

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

НЕХАЄНКО МАРІЯ ІВАНІВНА

УДК 616.33+616.342-002.2-053.7-08.242

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ
ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНИХ
ГАСТРОДУОДЕНІТІВ У ПІДЛІТКІВ**

14.01.10 – педіатрія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2018

Дисертація є рукопис.

Робота виконана в Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України (м. Київ).

Науковий керівник доктор медичних наук професор **Бекетова Галина Володимирівна**, завідувач кафедри дитячих і підліткових захворювань НМАПО імені П. Л. Шупика МОЗ України (м. Київ).

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Шадрін Олег Геннадійович**, завідувач відділення проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України АМН України» (м. Київ);

доктор медичних наук, професор **Лукашук Віктор Дмитрович**, завідувач кафедри педіатрії № 5 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця МОЗ України (м. Київ).

Захист відбудеться «12» лютого 2019 р. о 13.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8.

З дисертацією та авторефератом можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України АМН України» (04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8).

Автореферат розісланий «11» січня 2019 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради



Л. В. Квашніна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми. Згідно даних ВООЗ (2016), соціально-економічні проблеми, глобальне погіршення екологічної ситуації у світі, складність забезпечення профілактики захворювань у дітей і підлітків, є характерними ознаками сьогодення, що негативно впливають на стан здоров'я, якість життя і захворюваність населення та спричиняють значні матеріальні збитки.

Серед хронічних захворювань у дорослих, дітей і підлітків чільну позицію займають хвороби шлунку і дванадцятипалої кишки (ДПК), зокрема, хронічні гастродуоденіти (ХГД), профілактика, раннє виявлення й ефективне лікування яких є актуальною медико-соціальною проблемою [Ю.Г. Антипкін, 2014; Г.В. Бекетова, 2012; М.Ф. Денисова, 2013]. Вказане зумовлене стабільно високими рівнями поширеності ХГД в дитячому і, особливо, підлітковому віці, його рецидивуючим прогресивним перебігом, великою імовірністю розвитку тяжких ускладнень, толерантністю до загально прийнятих методів терапії з формуванням первинної інвалідності і соціально значущої патології у дорослих [С.В. Бельмер, 2013; В.Д. Лукашук, 2017; О.В. Тяжка, 2011; О.Г. Шадрін, 2014, 2015].

На сьогодні досягнуто значних успіхів у вивченні патогенезу хронічних запальних процесів в слизовій оболонці (СО) шлунку і ДПК, в їх діагностиці та лікуванні. Однак, це не знизило поширеності ХГД у підлітків, у яких за останні роки суттєво змінився перебіг захворювання з раннім дебютом та малосимптомними проявами, значною частотою множинних ерозивних уражень гастродуоденальної зони, вогнищевої атрофії СО шлунку та його гіпоацидності, що раніше було притаманно лише дорослим [Г.В. Бекетова, 2012; В.І. Боброва, 2010; М.Ф. Денисова, 2013]. Вище зазначене пов'язують зі зростанням в останнє десятиріччя рівню інфікованості підлітків *Helicobacter pylori* (Н.р.) й іншими мікроорганізмами, тропними до СО травного тракту (ТТ), зокрема грибами роду *Candida* та їх асоціаціями [Г.В. Бекетова, 2002, 2013; Dimitrov G., 2006; Ozturk Y., 2003].

На початку 2000-х років вперше в Україні у дітей з ХГД в клініко-експериментальному дослідженні з'ясована роль асоціацій Н.р. з кандидами і герпесвірусами у рецидивуванні захворювання та розроблене диференційоване етапне лікування [Г.В. Бекетова, 2002]. В подальшому вивчення проблеми продовжили інші вчені [Г.В. Волинець, 2007; В.Н. Нелюбин, 2011]. Однак, досліджень, що стосуються підлітків, по вивченню особливостей патогенезу Н.р.-асоційованих ХГД при хронічному кандидозі (ХК) ТТ, прогнозуванні та розробці нових ефективних підходів до їх лікування в літературних джерелах не знайдено.

Тому, не дивлячись на значні успіхи у з'ясуванні основних ланок патогенезу і розробці підходів до лікування Н.р.-асоційованих ХГД у дітей, в сучасних умовах недостатньо уваги приділено визначенню молекулярні аспекти впливу інфекційних асоціацій на запальні і репаративні процеси в ТТ та ефективність їх терапії у підлітків. Вказане обґрунтовує необхідність вивчення клініко-морфологічних особливостей перебігу Н.р.-асоційованих ХГД у підлітків з ХК ТТ, удосконалення прогнозу розвитку гіпоацидності шлунку і множинних ерозій гастродуоденальної зони, з'ясування молекулярних механізмів впливу асоціації мікроорганізмів на процеси запалення та репарації СОШ і ДПК та удосконалення їх комплексної диференційованої терапії.

Саме вирішенню цих питань присвячене наукове дослідження.

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

Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідної роботи кафедри дитячих і підліткових захворювань Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика “Передумови формування соматичної патології у дітей і підлітків та удосконалення лікувально-реабілітаційних заходів” (номер державної реєстрації 0114U002213).

Мета дослідження: удосконалити прогнозування та диференційовану терапію ХГД у підлітків з хелікобактеріозом, хронічним кандидозом та їх поєднанням на підставі вивчення клініко-морфологічних особливостей перебігу захворювання, факторів ризику формування гіпоацидності шлунку та множинних ерозій гастродуоденальної зони, впливу інфекційних агентів на молекулярні механізми запалення та репаративні процеси слизової оболонки травного тракту.

Задачі дослідження:

1. Здійснити ретроспективний аналіз клініко-параклінічних особливостей перебігу хронічного гастродуоденіту у дітей різних вікових груп за десятирічний період.

2. Визначити найбільш значимі комбінації факторів ризику формування гіпоацидності шлунку та множинних ерозивних уражень гастродуоденальної зони у підлітків і розробити математичні моделі їх прогнозу.

3. З'ясувати ендоскопічні та морфологічні особливості хронічного гастродуоденіту у підлітків з хелікобактеріозом, хронічним кандидозом травного тракту та їх поєднанням.

4. Вивчити молекулярні механізми впливу хелікобактерної, кандидозної інфекції та їх поєднання на процеси запалення і репарації СО шлунку і дванадцятипалої кишки при ХГД у підлітків.

5. Науково обґрунтувати, розробити, оцінити ефективність та впровадити в практичну медицину диференційовану комплексну програму лікування хронічного гастродуоденіту у підлітків з хелікобактеріозом, хронічним кандидозом травного тракту та їх поєднанням.

Об'єкт дослідження. Хронічний гастродуоденіт у підлітків із хелікобактеріозом, хронічним кандидозом травного тракту та їх поєднанням.

Предмет дослідження. Перебігу, ендоскопічна та морфологічна картина ХГД, фактори ризику формування гіпоацидності шлунку та множинних ерозивних уражень гастродуоденальної зони у підлітків з хелікобактеріозом, ХК ТТ і їх поєднанням, ефективність комплексної терапії.

Методи дослідження: ретроспективний порівняльний аналіз, анамнестичний, математичного моделювання, клініко-лабораторний, інструментальний, цитологічний, морфологічний, імуногістохімічний, аналітико-статистичний.

Наукова новизна одержаних результатів:

- вперше за десятирічний період виявлено збільшення в 3,8 разів частки підлітків з ХГД; частоти деструктивних форм захворювання у підлітків залежно від його тривалості (до 3 років – з 12,5 % до 35,9 %, більше 5 років – з 12,5 % до 26,4 %) і зростання у 1,9 разів частоти формування гіпоацидності шлунку;

- вперше з'ясовані найзначиміші комбінації факторів ризику формування гіпоацидності шлунку та множинних ерозій СОШ і СО ДПК у підлітків із ХГД та розроблені відповідні прогностичні математичні моделі;

- вперше встановлено, що ендоскопічними особливостями ХГД у підлітків з асоційованим хелікобактерно-кандидозним інфікуванням є розповсюджені множинні ерозії СОШ і СО ДПК; за наявності ХК ТТ переважають гіперпластичні зміни (32,1 %), включаючи поліпи і вогнищеву атрофію СОШ у кожного десятого хворого;

- вперше з'ясовано, що морфологічними особливостями ХГД у підлітків при хелікобактеріозі є виражена дифузна інфільтрація власної пластинки (ВП) лімфоцитами і лейкоцитами, з максимальною кількістю макрофагів (СД68) на фоні запалення, переважно, III ступеню; при асоційованому інфікуванні – з формуванням лімфоїдних фолікулів і масивною інфільтрацією СД68 більш глибоких шарів СОШ, гіперплазією та мукоїдизацією поверхневих залоз з великою кількістю кандид у них; при ХК ТТ – дифузна інфільтрація ВП еозинофілами зі значною кількістю СД68 в поверхневих шарах СОШ з переважанням II ступеню запалення, гіперплазія як поверхневих, так і глибоких залоз з великою кількістю кандид у них; за відсутності інфекційного фактору – недифузна інфільтрація ВП поодинокими СД68 з мінімальним ступенем запалення без змін у залозах;

- вперше отримані дані щодо молекулярних особливостей впливу інфекційних агентів на процеси репарації СОШ у підлітків з ХГД – значна активність маркеру проліферації Ki-67 в місці дифузної інфільтрації ВП та поверхневих залозах при хелікобактеріозі; максимальна активність – в лімфоїдних фолікулах та поверхневих залозах у хворих з асоційованим інфікуванням; за наявності ХК – значна активність маркеру в місці дифузної інфільтрації ВП, поверхневих та глибоких залозах, у неінфікованих пацієнтів – мінімальна активність Ki-67 в поверхневому епітелії;

- вперше визначені особливості молекулярних механізмів неспецифічного захисту СОШ при ХГД у підлітків з хелікобактеріозом – максимальна експресія TLR4 на епітелії поверхневих залоз і макрофагах ВП, висока експресія TLR2 на поверхневому епітелії та низька – на епітелії поверхневих залоз і макрофагах ВП; при асоційованому інфікуванні – високий рівень експресії TLR4 на поверхневому епітелії, епітелії поверхневих залоз, макрофагах і лімфоцитах дифузного інфільтрату ВП, на макрофагах лімфоїдних фолікулів на тлі максимальної експресії TLR2 такої ж локалізації; за наявності ХК ТТ – помірна експресія TLR4 на поверхневому епітелії й епітелії поверхневих залоз при максимальній експресії TLR2 такої ж локалізації та на еозинофілах, а також його помірній активності в дифузному інфільтраті ВП на лімфоцитах і макрофагах; за відсутності інфікування виявлена мінімальна експресія обох рецепторів на поодиноких макрофагах ВП;

- науково обґрунтована, розроблена, апробована та впроваджена програма комплексної диференційованої терапії підлітків з ХГД з включенням ад'ювантних середників (пробіотичних спороутворюючих антибіотикорезистентних штамів *Bacillus clausii* при хелікобактеріозі, за наявності асоційованого хелікобактерно-кандидозного інфікування та при ХК ТТ – лікувальних дріжджів *Sacharomyces boulardii*) і за результатами динаміки клінічних, мікробіологічних, мікологічних

даних, ендоскопічно-морфологічної характеристики процесів запалення та репарації, експресії TLR2 і TLR4 та показників ерадикації збудників доведена її більша (в 1,55-1,83 разів) ефективність порівняно з базисною терапією відповідно групового розподілу.

