0,04$), проявів неспецифічної інтоксикації (поліпшення емоційного стану, збільшення тривалості сну, підвищення фізичної активності та витривалості, зниження частоти й тяжкості головного болю), $p=0,03$.

Додавання мультипробіотиків з гелем смектиту до комплексного лікування сприяло нормалізації окремих показників локальних захисних механізмів, а саме підвищенню рівня HBD-2 у слині – [(1,93±0,06) нг/мл] і КФ – [(27,02±1,38) нг/мл], ($p_{\text{слина}}=0,03$, $p_{\text{КФ}}=0,03$), показників гуморального імунітету та лізоциму як в слині ($p=0,001$), так і в КФ ($p=0,001$), що визначає збільшення імунопротективних властивостей секретів для протидії адгезії патогенних мікроорганізмів (таблиця 1).

Результати, отримані в динаміці, свідчили про зменшення концентрації фукози та підвищення СК, наближаючи ці показники до таких у групі контролю ($p_{\text{фукоза}}=0,046$, $p_{\text{СК}}=0,002$), що опосередковано свідчило про зниження інтенсивності деструктивних процесів. Підвищення вмісту СК, як наймобільніших структур муцинового прошарку, визначало зменшення розпаду полімерних структур слизу та нормалізацію синтезу окремих компонентів слизового гелю (В.В. Сова, 2015).

Зниження вмісту фукози, яка має критичне значення для процесів взаємодії з мікробіотою порівняно з іншими вуглеводами та є не тільки енергією для клітин, живильним середовищем для пробіотичної мікрофлори, а й тимчасовим конкурентним інгібітором для лектинів патогенів, визначає зниження навантаження на муциновий прошарок та нормалізацію мікробіоти.

Отримані дані доводять цитомукопротекторні властивості препарату, його участь у відновленні мікробіоти, поліпшенні метаболізму СТ, нормалізації складу та функцій СО.

Динаміка окремих складових муцинів при ХГД у дітей з ДСТ

Показники		Основна група, n=33		Група контролю, n=32
		До лікування	Після лікування	
Слина	HBD-2, нг/мл	1,72±0,07	(1,93±0,06)*	(2,64±0,09)**
	sIgA, г/л	0,52±0,052	(0,41±0,02)*	(0,36±0,05)**
	IgA, г/л	0,03±0,003	0,03±0,001	0,03±0,001
	IgG, г/л	0,14±0,01	0,15±0,01	0,15±0,01
	Лізоцим, мкг/л	7,33±0,73	(9,0±0,6)*	(11,98±0,71)**
Копрофільтрат	HBD-2, нг/мл	20,66±1,4	(27,02±1,38)*	(31,03±1,85)**
	sIgA, г/л	0,43±0,04	(0,22±0,02)*	(0,18±0,01)**
	IgA, г/л	0,02±0,002	(0,03±0,003)*	(0,04±0,002)**
	IgG, г/л	0,07±0,004	0,067±0,003	(0,05±0,003)**
	Лізоцим, мкг/л	2,25±0,08	(2,65±0,09)*	(3,36±0,08)**
	ГАГ, мкМ/мг	1,07±0,09	1,06±0,02	1,06±0,03
	Фукоза, мкМ/мг	2,0±0,09	(1,66±0,07)*	(0,99±0,09)**
	СК, мкМ/мг	7,22±0,45	(8,42±0,33)*	(16,95±1,24)**
Примітки: 1. *- різниця в показниках до та після лікування, $p \leq 0,05$, 2.** - різниця в показниках до лікування та групи контролю, $p \leq 0,05$				

ВИСНОВКИ

1. Частота дітей з ДСТ прогресивно збільшується у всьому світі (13,0% – 65,0%), у школярів м. Києва та Київської області – до 37,8%. Хронічна соматична патологія, яка формується у такої категорії дітей, має особливості перебігу та прогнозу, які необхідно враховувати при діагностиці та визначенні тактики лікування. У дітей із захворюваннями ШКТ як органу, що містить найбільшу кількість колагенових волокон, частота ДСТ коливається від 30% до 72%, що визначає актуальність дослідження асоційованої патології у дітей для обґрунтування й розробки персоніфікованих підходів до діагностики і терапії.

2. Встановлено, що особливостями клінічного перебігу ХГД на тлі ДСТ є: ранній дебют захворювання (6,0±1,1) років, $p < 0,05$, прогресивний перебіг зі щорічними сезонними загостреннями, рецидивами та субклінічною маніфестацією – помірно інтенсивний, тривалий, ниючий абдомінальний больовий синдром із нечіткою локалізацією больових відчуттів [OR=6,09 (CI 1,21–30,61)], що поєднується з вираженими проявами симптомів неспецифічної інтоксикації [OR=5,88 (CI 1,31–26,38)]. Частота й вираженість клінічних симптомів пропорційна до ступеня диспластичних уражень, що є відображенням системності процесу та його обтяжливого впливу на перебіг ХГД.

3. При гастроудоденальних запальних процесах у дітей частота визначення

недостатності клапанно-сфінктерного апарату (недостатність кардії – у 63,6%, дуоденогастральний рефлюкс – у 90,9%), вісцероптозів (гастроптоз – у 54,5%) збільшується відповідно до ступеня вираженості фенотипових диспластикозалежних ознак, що визначається мезенхімальною неспроможністю гладком'язових волокон, слабкістю периферичної іннервації та доводить залежність їхнього формування від умісту колагену у ВП при зниженні функціональних властивостей сполучнотканинного матриксу СОШ.

4. У дітей з ХГД у сліні та копрофільтратах встановлено підвищення НВД-2, лізоцим, sIgA, IgA, IgG, в основі яких лежить ефект запалення, а в дітей з ХГД на тлі ДСТ зазначені показники знижені, $p < 0,05$, що визначає вроджену недостатність їхнього синтезу або інтенсивне виснаження захисних функцій СО та є обтяжувальним фактором для перебігу патологічних процесів у пацієнтів з поєднаною патологією.

5. При розвитку запального процесу в верхніх відділах ШКТ у дітей з ДСТ змінюється склад протеогліканів СО, які входять до складу клітинних мембран і слизових секретів: підвищується виведення ГАГ як зв'язуючого елемента для води в міжклітинній рідині – $[(1,07 \pm 0,09) \text{мкМ/мг}]$, фукози $[(2,0 \pm 0,09) \text{мкМ/мг}]$, знижується вміст СК $[(7,22 \pm 0,45) \text{мкМ/мг}]$, $p < 0,05$.

6. Встановлено, що морфологічні зміни СОШ та ДПК при ХГД у дітей характеризуються вираженою лімфогістіоцитарною інфільтрацією зі значним вмістом еозинофілів, поширеним набряком, дистрофічними змінами епітелію залоз та розповсюдженими вогнищами фіброзу, що визначає високий ризик ранньої хронізації з формуванням істинних атрофічних процесів, частота і вираженість яких залежать від ступеня ДСТ. Гістохімічно в СО біоптатів дітей із ХГД встановлено виражену інтенсивну PAS-реакцію $[\text{OR} = 0,14 \text{ (CI } 0,02 - 0,88)]$ порівняно з дітьми з асоційованою патологією, у 87,5% яких виявляється перивазальне зниження нейтральних ГАГ та/або їхня відсутність, що посилює формування інтерстиціального набряку, мікроциркуляторних порушень та проникливість слизового бар'єру.

7. При ХГД у дітей з ДСТ експресія колагену IV типу у БМ поверхневого епітелію та епітелію залоз перевищує показник у дітей без ознак дисплазії – в 1,72 раза, а за розповсюдженістю – в 1,6 раза, що визначає порушення будови епітеліальних, судинних БМ та можливість прогресування фіброзу. Порушення формування опорнотрофічних функцій СТ і периваскулярного екстрацелюлярного матриксу знижують регенераторні функції з розвитком атрофії СО й раннього формування фібротичних процесів, що може бути однією з основних причин частих рецидивів запального процесу та недостатньої ефективності терапевтичних заходів.