Практичне значення отриманих результатів.

1. Пропонуються математичні моделі прогнозу ризику формування гіпоацидності шлунку та множинних ерозій гастродуоденальної зони для активного виявлення пацієнтів груп ризику, попередження рецидивів ХГД і розвитку ускладнень з подальшим відповідним обстеження та лікуванням.

2. Є доцільним включення цитологічного дослідження елементів ураження СОПР і браш-цитології шлунку при ХГД у підлітків для верифікації діагнозу хронічного кандидозу травного тракту.

3. Впроваджена в роботу лікувально-профілактичних закладів охорони здоров'я програма комплексного диференційованого лікування ХГД у підлітків з хелікобактеріозом, ХК ТТ та їх поєднанням.

4. Розроблений і впроваджений в практику закладів охорони здоров'я алгоритм ведення підлітків із ХГД, що включає: оцінку ризику формування гіпоацидності шлунку та множинних ерозій гастродуоденальної зони, діагностику інфікування, тропними до СО травного тракту збудниками та призначення диференційованого лікування.

Впровадження результатів роботи в практику.

Практичні рекомендації згідно результатів дослідження впроваджено в практику роботи ДКЛ №9 м. Києва, Київського дитячого міського гастроентерологічного центру, дитячого міського центру профілактики і лікування захворювань слизової оболонки порожнини рота і пародонту, Київської обласної дитячої лікарні №1 м. Боярка, дитячого відділення Вишгородської ЦРЛ, Новопетрівської амбулаторії загальної практики – сімейної медицини.

Результати дослідження використовуються в навчальному процесі на кафедрі дитячих і підліткових захворювань НМАПО імені П.Л. Шупика на передатестаційних циклах, циклах спеціалізації, стажування з “Педіатрії” і “Дитячої гастроентерології” та циклах тематичного удосконалення.

Особистий внесок здобувача.

У процесі виконання дисертації автором особисто відібрана і проаналізована наукова і патентна література, визначено мету і завдання дослідження. Власноруч проведена робота з архівними матеріалами, виконані клінічні спостереження в умовах стаціонару та на поліклінічному етапі, самостійно проводилась оцінка й інтерпретація даних анамнестичного, загально клінічних, інструментальних, цитологічних, морфологічних, імуногістохімічних методів дослідження. У всіх обстежених підлітків власноруч проведено цитологічне дослідження елементів ураження СОПР для виявлення ХК. Обґрунтована, розроблена та впроваджена в практичну діяльність лікувально-профілактичних закладів оптимізована програма лікування ХГД у підлітків з хелікобактеріозом, ХК ТТ та їх поєднанням з включення ад'ювантних середників. Проведено статистичну обробку та інтерпретацію отриманих результатів, сформульовані основні положення, висновки та практичні рекомендації, підготовлені матеріали для публікацій, актів впровадження.

Автор висловлює щирю подяку за консультативну та практичну допомогу при проведенні морфологічних та імуногістохімічних досліджень завідувачу кафедри патологічної анатомії № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, академіку Академії наук вищої школи України, члену Міжнародної академії патології, президенту Асоціації патологів України, доктору медичних наук, професору, лікарю-патологоанатому вищої категорії С.Г. Гичку та співробітникам морфологічної лабораторії Інституту патології Карл-Тім-Клінікум академічної школи “Шаріте” (м. Котбус, Німеччина).

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертації було представлено та обговорено на науково-практичних конференціях: науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю “Медицина XXI століття” (Харків, 2014); XVII Всеукраїнській науково-практичній конференції “Актуальні питання педіатрії” (Сідельниковські читання) (Дніпропетровськ, 2015); науково-практичній конференції “Медико-соціальні аспекти діагностики, лікування та реабілітації захворювань у дітей” (Київ, 2015); I міжнародній науково-практичній конференції студентів, аспірантів та молодих учених (Одеса, 2015); Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених НМАПО імені П.Л. Шупика “Іновації молодих вчених медиків і їх впровадження в практичну охорону здоров’я” (Київ, 2015); науково-практичній конференції із міжнародною участю “Сучасна медицина: актуальні питання” (Одеса, 2015), VIII конгресі педіатрів країн СНД “Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания” (Бішкек, Киргизстан), 2016); міжнародній науково-практичній конференції “Актуальні питання медичної теорії та практики” (Дніпро, 2016); II науково-практичній конференції молодих вчених із міжнародною участю (Харків, 2017); науково-практичній конференції з міжнародною участю “Перший академічний симпозиум з педіатрії” (Трускавець, 2017); XIX всеукраїнській науково-практичній конференції “Актуальні питання педіатрії” (Сідельниковські читання) (Полтава, 2017); науково-практичній конференції з міжнародною участю “Другий академічний симпозиум з педіатрії” (Трускавець, 2018); науково-практичній конференції молодих вчених “Проблеми сьогодення в педіатрії” (Харків, 2018); науково-практичній конференції із міжнародною участю “Актуальні питання підвищення якості освітнього процесу” (Івано-Франківськ, 2018); XX всеукраїнській науково-практичній конференції “Актуальні питання педіатрії” (Сідельниковські читання) (Харків, 2018).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 17 наукових робіт, з них 6 статей у провідних виданнях, рекомендованих ДАК України та 1 у збірнику наукових праць і 10 тез матеріалів науково-практичних конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Дисертацію викладено на 272 сторінках машинописного тексту. Робота написана українською мовою, складається з переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаної літератури, що включає 216 джерел і займає 24 сторінок. Основна частина складає 173 сторінок. Роботу ілюстровано 72 таблицями і 35 рисунком, які займають 32 сторінки. Дисертація містить 6 додатки, що займають 20 сторінок.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкт та методи дослідження. Відповідно до мети й основних задач дослідження, робота проведена в три етапи: I – ретроспективний порівняльний аналіз клініко-параклінічних особливостей перебігу ХГД у дітей залежно від віку, статі й тривалості захворювання; II – оцінка факторів ризику (ФР) формування гіпоацидності шлунку і множинних ерозій гастродуоденальної зони, вивчення молекулярних механізмів впливу інфекційних чинників на запальні та репаративні процеси в слизовій оболонці шлунку (СОШ) і СО ДПК; III етап – наукове обґрунтування, розробка, впровадження та оцінка ефективності диференційованої терапії підлітків з ХГД за наявності хелікобактеріозу, ХК ТТ і їх поєднання.

На I етапі здійснений ретроспективний порівняльний аналіз даних 1791 карти стаціонарних хворих, які лікувались в ДКЛ №9 м. Києва в 2003 і 2013 роках.

На II етапі дослідження для виявлення анамнестичних, клініко-лабораторних та інструментальних особливостей перебігу ХГД у підлітків, з'ясування ФР формування гіпоацидності шлунку і множинних ерозій гастродуоденальної зони та створення прогностичних математичних моделей, вивчення впливу інфекційних агентів на молекулярні механізми запалення і репарації СОШ і СО ДПК комплексно обстежено 164 підлітки (15–17 років) з ХГД. Пацієнтів розподілили на 4 репрезентативні групи: I (n = 22), підлітки з хелікобактеріозом без ознак ХК ТТ; II (n = 32), хворі, інфіковані Н.р. за наявності ХК ТТ; III (n = 78), пацієнти без Н.р. з ХК ТТ; IV група (n = 32), підлітки, не інфіковані Н.р. і без ознак ХК. Дослідження виконувалося після одержання позитивного висновку біоетичної комісії при НМАПО імені П.Л. Шупика та інформованої згоди батьків обстежених підлітків.

Діагноз ХГД та супутньої патології верифіковані відповідно до МКХ-10 згідно Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги дітям із ХГД [Наказ МОЗ України № 59 від 29.01.2013 р.]. Діагноз ХГД підтверджували на підставі клінічних, ендоскопічних та морфологічних даних. Для виявлення запалення в СО шлунку та ДПК, оцінки його активності, типу та наявності Н.р. і грибів роду Кандида здійснене гістологічне дослідження біоптатів СОШ, а також цитологічне дослідження відбитку-біоптату слизової оболонки ротової порожнини (СОПР).

Для вивчення молекулярних механізмів запалення проведено імуногістохімічне дослідження його специфічних маркерів – CD-68 (маркер макрофагів) в біоптатах СОШ. Досліджені зрізи товщиною 4-6 мкм наносили на адгезивні предметні скельця Super Fros Plus, потім депарафінізували відповідно до прийнятих стандартів tPlus із використанням непрямого стрептавидін-пероксидазного методу забарвлення. В якості первинних використовувалися моноклональні антитіла до CD-68, гістіоцитів (клон KP1, Dako). Ідентифікація реакції проводилась нанесенням хромогену (DAB (Lab Vision) під контролем мікроскопу протягом 20 секунд – 3 хвилин, з проявом у вигляді темно-коричневого забарвлення ядер специфічних структур. Для диференціювання структур тканин зрізи додатково забарвлювали гематоксиліном Маєра протягом 1-3 хвилин. Наступна дегідратація і включення у бальзам здійснювались згідно загальноприйнятим методикам. Мікроскопію проводили мікроскопом Leica DMLS з використанням об'єктивів 410, 420, 440, 4100. Морфометричний підрахунок позитивних клітин із наступним перерахунком на 1мм². Цифрові фото робили

цифровою камерою OLYMPUS C 5050Z на мікроскопі “Olympus CX-41”. Оцінка експресії CD-68–маркера проводилася напівкількісним методом у відсотках за загальноприйнятою методикою підрахунку забарвлених клітин у 3-5 полях зору.