8. Для ідентифікації діагнозів (ХГД, ХГД на тлі ДСТ) встановлена відповідність імунобіохімічних показників у локальних секретах із біологічним підґрунтям, з надійністю 86,5% підтверджено існування двох факторів варіативності значень вимірів: фактор набутого запального процесу та фактор порушення фізіології СТ. Серед двійок нетрансформованих показників діагностичні межі носять нетривіальний характер і дають високу надійність коректної класифікації (82,5-70,6%). Для достовірної ідентифікації ХГД на тлі ДСТ доцільно розглядати двійки

показників фукоза-СК; HBD2-sIgA; HBD2-лізоцим в КФ.

9. Встановлено, що варіація значень показників оптимально пояснюється двомірною системою ГК, що дозволяє ідентифікувати діагностичну групу нетривіальною множиною напрямків: група здорових дітей характеризується незалежністю більшості показників у просторі ГК; група з ХГД на тлі ДСТ – скорельованою підгрупою – фукоза, СК, IgA в КФ, антикореляцією з sIgA в КФ та IgG, ГАГ у КФ, що підтверджує її гібридність; група з ХГД – корелюючими показниками IgA, IgG та ГАГ, sIgA в КФ.

10. Доведено, що додавання мультикомпонентного пробіотика з гелем природного мінералу смектиту до схеми лікування ХГД призводить до нормалізації клінічної симптоматики, окремих складових глікопротеїнів слизу (фукоза, СК) та факторів неспецифічного імунітету (HBD-2, лізоцим, sIgA, IgA, IgG), $p \leq 0,05$.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Для впровадження до практики охорони здоров'я рекомендується:

1. Діти від батьків із фенотиповими ознаками дисплазії й функціональними та органічними ураженнями ШКТ, які мають в анамнезі перинатальну патологію з розвитком гіпоксії (токсикоз, загроза переривання вагітності на ранніх термінах, патологічні пологи, асфіксія, недоношеність, затримка внутрішньоутробного розвитку з морфофункціональною незрілістю, перинатальні ішемічні ураження), низький ІМТ та фенотипові ознаки ДСТ, потребують проведення заходів для запобігання розвитку запальних процесів в верхніх відділах ШКТ (грудне вигодовування, раціональне збагачене білками харчування, желатинвмісними продуктами, мікроелементами та вітамінами, запобігання стресам, психологічному перевантаженню, санації хронічних вогнищ інфекції).

2. При наявності мінімальної клінічної симптоматики уражень верхніх відділів ШКТ у дітей з ДСТ необхідне активне спостереження, що обумовлено субклінічною маніфестацією запального процесу в верхніх відділах ШКТ, прогресивним або рецидивуючим перебігом, з проведенням ретельної діагностики, а при встановленні діагноза ХГД – активне моніторування стану здоров'я.

3. Застосування неінвазивних інструментальних методів діагностики (ГСГ) та дослідження окремих імунобіохімічних складових слизового бар'єру (HBD-2, імуноглобулінів, лізоциму та СК) у слині й КФ для неінвазивної діагностики ХГД для проведення своєчасної терапії з застосуванням персоналізованих підходів до лікування дітей з дезорганізацією СТ, що стане профілактикою ускладнень і поліпшить якість життя такої категорії хворих.

4. Для автоматичної діагностики асоційованої патології у дітей рекомендуються діагностичні правила незалежно або в комбінації з діагностикою дискримінантним аналізом двійок показників.

5. Встановлення структуральних змін СОШ та ДПК в ендоскопічних біоптатах (набряк, лімфоцитарна інфільтрація епітелію залоз та власної пластинки, вогнища фіброзу, інфільтрація еозинофілами, зміна архітекtonіки залоз та дистрофічні зміни епітелію) у дітей з ДСТ визначає ризик неефективної відповіді на протокольну

терапію ХГД.

6. В лікуванні ХГД на тлі ДСТ доцільно до загальноприйнятої протокольної терапії додавати курси комплексного мультипробіотика з гелем смектиту за схемою 1 пакетик 3 рази на добу між прийомами їжі курсом 20 днів.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Муквіч ОМ, Лавренчук ОВ, Грідіна ТА, Полук ТА. Особливості клінічного перебігу хронічного гастродуоденіту в дітей з дисплазією сполучної тканини. Перинатология и педиатрия. 2015;1:81-6. *(здобувач здійснила пошук та аналіз літературних даних, провела збір матеріалу та його аналіз, статистичну обробку результатів, узагальнення висновків, підготовку до друку).*

2. Муквіч ОМ, Задорожна ТД, Лавренчук ОВ, Арчакова ТМ, Килихевич СМ. Імуногістохімічні особливості хронічних гастродуоденітів у дітей із дисплазією сполучної тканини. Патологія. 2017;14:3(41):305-9. *(здобувач провела огляд літератури, відбір пацієнтів, аналіз отриманих даних, статистичну обробку).*

3. Омельченко ЛІ, Муквіч ОМ, Лавренчук ОВ. До питання вітамін D–залежної регуляції локальних механізмів неспецифічного захисту у дітей з дисплазією сполучної тканини. Здоров'є ребенка. 2017;12(8):38–42. *(здобувач провела пошук літературних даних, збір матеріалу, обробку статистичних даних, підготовку матеріалу до друку).*

4. Mukvich OM, Yankovsky DS, Shirobokov VP, Dyment GS, Lavrenchuk OV. Adjuvant therapy of chronic gastroduodenitis in children with dysplasia of connective tissue. Запорозький медичинський журнал. 2018;20:2(107):С.291–6. *(здобувач проаналізувала літературні дані, провела обстеження, лікування хворих, обробка статистичних даних).*

5. Муквіч ОМ, Задорожна ТД, Лавренчук ОВ, Арчакова ТМ. Патоморфологічні особливості хронічних гастродуоденітів у дітей з дисплазією сполучної тканини. Патологія. 2018;151:1(42):62–7. *(здобувач провела аналіз літературних даних, підбір пацієнтів, обробку статистичних даних, підготовку матеріалу до друку).*

6. Муквіч ОМ, Лавренчук ОВ. Деякі аспекти захисних механізмів мукоциліарного бар'єру при хронічних гастродуоденітах у дітей з дисплазією сполучної тканини. Сучасна педіатрія. 2018;2(90):47-51. *(здобувач здійснила пошук та аналіз літературних даних, обстеження хворих, провела підбір пацієнтів, узагальнення висновків, підготовку до друку).*

7. Муквіч ОМ, Лавренчук ОВ, Тищенко ВК, Стрижак СК, Михайлец ЛП. Стан мукоциліарного бар'єру шлунково–кишкового тракту при хронічних гастродуоденітах у дітей з дисплазією сполучної тканин. Матеріали V Ювілейного міжнародного медичного конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (19–21 квітня 2016 року; м. Київ). Тези конгресу і конференції. М. Київ. 2016. С. 136. *(здобувач зібрала, систематизувала та проаналізувала матеріал, підготовку тез до друку).*

8. Муквич ЕН, Лавренчук ОВ. Состояние мукоцеллюлярного барьера

желудочно-кишечного тракта у дітей с дисплазией соединительной ткани. Вопросы организации и информатизации здравоохранения. - 2016 Приложение. - "Материалы III Евразийского конгресса ревматологов", г. Минск, 26-27 май 2016. 234-7. *(здобувач здійснила пошук, аналіз літературних даних, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз отриманих результатів, підготовку до друку).*

9. Муквіч ОМ, Лавренчук ОВ, винахідники; Державна установа «Інститут педіатрії акушерства і гінекології НАМН України», патентовласник. Спосіб діагностики стану локального імунітету при хронічному гастродуоденіті у дітей з дисплазією сполучної тканини. Патент України № 117480. 2017 черв. 26. *(здобувач провела статистичну обробку матеріалу, аналіз одержаних результатів, оформила заявку на винахід).*

АНОТАЦІЯ

Лавренчук О.В. Оптимізація діагностики і лікування хронічних гастродуоденітів у дітей з дисплазією сполучної тканини. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 «Педіатрія». – Державна установа «Інститут педіатрії акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України», Київ, 2018.

Дисертація присвячена проблемі підвищення ефективності діагностики і лікування ХГД у дітей з ДСТ на підставі вивчення особливостей клінічного перебігу, біохімічних, імунологічних та морфологічних особливостей мукоциліарного бар'єру ШКТ.