Специфічним імуногістохімічним маркером проліферації тканини є антиген Ki-67, який відсутній тільки в G0-періоді клітинного циклу. Експресія Ki-67 дозволяє виділити клітини в активні фази G1, S, G2, і M клітинного циклу. Для візуалізації продуктів реакції застосовували UltraVision Quanto Detection System HRP Polymer фірми Thermo SCIENTIFIC з використанням моноклональних антитіл до антигену Ki-67 (клон MIB-1, Dako), ER- α (клон 1D5, Dako), PR (PGR 636, Dako), VIRC5 (1:250, клон EP2880Y, Dako). Аналіз експресії Ki-67 проводили по кількості забарвлених ядер клітин. Мікроскопічно визначалося коричневе забарвлення. Оцінка експресії Ki-67 здійснювалася напівкількісним методом у відсотках за загальноприйнятою методикою підрахунку забарвлених клітин у 3-5 полях зору.

Проведене імуногістохімічне дослідження експресії Toll-подібних рецепторів (TLR2, TLR4), які відіграють провідну роль в ідентифікації патогенів на СО ТТ і запуску каскаду імунних реакцій. TLR-аксесуарною молекулою на поверхні мембрани бактерій є ліпополісахариди (lipopolysaccharide, LPS) Г-негативних бактерій до яких відноситься хелікобактер пілорі, а зимозан є TLR-аксесуарною молекулою грибів. Оцінка проводилася за ступенем інтенсивності забарвлення і підрахунком забарвлених клітин. За системою підрахунку Mc. Carthy і співав.– Histochemical score (H.S.). Формула підрахунку Histochemical score = $\sum P(i) \times i$ (гісторахунок), де i – інтенсивність пофарбування (0-3 бали), $P(i)$ – процент клітин, пофарбованих із різною інтенсивністю. Підрахунок в групах обстежених підлітків по 100 клітин ($\times 400$). Результати імуногістохімічної реакції оцінювали спочатку напівкількісним методом у балах від 0 до 3 за загальноприйнятою методикою підрахунку забарвлених клітин (інтенсивність пофарбування в балах).

На III етапі дослідження науково обґрунтована і розроблена диференційована терапія підлітків з ХГД за наявності хелікобактеріозу, ХК та їх поєднання. У базисну терапію, регламентовану клінічним протоколом МОЗ України № 59 (2013 р.) щодо лікування ХГД, були включені пробіотичні мікроорганізми, як ад'ювантні середники залежно від наявності та виду інфікування.

Для оцінки ефективності удосконаленої терапії обстежені підлітків із ХГД були розподілені на лікувальні групи. Хворі I групи (з Н.р.-асоційованим ХГД без ознак ХК) ($n = 22$) були розподілені на 2 лікувальні групи: Іл-1 ($n = 11$), підлітки, які отримували загальноприйнятту антихелікобактерну терапію; Іл-2 ($n = 11$), підлітки, які для посилення ефективності протихелікобактерної терапії та попередження антибіотик-асоційованої діареї отримували антибіотикорезистентні *Bacillus clausii* з протихелікобактерною активністю по 1 флакону 2 рази / день 14 днів (під час ерадикаційної терапії і після її закінчення). Хворі II групи (з Н.р.-асоційованим ХГД і ХК ТТ) ($n = 32$) були розподілені на 2 лікувальні групи: Іл-1 ($n = 16$), підлітки, які отримували загальноприйнятту антихелікобактерну терапію; Іл-2 ($n=16$) хворі, які для посилення ефективності протихелікобактерної терапії та елімінації кандид отримували лікувальні дріжджі *Sacharomyces boulardii* з антибактеріальними і антифунгальними властивостями по 1 капсулі 2 рази на день 14 днів (під час ерадикаційної терапії і після її закінчення). Хворі III групи (з ХГД без асоціації із

Н.р. з ХК ТТ) ($n = 78$) були розподілені на 2 лікувальні групи: Шл-1 ($n = 40$), підлітки, які отримували базису терапію; Шл-2 ($n = 38$), підлітки, які на фоні базисної терапії отримували пробіотик із антифунгальною активністю (у відношенні до грибів роду *Candida*) (*Sacharomyces boulardii*) по 1 капсулі 2 рази на день 14 днів.

Результати проведеного лікування оцінювались за критеріями якості лікування згідно клінічного протоколу МОЗ України №59 (2013 р.). Наявність клінічних симптомів основних синдромів ХГД, ХК ТТ, ендоскопічна, гістологічна характеристика активності запального процесу, ефективність ерадикації Н.р. та елімінації кандид через 3 місяці після закінчення лікування оцінювалась, як повна чи неповна ремісія. Оцінку клінічних симптомів проводили в балах при обстеженні хворих до і після лікування із обчисленням інтегрального показника патології (ІПП) за методом Макеєва С.М. (1985).

Статистична обробка отриманих результатів проведена загальноприйнятими методами. Первинна база згідно розробленої програми дослідження була сформована в Microsoft Excel. Статистичний аналіз проводився з використанням ліцензійної версії спеціалізованої програми Stata 12. Описова статистика досліджуваних параметрів базувалась на застосуванні методів варіаційної статистики з розрахунком частотних характеристик для якісних параметрів (y %), середніх величин для кількісних ознак (середньої арифметичної – X), оцінки варіабельності (середнє квадратичне відхилення), середньої похибки середніх величин (m) та 95 % довірчого інтервалу (95 % ДІ).

Оцінка суттєвості різниці між порівнюваними групами за частотними характеристиками проводилась за критерієм χ^2 -квадрат (χ^2). Для порівняльного аналізу середніх величин застосовували Т-критерій чи критерій Вілкоксона-Манна-Уїтні з попередньою оцінкою характеру розподілу первинних даних (оцінка нормальності розподілу) за критерієм Колмогорова-Смірнова. Узагальнена оцінка статистичної значимості різниці між досліджуваними групами визначалась за результатами дисперсійного аналізу (ANOVA). Для оцінки різниці величин, які виражені у відсотках, застосовували критерії кутового перетворення Фішера. Для порівняння середніх величин t-критерій Стюдента.

В роботі використано теорію факторів ризику та вірогіднісний аналіз Вальда для визначення прогностично значимих параметрів та їх кількісної оцінки для прогнозування розвитку патології. Провели розрахунок показників відносного ризику (оцінка відношення шансів – OR (odds ratio) з 95 % довірчим інтервалом, прогностичних коефіцієнтів (ПК) та коефіцієнтів інформативності (КІ) для досліджуваних ознак. Апробація прогностичної моделі і оцінка її прогностичної ефективності базувалась на визначенні її чутливості та специфічності.

Статистична значимість показників та оцінка суттєвості різниці між групами при порівняльному аналізі оцінювались при заданому граничному рівні похибки першого роду (α) не вище 5 % ($p < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення.

Ретроспективний аналіз виявив низку клініко-параклінічних особливостей перебігу ХГД у дітей за десятирічний період (2003-2013 рр.): збільшення в 3,8 разів частки хворих підліткового віку; зростання частоти деструктивних форм захворювання у підлітків при його тривалості (до 3 років – з 12,5 % до 35,9 %,

більше 5 років – з 12,5 % до 26,4 %), а також зростання у 1,9 разів гіпоацидності шлунку у підлітків (з 22,8 % до 41,6 %).

Проведено багатокомпонентний аналіз даних анамнезу життя та розвитку пацієнтів, перенесених захворювань з метою виявлення із множини загальновідомих ФР тих, комбінації яких є статистично значимими для формування гіпоацидності шлунку та множинних ерозій гастродуоденальної зони при ХГД у підлітків. Виявлена залежність зростання частоти виявлення гіпоацидності шлунку та множинних ерозій в СОШ і ДПК від сукупності наявних ФР у кожного підлітка (значимий пороговий рівень від 11 до 13 і вище), нами здійснена процедура математичного моделювання імовірності їх розвитку. Статистичний аналіз базувався на персоніфікованих анамнестичних характеристиках обстежених пацієнтів. Для даного аналізу використаний метод логістичної регресії, що дозволяє визначити імовірність розвитку гіпоацидності шлунку і формування множинних ерозій при ХГД відповідно кількості наявних ФР.

Розраховані рівняння логістичної регресії мають наступний вигляд:

Для математичної моделі розвитку множинних ерозій при ХГД –

$$Y = -2,52 + 0,091 * X.$$

Для прогнозування формування гіпоацидності –

$$Y = -1,19 + 0,025 * X,$$

де X – кількість виявлених ФР.

Імовірність розвитку відповідної патології визначається за формулою:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-y}}$$

де e – основа натурального логарифма (2,72).

Моделювання зростання ймовірності розвитку патології при збільшенні кількості ФР показано на рис. 1. Для практичного використання популяційних моделей прогнозування, проведено подальший розрахунок та розроблено математичну модель, що ґрунтується на персоніфікованому підході і визначенні суми статистично значимих прогностичних коефіцієнтів, для виділення із множини загальновідомих ФР найбільш значущих для формування гіпоацидності шлунку та множинних ерозій гастродуоденальної зони при ХГД у підлітків.

Для визначення прогностичної ефективності скринінгової моделі проведена оцінка у 66 пацієнтів із ХГД, які мали множинні ерозії та 81 підлітка без них (серед них 30 практично здорових підлітків, які не мали ознак ХГД). Встановлено, що чутливість цієї прогностичної моделі складає 92,4 % (95 % ДІ: 83,5 % – 96,7 %), а специфічність – 80,3 % (95 % ДІ: 70,3 – 87,5 %), відповідно інтегральна діагностична точність моделі прогнозу становила 85,7 % (95 % ДІ: 79,2 % – 90,5 %). Для визначення прогностичної ефективності скринінгової моделі прогнозування розвитку у підлітків при ХГД гіпоацидного стану шлунку проведена оцінка у 70 хворих із ХГД, які мали зниження кислотоутворюючої функції (КУФ) шлунку та 81 – з нормальною КУФ (серед них 30 практично здорових підлітків, що не мали ознак патології ТТ). Встановлено, що чутливість даної прогностичної моделі

складає 90,0 % (95 % ДІ: 80,8 % – 95,1 %), специфічність – 79,0 % (95 % ДІ: 68,9 % – 86,5 %), і її інтегральна діагностична точність – 84,1 % (95 % ДІ: 77,4 % – 89,1 %).