Проведено аналіз анамнестичних, клінічних, імунобіохімічних та морфологічних особливостей ХГД у дітей з фенотиповими ознаками ДСТ. Визначені зміни імунобіохімічних складових слини та КФ (HBD-2, імуноглобулін (sIgA, IgA, IgG), лізоциму, ГАГ, фукози та СК) при розвитку запального процесу в верхніх відділах ШКТ у дітей з ДСТ. Виявлені структуральні (гістологічні, імуногістохімічні) особливості біоптатів СОШ. При ХГД у дітей з ДСТ визначено виражену інтенсивну PAS-реакції та підвищення експресії колагену IV типу у БМ поверхневого епітелію та епітелію залоз порівняно з показниками у дітей без дисплазії в 1,72 раза.

Для ідентифікації діагнозів (ХГД, ХГД на тлі ДСТ) розроблено математичну модель з застосуванням дискримінантного, факторного аналізів та методу головних компонентів. Визначено кореляційну залежність та діагностичну значимість імунобіохімічних складових мукоциліарного бар'єру у дітей з ХГД за наявності та відсутності ДСТ.

Обґрунтовано доцільність відновлення й підтримки популяційної стабільності кишкової мікрофлори та визначено її ефективність (нормалізація фукози, СК, HBD-2, лізоцим, sIgA, IgA, IgG) при ХГД у дітей з ДСТ.

Ключові слова: діти, хронічний гастродуоденіт, дисплазія сполучної тканини, мукоцелюлярний бар'єр, пробіотик.

АННОТАЦИЯ

Лавренчук О.В. Оптимизация диагностики и лечения хронических гастроудоденитов у детей с дисплазией соединительной ткани. – Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 «Педиатрия». – Государственное учреждения «Институт педиатрии акушерства и гинекологии имени академика О.М. Лукьяновой Национальной академии медицинских наук Украины», Киев, 2018.

Диссертация посвящена проблеме повышения эффективности диагностики и лечения ХГД у детей с ДСТ на основании изучения особенностей клинического течения, биохимических, иммунологических и морфологических особенностей мукоцилиарного барьера ЖКТ в этой категории детей.

Проведен анализ анамнестических, клинических, иммунобиохимических и морфологических особенностей ХГД у детей с фенотипическими признаками ДСТ.

Особенностями клинического течения ХГД на фоне ДСТ являются: ранний дебют заболевания, прогрессивное течение с ежегодными сезонными обострениями, рецидивами и субклиническими манифестациями – умеренно интенсивный, длительный, ноющий абдоминальный болевой синдром с нечеткой локализации болевых ощущений [OR=6,09 (CI 1,21-30,61)], что сочетается с выраженными проявлениями симптомов неспецифической интоксикации [OR=5,88 (CI 1,31-26,38)]. Частота и выраженность клинических симптомов пропорциональна степени диспластических поражений, является отражением системности процесса и его отягощающего влияния на течение ХГД.

У детей с ХГД в слюне и копрофильтратах выявлено повышение HBD-2, лизоцима, sIgA, IgA, IgG, в основе которых лежит эффект воспаления, а у детей с ХГД на фоне ДСТ вышеуказанные показатели снижаются, $p < 0,05$, что определяет врожденную недостаточность их синтеза или интенсивное истощение защитных функций СО и является отягчающим фактором для течения патологических процессов у пациентов с сочетанной патологией.

При развитии воспалительного процесса в верхних отделах ЖКТ у детей с ДСТ меняется состав протеогликанов СО, которые входят в состав клеточных мембран и слизистых секретов: повышается выведение ГАГ, как связующего элемента для воды в межклеточной жидкости – [(1,07±0,09) мкм/мг], фукозы [(2,0±0,09) мкмоль/мг], снижается содержание СК [(7,22±0,45) мкмоль/мг], $p < 0,05$.

Морфологические изменения СО желудка и ДПК при ХГД у детей характеризуются выраженной лимфогистиоцитарной инфильтрацией со значительным содержанием эозинофилов, распространенным отеком, дистрофическими изменениями эпителия желез и распространенными очагами фиброза, что определяет высокий риск ранней хронизации с формированием истинных атрофических процессов, частота и выраженность которых зависят от степени ДСТ. Гистохимически в биоптатах СО детей с ХГД выявлена выраженная интенсивная PAS-реакцию [OR=0,14 (CI 0,02-0,88)] по сравнению с детьми с ассоциированной патологией, у 87,5% которых снижены и/или отсутствуют

нейтральные ГАГ, что усиливает формирование интерстициального отека, микроциркуляторных нарушений и проницаемость слизистого барьера. При ХГД у детей с ДСТ доказано снижение PAS-реакции и повышение экспрессии коллагена IV типа в БМ поверхностного эпителия и эпителия желез по сравнению с показателями у детей без дисплазии в 1,72 раза.