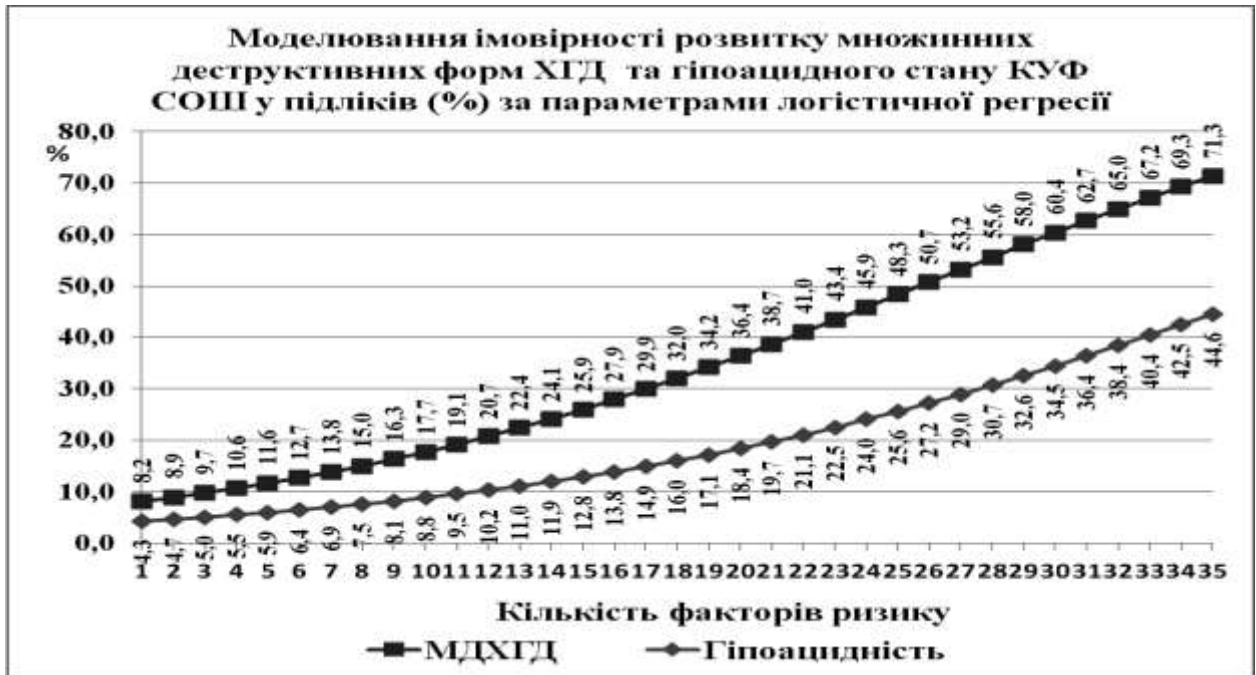


Рис. 1. Імовірність розвитку множинних ерозій СОШ і ДПК та гіпоацидного стану шлунку при ХГД у обстежених підлітків за параметрами логістичної регресії

Оцінка клінічних проявів ХГД у всіх групах достовірної різниці не виявила.

У третини обстежених визначено гіпоацидність шлунку, що раніш було властиво дорослим. У I групі – при деструктивних змінах СОШ і ДПК (31,3 %), у II–IV групах – при недеструктивних (52,6 %, 33,9 % і 26,7 % відповідно), що узгоджується з даними літератури [В.І Боброва, А.О. Кошова, Ю.І. Воробієнко, 2013] і є закономірним наслідком хронічного дистрофічного і проліферативного процесу, коли швидке оновлення клітин переважає над їх диференціацією.

При аналізі даних ендоскопічного обстеження у 31,2 % підлітків із Н.р.-асоційованим ХГД виявлені поодинокі та множинні ерозії СОШ і ДПК. За наявності хелікобактеріозу і ХК ТТ деструктивні ураження СОШ і ДПК представлені, переважно, множинними ерозіями, частота яких зростає зі збільшенням тривалості захворювання. Розповсюджені деструктивні зміни СОШ і ДПК при ХГД характерні для підлітків за наявності хелікобактеріозу, асоціації Н.р. і кандид та ХК ТТ – 87,5 %, 100,0 % і 95,5 % відповідно. Локалізація ерозивних змін переважно в ДПК (68,8 %) характерна для Н.р.-асоційованих ХГД. При наявності ХК ТТ ерозії виявлені в ДПК (50,0 %), в СОШ (22,7 %) та в обох органах (22,7 %). В III групі хворих на ХГД із ХК ТТ при збільшенні тривалості захворювання достовірно зростає частота ерозивних змін (з 3,8 % до 15,4 %) та гіперплазії (з 1,3 % до 32,1 %). Таким чином, в групах підлітків із ХГД, асоційованих із Н.р. при ХК були виявлені одночасно ерозивні і гіперпластичні зміни, тоді як в групі без асоціації із інфекційним фактором такі зміни були відсутні. Ознаки вогнищевої атрофії СОШ виявлені у хворих за наявності ХК. Так, в II групі – у 5,9 %, в III – у 3,3 % хворих, поліпи – відповідно у 5,9 % і 6,7 %. Вище наведене може свідчити про

роль інфекційного фактору в розвитку ерозивних, гіперпластичних і вогнищевих атрофічних змін.

Морфометрично виявлено нерівномірність товщини шару PAS-позитивного муцину СОШ: в I групі – $129,9 \pm 0,48$ мкм; в II – $132 \pm 0,6$ мкм; в III – $130,4 \pm 0,5$ мкм; в IV – $135,1 \pm 0,5$ мкм (при нормі – $149 \pm 6,6$ мкм [Л.А. Страшок, И.В. Сорокина, Н.И. Горголь, 2007] ($p < 0,05$). При цьому, в I і II групах були ділянки із майже відсутнім слизом, що свідчить про пригнічення слизоутворення в результаті альтеративних змін епітелію та клітин залоз і корелює із ерозивними змінами СОШ. Висота циліндричного епітелію в I групі була $28,6 \pm 0,2$ мкм; в II – $28,8 \pm 0,3$ мкм; в III – $29 \pm 0,3$ мкм та в IV – $30,9 \pm 0,4$ мкм, при нормі – $30,1 \pm 0,4$ мкм [Л.А. Страшок, И.В. Сорокина, Н.И. Горголь, 2007], що свідчить про його дистрофічні зміни, виразність яких була достовірно більшою у хворих, інфікованих Н.р. і кандидами. В той же час, при PAS-реакції в цитоплазмі епітелію виявлено дифузне фарбування апікальної частини клітин, де містяться мукоїди, як ознака збереження їх муцинпродукуючої функції. Однак, ентералізація епітелію, зменшення кількості залоз та витончення СОШ свідчили про її атрофічні зміни.

Аналіз даних щодо експресії TLR4 і TLR2 від яких залежить ідентифікація Н.р. і кандид, ефективність їх ерадикації і репарації пошкоджених тканин, показав значний рівень активності TLR2 в макрофагах і поверхневому епітелії, TLR4 – у запальних клітинах власної пластинки і залозах.

Рівень експресії TLR4 достовірно переважав у хворих з Н.р.-асоційованим ХГД і становив $50,4 \pm 8,7$ % в I групі, $47,6 \pm 9,5$ % – в II, у порівнянні із IV групою ($24,8 \pm 3,4$ %) ($p < 0,05$). За відсутності Н.р. у III групі рівень експресії становить ($35,2 \pm 4,3$ %), що достовірно не відрізняється від неінфікованих пацієнтів ($p = 0,07$). Рівень експресії TLR2 у I групі становив $42,6 \pm 8,0$ %, у II – $52,5 \pm 8,4$ %, у III – $58,7 \pm 5,7$ % проти IV групи – $23,2 \pm 2,6$ % пацієнтів, що підтверджує роль інфекційних агентів у збудженні TLR2 і TLR4. Максимальна експресія TLR2 була при ХК ТТ, що підтверджує роль кандид у розвитку ХГД. При цьому експресія TLR2 у II групі виявлена на поверхневому епітелії, клітинах поверхневих залоз і фолікулах ВП ($52,7 \pm 2,9$ %, $51,3 \pm 4,2$ %, $52,3 \pm 1,8$ %), тоді як у III групі – на поверхневому епітелії і епітелії поверхневих залоз – $57,4 \pm 2,2$ % і $56,4 \pm 2,0$ %, а на клітинах ВП вона була достовірно меншою – $18,9 \pm 4,0$ %, $21,5 \pm 1,6$ %, $31,4 \pm 1,6$ % ($p < 0,05$), що підтверджує потенціюючий вплив асоціації збудників.

Морфологічними особливостями Н.р.-асоційованого ХГД без ознак ХК ТТ і за їх наявності є III ступінь активності запалення у $70,0$ % і $70,6$ % хворих; в III групі переважав II ступінь активності ($63,3$ %). За відсутності інфікування у підлітків виявлено I ступінь запалення у $80,0$ % хворих ($p < 0,05$). При цьому, рівень маркера макрофагів CD-68 був достовірно вищим в групах підлітків з ХГД, асоційованим із інфекційними агентами. Так, в I групі він становив $2,2 \pm 0,1$ %, в II – $2,06 \pm 0,1$ %, в III – $1,9 \pm 0,1$ % проти $0,69 \pm 0,2$ % у хворих з ХГД без асоціації з Н.р. та кандидами ($p < 0,05$). По локалізації маркера, виявлено його збільшення в межах епітелію, безпосередньо під ним і у найбільш пошкоджених ділянках СОШ при хелікобактеріозі, ХК та їх поєднанні у порівнянні із неінфікованими хворими. Вказане підтверджує роль макрофагів у формуванні запалення при ХГД, як координаторів імунної відповіді при контакті із патогеном.

Репаративні можливості СОШ, вірогідність її нормальної регенерації і ризиків розвитку вогнищевої атрофії та гіпоацидності шлунку при ХГД вивчали за рівнем експресії маркера проліферації Ki-67, який присутній у всі фази клітинного циклу і залежить від активності запалення, морфологічних змін, наявності чи відсутності інфекційного фактору. Так, в I групі пацієнтів за показником Ki-67 ($9,5 \pm 3,0$ %), висока проліферативна активність була у ВП і залозах. В II групі – гіперплазія залоз та деструкція СОШ супроводжуються високим рівнем Ki-67 ($11,8 \pm 2,4$ %) в реактивних центрах епітелію залоз, що свідчить про вірогідність патологічної регенерації. У хворих III групи є дифузна лейкоцитарна інфільтрація без формування лімфоїдних фолікулів і високий рівень гіперплазії залоз у глибоких шарах СОШ з їх мукоїдизацією, що супроводжується високим рівнем Ki-67 ($11,2 \pm 2,5$ %) в поверхневих і глибоко розташованих залозах із перспективою розвитку їх вогнищевої атрофії та гіпоацидності шлунку. В IV групі виявлена вогнищева проліферація в межах епітелію із помірним рівнем Ki-67 ($0,7 \pm 0,6$ %) ($p < 0,05$), що свідчить про велику вірогідність нормальної регенерації СОШ.

Отримані результати обстеження підлітків стали основою для обґрунтування і розробки диференційованої терапії ХГД за наявності хелікобактеріозу, ХК ТТ та їх поєднання. У базисну терапію, регламентовану клінічним протоколом МОЗ України №59 (2013 р.) щодо лікування ХГД, були включені відповідні ад'ювантні середники, що рекомендовані Всесвітньою гастроентерологічною організацією (2011).

При призначенні удосконаленої нами терапії з включенням пробіотиків, в групах підлітків з ХГД, асоційованого із Н.р. без проявів ХК, так і за його наявності досягнутий достатній рівень ерадикації – більше 80,0 % ($87,5$ % і $88,1$ %) у порівнянні із базисним лікуванням ($76,4$ % і $72,7$ %). Частота рецидивів ХК у підлітків, які отримували удосконалену терапію з пробіотиком із антифунгальними властивостями була достовірно меншою ($16,05$ % і $16,5$ %), ніж у пацієнтів на базисному лікуванні ($91,9$ % і $88,5$ %), що свідчить про її більшу ефективність та підтверджує доцільність використання.

За даними морфологічного обстеження у пацієнтів після лікування не виявлені II і III ступінь активності запалення в СОШ на фоні відсутності ендоскопічних ерозивних змін. В групах, де пацієнти отримували оптимізоване лікування з ад'ювантним середником, достовірно зменшувалась активність запалення: в I групі на $40,0$ %; в II – на $51,4$ %; в III групі на $46,7$ %.

При аналізі результатів морфометрії епітелію виявлено відновлення його висоти у хворих всіх лікувальних груп. Однак, за товщиною слизу, як ознакою зрілості епітелію у вигляді повноцінного відновлення слизоутворюючої функції регенерованих клітин СОШ, при включенні пробіотичних мікроорганізмів *Saccaromyces boulardii* були досягнуті показники норми ($149,0 \pm 6,6$ мкм) [Л.А. Страшок, И.В. Сорокина, Н.И. Горголь, 2007] проти даних у пацієнтів II-л1 ($133,9 \pm 0,7$ мкм) і III-л1 ($131,09 \pm 0,3$) груп ($p < 0,05$), особливо при ерозивних формах ХГД. Вказане обґрунтовує необхідність продовження лікування таких підлітків для повноцінного відновлення функціональної зрілості епітелію.

Молекулярні механізми неспецифічного захисту СОШ у підлітків із ХГД при хелікобактеріозі, ХК та їх поєднанні вивчали за оцінкою рівню експресії TLR4 і TLR2. Після лікування активність TLR2 на поверхневому епітелії була достовірно

меншою в І-л2 групі ($10,2 \pm 2,5$ %) проти І-л1 ($21,7 \pm 1,2$ %) ($p = 0,004$); на епітелії поверхневих залоз – $10,8 \pm 1,2$ % проти $17,4 \pm 0,9$ % ($p = 0,003$), на макрофагах ВП – $10,1 \pm 1,3$ % проти $18,3 \pm 2,2$ % ($p = 0,015$). TLR4 на епітелії поверхневих залоз в І-л2 становив $16,3 \pm 2,2$ % проти І-л1 – $19,4 \pm 2,2$ % ($p > 0,05$), на макрофагах ВП – $8,9 \pm 2,2$ % проти $10,3 \pm 1,0$ % ($p > 0,05$). Отже за рівнем експресії TLR2 і TLR4 виявлено її зменшення при удосконаленій терапії з включенням *Vacillus clausii*. Така ж динаміка TLR2 була і в ІІ-л2 групі: на поверхневому епітелії ($23,3 \pm 1,5$ %) у порівнянні із ІІ-л1 ($33,7 \pm 2,2$ %) ($p = 0,006$), на епітелії поверхневих залоз – $18,5 \pm 1,7$ % і $27,4 \pm 1,2$ % ($p = 0,004$); на макрофагах ВП – $13,1 \pm 1,8$ % та $18,3 \pm 1,5$ % ($p = 0,06$), а на лімфоцитах та лімфоїдних фолікулах у пацієнтів ІІ-л2 групи експресія TLR2 не була виявлена взагалі порівняно з хворими ІІ-л1 групи ($10,3 \pm 1,5$ % і $22,3 \pm 1,5$ %). Активність TLR4 на поверхневому епітелії, епітелії поверхневих залоз, макрофагах не відрізнялась у пацієнтів ІІ-л1 та ІІ-л2 груп. У ВП на лімфоцитах та лімфоїдних фолікулах у хворих ІІ-л2 групи експресія TLR4 не була виявлена у порівнянні із ІІ-л1 ($12,3 \pm 1,5$ %). При ХГД та тлі ХК активність TLR2 на поверхневому епітелії була достовірно нижчою в ІІІ-л2 групі – $26,3 \pm 0,9$ % порівняно із ІІІ-л1 групою – $43,8 \pm 2,2$ % ($p < 0,05$), на епітелії поверхневих залоз – $19,9 \pm 1,9$ % і $37,4 \pm 1,2$ % ($p < 0,05$), на макрофагах ВП – $16,1 \pm 1,0$ % та $17,3 \pm 1,5$ % ($p > 0,05$). На лімфоцитах і еозинофілах експресія TLR2 не була виявлена у порівнянні із ІІІ-л1 групою ($12,6 \pm 1,2$ % і $28,2 \pm 2,5$ %). Експресія TLR4 на поверхневому епітелії у ІІІ-л2 була нижчою ($12,3 \pm 0,7$ %), ніж в ІІІ – л1 групі ($22,1 \pm 1,3$ %) ($p < 0,05$); на епітелії поверхневих залоз – $17,3 \pm 1,0$ % і $24,9 \pm 1,9$ % відповідно ($p < 0,05$). Отже зменшення рівня експресії TLR2 і TLR4 виявлено при удосконаленій терапії з включенням пробіотичних мікроорганізмів на тлі високого рівню ерадикації патогенів із якими взаємодіють відповідні толл-подібні рецептори.

Імуногістохімічний маркер проліферації Ki-67, як один із критеріїв молекулярних механізмів репаративних процесів в СОШ, достовірно зменшився після удосконаленого лікування ($2,9 \pm 0,4$ %, $4,2 \pm 0,5$ %, $3,2 \pm 2,5$ %) відповідно групового розподілу у порівнянні як з даними до лікування, так і з показниками хворих на базисній терапії ($7,3 \pm 0,9$ %, $8,3 \pm 0,9$ %, $5,7 \pm 1,7$) ($p < 0,05$). Зазначимо, що значному рівню експресії маркера проліферації Ki-67 відповідає і висока активність запалення. Тому, зниження експресії Ki-67 свідчить про вищу ефективність удосконаленої терапії з включенням ад'юванта, порівняно з базисною.

Імуногістохімічний маркер макрофагів CD68 – основних клітин імунної системи, які мають високу фагоцитарну активність та бактерицидність, беруть участь в індукції факторів гуморального і клітинного імунітету, здатні знищувати патогенні й апоптозні клітини, мав достовірну позитивну динаміку після лікування. Так, у хворих І-л1 і І-л2, ІІ-л1 і ІІ-л2 та ІІІ-л2 достовірно переважав показник до лікування і в ІІІ-л1 групі. Відомо, що зниження рівню CD-68 відповідає зменшенню активності запалення та супроводжується зниженням експресії TLR2 і TLR4 і зростанням рівню ерадикації *H.p.* та кандид. Зниження рівню CD-68 супроводжувалось зменшенням експресії маркеру проліферації Ki-67 у підлітків, які отримували удосконалене лікування та підтверджує його ефективність.

Бальна оцінка клінічних симптомів ХГД в динаміці лікування свідчить про більш значний їх регрес після застосування удосконаленої терапії. Так, за

інтегральним коефіцієнтом ефективності терапії, при включенні у неї *Bacillus clausii* у I групі підлітків була в 1,55 разів вищою за базисне. У II і III групі хворих при застосуванні *Saccharomyces boulardii* – відповідно у 1,69 і 1,83 рази.

Отже, результати динаміки клінічних, мікробіологічних, мікологічних досліджень, ендоскопічні і гістологічні дані, характеристики активності запалення, репаративних процесів, експресії TLR2 і TLR4 та рівні ерадикації збудників свідчать про більшу ефективність удосконаленого нами диференційованого лікування підлітків ХГД з включенням ад'ювантних середників.

ВИСНОВКИ

1. На підставі ретроспективного та проспективного вивчення клініко-анамнестичних особливостей перебігу ХГД у підлітків з хелікобактеріозом, хронічним кандидозом травного тракту та їх поєднанням, визначення факторів ризику формування гіпоацидності шлунку та множинних ерозивних уражень гастродуоденальної зони, з'ясування молекулярних механізмів впливу інфекційних чинників на запалення і репаративні процеси, удосконалено прогнозування і патогенетично обґрунтовані диференційовані підходи до лікування захворювання.

2. Ретроспективний аналіз клініко-параклінічних особливостей перебігу ХГД у дітей за десятирічний період виявив: збільшення в 3,8 разів частки хворих підліткового віку; частоти деструктивних форм захворювання у підлітків при його тривалості до 3 років – з 12,5 % до 35,9 %, більше 5 років – з 12,5 % до 26,4 % і зростання у 1,9 разів гіпоацидності шлунку у підлітків (з 22,8 % до 41,6 %).

3. З'ясовані статистично значимі комбінації факторів ризику формування множинних ерозій СОШ і СО ДПК у підлітків із ХГД (інфікованість *H.p.*, кандидами, обтяжена спадковість по хронічній патології гастродуоденальної зони, патологічний перебіг вагітності і кандидоз СО під час вагітності у матері, пневмонія більше 2 разів за життя дитини, хронічна ЛОР-патологія, більше 10 курсів антибактеріальної терапії в анамнезі, залізодефіцитна анемія за останні 3 роки, вегетативна дисфункція, множинний карієс зубів) та гіпоацидності шлунку (тривалість захворювання більше 5 років; інфікованість *H.p.* і кандидами, обтяженість сімейної спадковості по онкологічній патології гастродуоденальної зони та цукровому діабету, порушення толерантності до глюкози, кандидоз СО під час вагітності у матері й у дитини на першому році життя, мала чи велика маса тіла при народженні, тиреоїдит, вегетативна дисфункція, харчова алергія) і розроблені математичні моделі, ефективність яких складає за чутливістю 92,4 % і 90,0 % та специфічністю 80,3 % і 79,0 % відповідно.

4. Ендоскопічними особливостями ХГД у підлітків є: розповсюджені деструктивні зміни СОШ і СО ДПК за наявності хелікобактерізу, асоціації *H.p.* і кандид та ХК ТТ у 87,5 %, 100,0 % і 95,5 % хворих відповідно. При ХК ТТ, на фоні збільшення тривалості ХГД, виявлено зростання частоти множинних ерозій СОШ і ДПК з 3,8 % до 15,4 %, гіперпластичних змін з 1,3 % до 32,1 % при III і II ступенях активності запалення у 93,3 % пацієнтів. Вогнищева атрофія і поліпи СОШ виявлені при асоційованому інфікуванні – у 11,8 % підлітків, при ХК ТТ – у 10,0 % хворих.

5. Морфологічними особливостями ХГД у підлітків за наявності хелікобактерізу, асоціації *H.p.* і кандид є: набряк і виразна клітинна дифузна

інфільтрація ВП лімфоцитами, макрофагами, еозинофілами і лейкоцитами; формування лімфоїдних фолікулів; зміни в поверхневих залозах, їх гіперплазія і мукоїдизація з великою кількістю кандид у них – при поєднаному інфікуванні; при ХГД та ХК ТТ – дифузна інфільтрація ВП еозинофілами, інфільтрація і гіперплазія поверхневих і глибоких залоз з великою кількістю кандид у них; за відсутності інфікування – недифузна інфільтрація ВП макрофагами без змін у залозах.

6. Особливостями запалення і репарації СОШ у підлітків з ХГД є: активність маркера макрофагів CD68 в дифузних інфільтратах ВП при хелікобактеріозі; при асоціації Н.р. з кандидами – в лімфоїдних фолікулах; при ХК ТТ – в поверхневому епітелії й дифузних інфільтратах ВП; за відсутності інфікування – в поодиноких клітинах ВП. Експресія маркеру проліферації Ki-67 виявлена в поверхневих залозах і ВП в місці дифузної інфільтрації у пацієнтів I групи; у II групі – в лімфоїдних фолікулах і поверхневих залозах; у III групі – в дифузних інфільтратах ВП, поверхневих і глибоких залозах, у IV групі – в клітинах поверхневого епітелію.

7. При Н.р.-асоційованому ХГД експресія TLR4 була на епітелії поверхневих залоз ($49,4 \pm 6,0$ %), на макрофагах ВП ($51,7 \pm 2,8$ %) і TLR2 – поверхневому епітелії ($42,4 \pm 3,0$ %), поверхневих залозах ($25,4 \pm 6,0$ %), макрофагах ВП ($21,3 \pm 1,0$ %); при поєднаному інфікуванні експресія TLR4 виявлена на поверхневому епітелії ($46,2 \pm 3,2$ %), поверхневих залозах ($48,8 \pm 1,8$ %), макрофагах ВП ($46,3 \pm 2,0$ %), лімфоцитах ($46,8 \pm 4,2$ %), лімфоїдних фолікулах ($47,4 \pm 4,2$ %). Експресія TLR2 – на поверхневому епітелії ($52,7 \pm 2,9$ %), поверхневих залозах ($51,3 \pm 6,0$ %), макрофагах ВП ($50,2 \pm 3,2$ %), лімфоцитах ($52,3 \pm 1,8$ %), лімфоїдних фолікулах ($54,6 \pm 2,0$ %); за наявності ХК ТТ – експресія TLR4 визначена на поверхневому епітелії ($35,2 \pm 2,0$ %) і поверхневих залозах ($34,8 \pm 2,6$ %), максимальна активність TLR2 – на поверхневому епітелії ($57,4 \pm 2,2$ %), епітелії поверхневих залоз ($56,4 \pm 2,0$ %), макрофагах ВП ($18,9 \pm 4,0$ %), лімфоцитах ($21,5 \pm 1,6$ %), еозинофілах ($31,4 \pm 1,6$ %); за відсутності інфікування – експресія TLR4 і TLR4 виявлена на макрофагах ВП ($20,4 \pm 3,0$ % і $16,7 \pm 2,0$ % відповідно).

8. Науково обґрунтована, розроблена та апробована програма комплексної терапії підлітків з ХГД з включенням пробіотичних спороутворюючих антибіотикорезистентних штамів *Bacillus clausii* при хелікобактеріозі, а за наявності асоційованого інфікування Н.р. і кандидами та при ХК ТТ – антибіотикорезистентних лікувальних дріжджів *Sacharomyces boulardii* з протихелікобактерною та антифунгальною активністю. За результатами динаміки клінічних, мікробіологічних, мікологічних даних, ендоскопічної та гістологічної характеристики активності запалення, репаративних процесів, експресії TLR2 і TLR4 та показників ерадикації збудників її клінічна ефективність перевершувала ефективність базисної терапії на 55 %, 69 % і 83 % відповідно групового розподілу.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Для впровадження в практику охорони здоров'я рекомендується:

1. Для прогнозування розвитку множинних ерозивних уражень гастродуоденальної зони (табл. 1) та гіпоацидного стану шлунку (табл. 2.) у підлітків із ХГД розроблена математична модель, що включає сумарну оцінку

прогностичних коефіцієнтів з урахуванням їх наявності (+) чи відсутності (-) з використанням наступної формули:

$$\Sigma \text{ПК} = \text{ПК1} + \text{ПК2} + \dots + \text{ПКn},$$

$$\Sigma \text{ПК} = 5,2 + 5,8 - 1,2 + 2,6 - 5,7 \dots$$

При сумі коефіцієнтів “від + 4 до + 12”, або “більше + 12” прогнозується підвищений та високий відповідно ризик виникнення гіпоацидності шлунку / множинних ерозій СОШ і ДПК при ХГД у підлітків, що потребує диференційованого лікування і профілактичних заходів. Застосування математичні моделі на первинній ланці надання медичної допомоги дітям і підліткам дозволяє проводити активне виявлення групи ризику виникнення множинних ерозій СОШ і ДПК та гіпоацидності шлунку при ХГД з подальшим їх обстеження і лікуванням для попередження рецидивуючого перебігу хвороби і запобіганню розвитку ускладнень.

Таблиця 1

Прогностичні коефіцієнти розвитку множинних ерозивних уражень СОШ і ДПК при ХГД у підлітків

Ознака		Показники і значення	Прогностичний коефіцієнт (ПК)	Коефіцієнт інформативності (КІ)
1.	наявність Н.р.	Так	5,2	1,4
		Ні	-2,6	
2.	ознаки ХК ВВ ТТ	Так	5,8	0,9
		Ні	-1,4	
4.	обтяжена спадковість по ВХ	Так	2,6	0,4
		Ні	-1,4	
5.	обтяжена спадковість по онкопатології ТТ	Так	4,9	2,9
		Ні	-5,7	
6.	загроза переривання вагітності	Так	2,7	0,4
		Ні	-1,4	
7.	кандидоз СО під час вагітності	Так	2,6	0,4
		Ні	-1,3	
8.	пологи у матері	2 і більше	2,5	0,4
		Перші	-1,2	
9.	гострий бронхіт більше 2 разів на рік за останні 3 роки	Так	3,0	0,4
		Ні	-1,1	
10.	пневмонія більше 2 разів за життя	Так	3,6	1,0
		Ні	-2,5	
11.	хронічний тонзиліт, риносинусит	Так	3,7	0,5
		Ні	-1,2	
12.	антибактеріальна терапія (більше 10 разів за життя)	Так	3,2	0,4
		Ні	-1,2	
13.	анемія за останні 3 роки	Так	4,3	2,0
		Ні	-4,3	
14.	сколіоз, кіфоз	Так	2,2	0,4
		Ні	-1,6	
15.	вегетативна дисфункція	Так	2,9	0,5
		Ні	-1,5	
16.	вітряна віспа	Так	2,8	0,4
		Ні	-1,1	
17.	множинний карієс зубів, аномалії положення зубів і прикусу	Так	2,7	0,4
		Ні	-1,2	

**Прогностичні коефіцієнти розвитку гіпоацидності шлунку
при ХГД у підлітків**

Ознака		Показники і значення	Прогностичний коефіцієнт (ПК)	Коефіцієнт інформативності (КІ)
1.	гіперпластичні зміни СОШ і ДПК	Так	2,4	0,3
		Ні	-1,1	
2.	ерозивний гастрит	Так	6,8	0,6
		Ні	-0,7	
3.	ерозивний дуоденіт	Так	4,5	0,4
		Ні	-0,8	
4.	множинні ерозії СОШ і ДПК	Так	3,7	0,5
		Ні	-1,1	
5.	недеструктивні зміни	Так	3,7	0,4
		Ні	-1,0	
6.	наявність Н.р.	Так	2,7	0,4
		Ні	-1,3	
7.	ХК ТТ	Так	1,2	0,4
		Ні	-3,1	
9.	обтяжена спадковість по онкологічній патології ТТ	Так	6,4	0,1
		Ні	-0,2	
10.	обтяжена спадковість по цукровому діабету	Так	5,5	0,4
		Ні	-0,7	
11.	кандидоз під час вагітності у матері	Так	4,5	0,7
		Ні	-1,3	
12.	маса тіла при народженні	мала / велика	4,4	0,2
		Норма	-0,5	
13.	кандидоз на першому році життя	Так	4,5	0,5
		Ні	-0,9	
14.	пневмонія більше 2 раз за життя	Так	7,2	0,7
		Ні	-0,9	
15.	тиреоїдит	Так	6,6	1,4
		Ні	-2,5	
16.	порушення толерантності до глюкози	Так	2,9	1,4
		Ні	-2,5	
17.	вегетативна дисфункція	Так	3,8	0,6
		Ні	-1,3	
18.	харчова алергія	Так	2,8	0,5
		Ні	-1,5	

2. При ХГД до діагностики ХК ТТ необхідно включити цитологічне дослідження елементів ураження СОПР для верифікації хронічного кандидозу.

3. Для впровадження в практичну діяльність лікувально-профілактичних закладів запропоновано оптимізовані програми лікування підлітків із ХГД:

- при Н.р.-асоційованому ХГД у підлітків для посилення ерадикаційної ефективності в базисну терапію захворювання включають антибіотикоезистентні пробіотичні бактерії *Vacillus clausii* по 1 флакону 2 рази на день протягом 14 днів;

- за наявності хронічного кандидозу ТТ в асоціації з Н.р. та без неї до базисної терапії включають пробіотик із протихелікобактерною та антифунгальною активністю *Sacharomyces boulardii* по 1 капсулі 2 рази на день протягом 14 днів;

- при наявності у родичів пацієнта з ХГД хелікобактеріозу / ХК ТТ, доцільно рекомендувати їм обстеження і проведення санації сімейного вогнища інфікування.

4. Повторне призначення пробіотичних препаратів рекомендоване підліткам із ХГД протягом 14 днів два рази на рік з метою попередження рецидивів захворювання для підтримання антиінфекційної резистентності організму.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Нехаєнко МІ. Сучасні уявлення про хронічні захворювання гастродуоденальної зони у дітей підліткового віку. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2016;25:638-644.

2. Бекетова ГВ, Нехаєнко МІ, Масляник ЮМ. Екозалежна патологія: хронічний гастродуоденіт у дітей і підлітків (причини виникнення, особливості клінічного перебігу, діагностика, дієта, медикаментозне лікування, профілактика) Наук.-практ. зб. Чорнобиль: екологія і здоров'я. 2016;4:58-72. *(Особистий внесок – пошук, відбір, аналіз та узагальнення даних літератури).*

3. Нехаєнко МІ, Бекетова ГВ, Сиваченко ЮВ, Горячева ІП, Солдатова ОВ. Ретроспективний аналіз особливостей перебігу хронічного гастродуоденіту у дітей і підлітків. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2017;28:342-353. *(Особистий внесок – аналіз 1791 карти стаціонарного хворого за 10 років, узагальнення даних, статистична обробка отриманого матеріалу).*

4. Нехаєнко МІ. Клініко-ендоскопічна характеристика хронічного гастродуоденіту у підлітків при хронічному кандидозі травного тракту. Сучасна педіатрія. 2018;2(90):52-8.

5. Нехаєнко МІ. Фактори ризику формування гіпоацидності шлунку та деструктивних форм хронічного гастродуоденіту у підлітків. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2018;2 (28):71-6.

6. Нехаєнко МІ. Особливості ендоскопічних і морфологічних змін шлунку при ХГД у підлітків з хронічним кандидозом травного тракту. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018;30:365-372.

7. Нехаєнко МІ, Гичка СГ. Клініко-цито-морфологічна діагностика кандидозу слизової оболонки верхніх відділів травного тракту з хронічним гастродуоденітом у підлітків. Перинатологія і педіатрія. 2018;3(75):94-7. *(Особистий внесок – набір матеріалу, аналіз та узагальнення результатів клініко-інструментальних досліджень, статистичний аналіз).*

8. Нехаєнко МІ, Бекетова ГВ. Особливості клінічного перебігу, ендоскопічних, морфологічних та мікробіологічних ознак хронічних гастродуоденітів у підлітків. Наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю “Медицина XXI століття” (27 листоп. 2014 року; м. Харків). Тези конференції. М. Харків. 2014. С. 77. *(Особистий внесок – проведено набір матеріалу, аналіз та узагальнення результатів клініко-інструментальних досліджень, статистичний аналіз).*

9. Нехаєнко МІ. Особливості змін слизової оболонки шлунку і дванадцятипалої кишки на різних стадіях розвитку хронічних гастродуоденітів у

підлітків. I міжнародна науково-практична конференція студентів, аспірантів та молодих учених. (24 квіт. 2015 року; м. Одеса). Тези конференції. М. Одеса. 2015. С. 78-79.

10. Нехаєнко МІ. Особливості запальних змін і процесів регенерації на різних стадіях розвитку хронічних гастродуоденітів у підлітків. Конференція «Інновації молодих вчених медиків і їх впровадження в практичну охорону здоров'я» (30 квіт. 2015 року; м. Київ). Тези конференції. М. Київ. 2015. С. 37-9.

11. Нехаєнко МІ. Молекулярні механізми неспецифічного захисту вродженого імунітету при хронічних гастродуоденітах у підлітків. Міжнар. наук.-практ. конф. “Сучасна медицина: актуальні питання” (20-21 листоп. 2015 року; м. Одеса). Тези конференції. М. Одеса. 2015. С. 68-71.

12. Нехаєнко МІ. Современные аспекты течения хронического гастродуоденита в подростковом возрасте. VIII Конгресс педиатров СНГ. Международная научно-практическая конференция (22-23 сентя. 2016 года; г. Бишкек), Тези конференції. М. 2016. – С. 53.

13. Нехаєнко МІ. Особливості перебігу хронічного гастродуоденіту у підлітків на сучасному етапі. Міжнар. наук.-практ. конф. “Актуальні питання медичної теорії та практики” (9-10 груд. 2016 року; м. Дніпро). Тези конференції. М. Дніпро. 2016. С. 81-3.

14. Бекетова ГВ., Нехаєнко МІ. Сучасні особливості перебігу хронічного гастродуоденіту у підлітків в сучасних умовах. II науково-практична конференція молодих вчених із міжнародною участю (9 лют. 2017 року; м. Харків). Тези конференції. М. Харків. 2017. С. 5-7. *(Особистий внесок – проведено аналіз та узагальнення результатів клініко-інструментальних досліджень, статистичний аналіз).*

15. Нехаєнко МІ. Ендоскопічна і морфологічна характеристика хронічного гастродуоденіту у підлітків при хронічному кандидозі травного тракту. Наук.-практ. конф. молодих вчених “Проблеми сьогодення в педіатрії” ДУ “ІОЗДП НАМН України” (29 берез. 2018 року; м. Харків) Тези конференції. М. Харків. 2018. С. 34.

16. Бекетова ГВ, Нехаєнко МІ, Ган РЗ. Викладання питань етапного лікування підлітків із хронічним гастродуоденітом на циклах тематичного удосконалення для лікарів. Наук.-практ. конф. із міжнар. участю “Актуальні питання підвищення якості освітнього процесу” (11 трав. 2018 року; м. Івано-Франківськ.). Тези конференції. М. Івано-Франківськ. 2018. С. 67. *(Особистий внесок – аналіз та узагальнення результатів клініко-інструментальних досліджень, статистичний аналіз).*

17. Гичка СГ, Нехаєнко МІ. Морфологічна характеристика хронічного гастродуоденіту у підлітків при хелікобактеріозному та кандидозному інфікуванні травного тракту. X конгрес патологів України “Перспективи розвитку сучасної патології” (27-28 верес. 2018 року; м. Івано-Франківськ – м. Яремче.) Тези конференції. М. Івано-Франківськ. 2018. С. 45-6. *(Особистий внесок – аналіз та узагальнення результатів клініко-інструментальних досліджень, статистичний аналіз).*

АНОТАЦІЯ

Нехасенко М. І. Клініко-патогенетичне обґрунтування диференційованої терапії хронічних гастродуоденітів у підлітків. – Рукопис.

Дисертація на здобуття вченого ступеню кандидата медичних наук за фахом 14.01.10 – педіатрія. – Державна установа “Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук’янової НАМН України”, Київ, 2018.

В дисертації наведені дані ретроспективного аналізу клініко-параклінічних особливостей перебігу хронічного гастродуоденіту (ХГД) у дітей залежно від віку, статі й тривалості захворювання. За десятирічний період виявлено: збільшення у 3,8 разів частки підлітків та у 1,9 разів гіпоацидності шлунку у них; зростання рівню ерозивних форм ХГД у підлітків зі збільшенням його тривалості.

Комплексно обстежено 164 підлітків віком 15-17 років з ХГД, які розподілили на 4 репрезентативні групи: I – 22 хворих з хелікобактеріозом без ознак хронічного кандидозу травного тракту (ХК ТТ); II – 32 інфіковані Н.р. за наявності ХК; III – 78 пацієнтів без Н.р. на фоні ХК; IV – 32 підлітки, не інфіковані Н.р. і без ознак ХК ТТ.

Визначено статистично найзначиміші комбінації факторів ризику розвитку гіпоацидності шлунку і множинних ерозій гастродуоденальної зони у підлітків із ХГД та розроблені відповідні математичні моделі їх прогнозу.

Обґрунтована доцільність цитологічного дослідження слизової оболонки (СО) порожнини рота (ПР) та браш-цитології шлунку для верифікації діагнозу ХК ТТ.

Ендоскопічними особливостями ХГД у підлітків з асоційованим інфікуванням є розповсюджені ерозії СО шлунку (СОШ) і дванадцятипалої кишки (ДПК).

Морфологічними особливостями ХГД за наявності хелікобактерізу та його асоціації з кандидами є деструкція поверхневого епітелію і виразна дифузна лейкоцитарно-макрофагальна інфільтрація власної пластинки (ВП) з максимальною кількістю макрофагів (CD68) на фоні запалення, переважно, III ступеню. При асоційованому інфікуванні – з формуванням лімфоїдних фолікулів і масивною інфільтрацією CD68 більш глибоких шарів СОШ, гіперплазією та мукоїдизацією поверхневих залоз з III ступенем запалення та великою кількістю кандид. При ХК ТТ – дифузна макрофагально-еозинофільна інфільтрація ВП CD68 в поверхневих шарах СОШ з переважанням II ступеню запалення, гіперплазія поверхневих і глибоких залоз з великою кількістю кандид. За відсутності інфекції – недифузна інфільтрація ВП поодинокими CD68 з I ступенем запалення без змін у залозах.

Вперше отримані дані щодо молекулярних особливостей впливу інфекційних чинників на процеси репарації СОШ у підлітків з ХГД – значна активність маркеру проліферації Ki-67 в дифузному інфільтраті ВП та поверхневих залозах при хелікобактеріозі; при асоційованому інфікуванні – максимально в лімфоїдних фолікулах та поверхневих залозах; за наявності ХК – значна активність Ki-67 в місці дифузної інфільтрації ВП, поверхневих та глибоких залозах, а у неінфікованих пацієнтів – мінімальна активність маркеру в поверхневому епітелії.

Вперше визначені особливості молекулярних механізмів неспецифічного захисту СОШ при ХГД у підлітків з хелікобактеріозом – максимальна експресія TLR4 на епітелії поверхневих залоз і макрофагах ВП, висока експресія TLR2 на

поверхневому епітелії; при асоційованому інфікуванні – високий рівень експресії TLR4 на поверхневому епітелії, епітелії поверхневих залоз, макрофагах і лімфоцитах дифузного інфільтрату ВП, на макрофагах лімфоїдних фолікулів на тлі максимальної експресії TLR2 такої ж локалізації; за наявності ХК ТТ – помірна експресія TLR4 на поверхневому епітелії і епітелії поверхневих залоз при максимальній експресії TLR2 такої ж локалізації та на еозинофілах; за відсутності інфікування – мінімальна експресія обох рецепторів на поодиноких макрофагах ВП.

На основі даних дослідження науково обґрунтована, розроблена та апробована програма комплексної диференційованої терапії підлітків з ХГД з включенням ад'ювантних середників (пробіотичних спороутворюючих антибіотикорезистентних штамів *Bacillus clausii* при хелікобактеріозі, за наявності асоційованого інфікування *H.p.* і кандидами та при ХК ТТ – лікувальних дріжджів *Sacharomyces boulardii*), яка за результатами динаміки клінічних, мікробіологічних, мікологічних даних, ендоскопічної та морфологічної характеристики запалення та репаративних процесів, експресії TLR2 і TLR4 і показників ерадикації збудників була в 1,55-1,83 разів ефективніша порівняно з базисною терапією відповідно групового розподілу.

Ключові слова: хронічний гастродуоденіт, підлітки, хронічний кандидоз, CD68, Ki-67, TLR2, TLR4, фактори ризику, математична модель, лікування, прогнозування, *Bacillus clausii*, *Sacharomyces boulardii*

АННОТАЦІЯ

Нехаєнко М. І. Клинико-патогенетическое обоснование дифференцированной терапии хронических гастродуоденитов у подростков. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – педиатрия. – Государственное учреждение “Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика А. Н. Лукьяновой НАМН Украины”, Киев, 2018.

В диссертации приведены данные ретроспективного анализа клинико-параclinical особенностей течения хронического гастродуоденита (ХГД) у детей в зависимости от возраста, пола и продолжительности заболевания. За десятилетний период выявлено: увеличение в 3,8 раза доли подростков с увеличением у них в 1,9 раз гипоацидности желудка; возрастание уровня эрозивных форм ХГД у подростков с увеличением продолжительности заболеваемости.

Комплексно обследовано 164 подростка в возрасте 15-17 лет с ХГД, которые распределены на 4 репрезентативные группы: I – 22 больных с хеликобактериозом без признаков хронического кандидоза пищеварительного тракта (ХК ПТ); II – 32 инфицированные *H.p.* при наличии ХК; III – 78 пациентов без *H.p.* на фоне ХК; IV – 32 подростка, не инфицированы *H.p.* и без признаков ХК ПТ.

Определены статистически значимые комбинации факторов риска развития гипоацидности желудка и множественных эрозий гастродуоденальной зоны у подростков с ХГД и разработаны математические модели прогноза.

Обоснована целесообразность цитологического исследования слизистой оболочки (СО) полости рта (ПР) и браш-цитологии желудка для верификации ХК.

Эндоскопическими особенностями ХГД у подростков с ассоциированным инфицированием есть распространенные эрозии СО желудка (СОЖ) и двенадцатиперстной кишки (ДПК).

Морфологическими особенностями ХГД при наличии хеликобактериоза и его ассоциации с кандидами является деструкция поверхностного эпителия и выразительная диффузная лейкоцитарно-макрофагальная инфильтрация собственной пластинки (СП) с максимальным количеством макрофагов CD68 на фоне воспаления, преимущественно, III степени. При ассоциированном инфицировании – с формированием лимфоидных фолликулов и массивной инфильтрацией CD68 более глубоких слоев СОЖ, гиперплазией и мукоидизацией поверхностных желез с III степенью воспаления и большим количеством кандид. При ХК ПТ – диффузной макрофагально-эозинофильной инфильтрацией СП CD68 в поверхностных слоях СОЖ с преобладанием II степени воспаления, гиперплазия поверхностных и глубоких желез с большим количеством кандид. При отсутствии инфекции – недиффузная инфильтрация СП одиночными CD68 с I степенью воспаления без изменений в железах.

Впервые получены данные о молекулярных особенностях влияния инфекционных факторов на процессы репарации СОЖ у подростков с ХГД – значительная активность маркера пролиферации Ki-67 в диффузном инфильтрате СП и поверхностных железах при хеликобактериозе; при ассоциированном инфицировании – максимально в лимфоидных фолликулах и поверхностных железах; при наличии ХК – значительная активность Ki-67 в месте диффузной инфильтрации СП, поверхностных и глубоких железах, а у неинфицированных пациентов – минимальная активность маркера в поверхностном эпителии.

Впервые определены особенности молекулярных механизмов неспецифической защиты СОЖ при ХГД у подростков с хеликобактериозом – максимальная экспрессия TLR4 на эпителии поверхностных желез и макрофагах СП, высокая экспрессия TLR2 на поверхностном эпителии; при ассоциированном инфицировании – высокий уровень экспрессии TLR4 на поверхностном эпителии, эпителии поверхностных желез, макрофагах и лимфоцитах диффузного инфильтрата СП, на макрофагах лимфоидных фолликулов на фоне максимальной экспрессии TLR2 такой же локализации; при наличии ХК ПТ – умеренная экспрессия TLR4 на поверхностном эпителии и эпителии поверхностных желез при максимальной экспрессии TLR2 такой же локализации и на эозинофилах; при отсутствии инфицирования – минимальная экспрессия обоих рецепторов на макрофагах СП.

На основании результатов работы научно обоснована, разработана и апробирована программа комплексной дифференцированной терапии подростков с ХГД с включением пробиотических спорообразующих антибиотикорезистентных штаммов *Bacillus clausii* при хеликобактериозе; при ассоциированном инфицировании Н.р. и кандидами и при ХК ПТ – лечебных дрожжей *Sacharomyces boulardii*, которая по результатам динамики клинических, микробиологических, микологических данных, эндоскопической и морфологической характеристики воспаления и репаративных процессов, экспрессии TLR2 и TLR4 и показателей

эрадикации возбудителей была в 1,55-1,83 раз эффективнее в сравнении с базисной терапией в соответствии группового распределения.

Ключевые слова: хронический гастродуоденит, подростки, хронический кандидоз, CD68, Ki-67, TLR2, TLR4, факторы риска, математическая модель, лечение, прогнозирование, *Bacillus clausii*, *Sacharomyces boulardii*.

ANNOTATION

Nekhaenko M. Clinico-pathogenetic reasoning of differentiated therapy of chronic gastroduodenitis in adolescents. – Manuscript.

Thesis to acquire an academic degree of Doctor of Philosophy of medical sciences on specialty 14.01.10 – pediatrics. – State institution “O. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics, and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv, 2018.

In this dissertation, the data of retrospective study are given clinical-paraclinical features of the course of chronic gastroduodenitis at children depending on age, gender and the length of illness. In the period of 10 years was detected: an increase of a number of adolescents at 3,8 times and at 1,9 times of gastric hypoacidity at them; growth of erosion form of CDG's level at adolescents with the increase of the duration of disease.

164 adolescents at age of 15 – 17 with CDG were thoroughly examined, which were divided into 4 representative groups; 1 – 22 ill with helicobacteriosis without any signs of chronic candidiasis of digestive tract (CC DT); 2 – 32 infected H.p. with CC; 3 – 78 patients without H.p. at the presence of CC; 4 – 32 adolescents, not infected H.p. and without any signs of CC DT.

The most prognostically significant factors of risk of course of gastric hypoacidity and numerous erosions gastroduodenal zone at adolescents with CDG were defined and accordant mathematic methods of calculation were developed.

The feasibility of a cytological study of mucous membrane (MM) oral cavity (OC) and brush-cytology of stomach for verification of CC DT diagnosis.

The endoscopic features of CDG at adolescents with associative infection are spread erosions MM of a stomach (MMS) and duodenum (DD).

Morphological features of CDG at the presence of helicobacteriosis and its' association with candidis is the destruction of superficial epithelium and expressive diffuse leukocyte-macrophage infiltration of its own plate (OP) with a maximum amount of macrophages (CD68) on the background of inflammation mainly of 3rd degree. At associative inflammation – with a formation lymphoid follicles and massive infiltration CD68 of deeper layers MMS, hyperplasia and «mucoadisation» of superficial glands with the 3rd degree of inflammation and a large number of candidis. At CC DT – diffusive macrophage-eosinophilic infiltration OP CD68 at superficial glands MMS with the 2nd degree of inflammation, hyperplasia of upper and deeper glands with a great number of candidis. With the absence of infection – not diffusive infiltration of OP alone with CD68 with the 1st level of inflammation without any changes at glands.

For the first time the data of molecular features of influence of infected factors at reparation processes MMS at adolescents with CDG – significant activity of marker of proliferation Ki-67 at diffusive infiltration OP and upper glands at helicobacteriosis ; at associative infection – maximum at lymphoid follicles and superficial glands; with the

presence of HK – significant activity of Ki-67 at the diffusive infiltration of OP, superficial and deeper glands, but at not infected patients – the minimal activity of marker at superficial epithelium.

For the first time the particularities of molecular mechanisms of not specific protection MMS at CDG at adolescents with helicobacteriosis – maximal expression TLR4 on epithelium of superficial glands and macrophages of own plate, high expression TLR2 at upper epithelium; at associative infection – high level of expression TLR4 at superficial epithelium, epithelium of superficial glands, macrophages and lymphocytes of diffusive infiltrate OP at macrophages of lymphoid follicles at the background of maximum expression TLR2 of the same localization; with the presence of CC DG – moderate expression TLR4 at superficial epithelium and epithelium of upper glands at maximal expression TLR2 at the same location and eosinophils; with the absence of infection – the minimal expression of the both receptors on isolated macrophages of OP.

Based on the research data scientifically substantiated, developed and approved the programme of complex differentiated therapy at adolescents with CDG including adjuvant oderators (probiotic spore-forming antibiotic resistant strains *Bacillus clausii* at helycobacteriosis, with the presence of associative infection *H.p.* and candida and at CC DT – therapeutic yeast (*Sacharomyces boulardi*), which due to results of clinical dynamic. Microbiological, micrological data, endoscopic and morphological characteristics of inflammation and reparation processes, expression of TLR2 and TLR4 and indicators of eradication provokers was at 1,55-1,83 times more effective in caparison with basis therapy accordingly to the group division.

Keywords: chronical gastroduodenitis, adolescents, chronical candidiasis, CD68, Ki-67, TLR4, risk factors, mathematic model, cure, prediction, *Bacillus clausii*, *Sacharomyces boulardii*.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- ДПК – дванадцятипала кишка
- КУФ – кислотоутворююча функція
- СОПР – слизова оболонка порожнини рота
- СОШ – слизова оболонка шлунку
- ТТ – травний тракт
- ХГД – хронічний гастродуоденіт
- ХК – хронічний кандидоз
- ФР – фактори ризику
- CD68 – маркер макрофагів
- H.p.* – *Helicobacter pylori*
- Ki-67 – маркер проліферації
- TLR2 – толл-подібний рецептор 2
- TLR4 – толл-подібний рецептор 4