Для идентификации диагнозов (ХГД, ХГД на фоне ДСТ) разработана математическая модель с применением дискриминантного, факторного анализов и метода главных компонентов, что позволяет идентифицировать диагностическую группу нетривиальным множеством направлений: группа здоровых детей характеризуется независимостью большинства показателей в пространстве ГК; группа из ХГД на фоне ДСТ – скорелированы подгруппой – фукоза, СК, IgA в КФ, антикоррелируют с sIgA в КФ и IgG, ГАГ в КФ, что подтверждает ее гибридность; группа с ХГД – коррелирующими показателями IgA, IgG и ГАГ, sIgA в КФ. Определены корреляционная зависимость и диагностическая значимость иммунобиохимических составляющих мукоциллюлярного барьера у детей с ХГД при наличии и отсутствии ДСТ.

Обоснована целесообразность восстановления и поддержки популяционной стабильности кишечной микрофлоры и определена ее эффективность (нормализация фукозы, СК, HBD-2, лизоцим, sIgA, IgA, IgG) при ХГД у детей с ДСТ.

Ключевые слова: дети, хронический гастродуоденит, дисплазия соединительной ткани, мукоцеллюлярный барьер, пробиотик.

ABSTRACT

Lavrenchuk O.V. Optimization of diagnosing and treatment of chronic gastro-duodenitis in children with connective tissue dysplasia – qualification research work. Thesis for a scientific degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.10 «Pediatrics». – State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology by O.M. Lukjanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, 2018.

The thesis is devoted to the problem of increasing the effective diagnostics and treatment of CGD in children with the CTD based on exploring properties of the clinic course of disease and biochemical, immunological, and morphological properties of mucosal-cellular stomach barrier in this patient category.

We examined anamnestic, clinical, immune-biochemical, and morphological features of the CGD. We determined changes in immuno-biochemical components of saliva and coprofilter (HBD-2, immunoglobulin, lysozyme, GAG, fucose, and sialic acids) in the inflammation development in the upper stomach segments in children having the CTD. Structural (gistological and immune-gistochemical) properties of biological samples from the stomach with determining collagen type IV and GAG markers (by the PAS-reaction) in the proper film were determined. In children with CGD and CTD, a 1.72- time increase of PAS-reaction compared to children without dysplasia was observed as well as an increase of collagen type IV expression in the basal membrane of the surface and gland epithelia.

A mathematical model involving discriminant, factor, and principal component analysis was developed for CGD or CGD over CTD diagnosis identification. A correlation

dependency and diagnostic significance of immune-biochemical components of the mucosal-cellular barrier in children with CGD with and without CTD were determined.

The renewal and support of population stability of intestinal microflora was grounded and their efficiency (as sialic acids, HBD-2, lysozyme, sIgA, IgA, and IgG levels normalization) is determined.

Keywords: children, chronic gastroduodenitis, connective tissue dysplasia, mucosal-cellular barrier, probiotics.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

HBD2	– людський бета дефензин-2
IgA	– імуноглобулін А
IgG	– імуноглобулін G
<i>H.pylori</i>	– хелікобактер пілорі
sIgA	– секреторний імуноглобулін А
n	– абсолютне число
БМ	– базальна мембрана
б	– бали
ВП	– власна пластинка
ГАГ	– глікозаміноглікани
ГК	– головний компонент
ГСГ	– гідросонографія
ДА	– дискримінантний аналіз
ДПК	– дванадцятипала кишка
ДСТ	– дисплазія сполучної тканини
КФ	– копрофільтрат
МГК	– метод головних компонентів
СК	– сіалова кислота
СО	– слизова оболонка
СОШ	– слизова оболонка шлунку
СТ	– сполучна тканина
УЗД	– ультразвукове дослідження
ХГД	– хронічний гастроудоденіт
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт