

УДК 616.33-002.44-036:575.1]-053.2

**Т.В. Сорокман, С.О. Сокольник\*, С.В. Сокольник, В.Г. Остапчук, Л.Ю.Хлуновська**

*Кафедра педіатрії та медичної генетики (зав. – проф. Т.В. Сорокман) Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці; \*Кафедра дитячої хірургії та отоларингології (зав. – проф. Б.М. Боднар) Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці*

## **ПРЕДИКТОРИ ПРОГНОЗУВАННЯ УСКЛАДНЕНОГО ПЕРЕБІГУ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ ШЛУНКА ТА ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ В ДІТЕЙ**

**Резюме.** У статті представлені результати аналізу впливу несприятливих факторів на розвиток ускладнень виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки в дітей, виділені визначальні предиктори ризику розвитку ускладнень захворювання та дана їм прогностична оцінка з розробкою математичної моделі ймовірності розвитку ускладненої виразкової хвороби в дітей.

**Ключові слова:** діти, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, предиктори, ускладнення.

У структурі захворювань шлунково-кишкового тракту в дітей провідне місце належить патології верхніх відділів травного каналу [1]. Зростання кількості дітей та підлітків із захворюваннями гастроуденальної ділянки, що супроводжуються деструктивними процесами слизової оболонки (СО) шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК) та призводять до ранньої інвалідації, одним із яких є виразкова хвороба (ВХ), потребує удосконалення методів діагностики та лікування, а також розробки профілактичних заходів, що сприяють зменшенню частоти розвитку рецидивів та ускладнень [2].

Особливостями розвитку ВХ, які ми спостерігаємо останніми роками, є відсутність яскраво виражених клінічних ознак захворювання, а у приблизно 8,5% хворих пубертатного віку маніфестація захворювання супроводжується у вигляді ускладнень [3, 4]. Питання щодо причин виникнення патології в дитячому віці та особливо розвитку ускладнень остаточно не вирішені. Однак достеменно відомо, що ВХ – це мультифакторне захворювання, в розвитку якого в дітей визначне місце відіграє генетична схильність, наявність змін у різних ланках імунологічної реактивності та певних штамів *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [1].

На думку більшості дитячих гастроентерологів та хірургів [3, 5], необхідно встановити основні прогностичні критерії з метою розробки оптимального комплексу профілактично-лікувальних заходів, спрямованих не лише на попередження виникнення захворювання, але й розвитку ускладнень, частота яких зросла у 2,5 раза за останнє десяти-

ліття серед дитячого населення.

**Мета дослідження:** виділити предиктори ризику розвитку ускладнень виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки в дітей та визначити їх прогностичну цінність.

**Матеріал та методи.** Обстежено 132 дитини, хворі на ВХ в стадії загострення, віком від 7 до 18 років, та 86 здорових дітей відповідного віку (після підписання інформаційної згоди пацієнта на дослідження). Середній вік обстежених дітей –  $12,1 \pm 2,3$  років. Всі дослідження проводилися за загальноприйнятими методиками. З метою уточнення анамнестичних, соціальних, побутових, екологічних, спадкових, психоемоційних та інших особливостей дітей проводилося багатопланове анкетування. Вираженість клінічної симптоматики оцінювали за допомогою методики суб'єктивної оцінки вираженості больового синдрому за 10-бальною шкалою. Інструментальні методи дослідження включали езофагогастроуденоскопію для верифікації діагнозу (наявність характерних ендоскопічних ознак змін СО відповідно до класифікації ендоскопічної стадії виразки) та проведення щиткової біопсії СО шлунка (воротаря та тіло шлунка) і ДПК за загальноприйнятими правилами забору з наступним приготуванням мазка-відбитка, прокрашуванням азур-еозином та бактеріоскопією з метою діагностики *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Морфологічні зміни СО оцінювали у зрізах, профарбованих гематоксиліном та еозином, відповідно до Сіднейської системи з використанням візуально-ана-логової шкали напівкількісної

оцінки морфологічних змін M.F.Dixon (1996) в балах (0-3 ступені вираженості) за п'ятьма ознаками. Інфікування *H. pylori* підтверджували шляхом визначення специфічних імуноглобулінів класів M, A та G до антигену CagA *H. pylori* у сироватці крові з використанням діагностичної тест-системи "ХелікоБест-антитіла" (набір реактивів фірми "Вектор БЕСТ" (м. Новосибірськ, Росія)) та концентрації антигену CagA *H. pylori* в калі (набір реактивів фірми "Farmasco" (Швеція)) імуноферментним методом за загальноприйнятою методикою (імуноферментний аналізатор UBI MAYIWELL™, США); генотипування *H. pylori* (CagA+VacA+ та CagA-VacA-) проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (стандартна тест-система для визначення ДНК *H. pylori* (Insta Gene Matrix, Bio Rad, США; термоциклер Eppendorf та секвенатор SEQ 8000, Beckman Coulter, Німеччина). Інтерлейкіновий профіль (інтерлейкін-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), інтерлейкін-8 (IL-8), інтерлейкін-4 (IL-4) та рецепторний антагоніст інтерлейкіна-1 (IL-1Ra)) визначали у сироватці крові дітей шляхом імуноферментного аналізу із застосуванням діагностичних тест-систем ЗАТ «Вектор-Бест» (м. Новосибірськ, Росія) за допомогою імуноферментного аналізатора Stat-Fax-303 (США) до початку лікування та після повного загоєння виразки. Розподіл еритроцитарних антигенів крові систем АВ0, Rh, MN, P, Lewis поводити з використанням специфічних сироваток за допомогою реакції гемаглютинації; групо-специфічного компоненту Gc – методом імуноелектрофорезу, результати якого враховували у прохідному світлі на чорному фоні. Зразки геномної ДНК для вивчення поліморфізму гена IL-1 $\beta$ -511C/T, IL-8-251A/T виділяли з лейкоцитів периферичної крові, стабілізованої за допомогою антикоагулянта ЕДТА з наступною ампліфікацією поліморфної ділянки за допомогою полімеразної ланцюгової реакції з використанням індивідуально підібраної температурної програми та відповідних праймерів. Дослідження поліморфізму IL-1Ra проводили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції з праймерами, що фланірують поліморфний регіон у межах другого інтрону, в якому знаходиться варіабельна кількість тандемних повторів (VNTR) – 86 п.н. Шляхом ампліфікації визначали фрагменти ДНК із 2, 4, 5 тандемними повторами. Аналіз ампліфікаційних продуктів проводили за допомогою електрофорезу в 3% агарозному гелі з етидіум-бромідом та

візуалізували при УФ-випромінюванні з використанням комп'ютерної відеозйомки. Для оцінки відно-відності розподілення генотипів очікуваним значенням при рівновазі Колмогорова-Смірнова використовували критерій Пірсона ( $\chi^2$ ). За відсутності нормального розподілення застосовували критерії Вілкоксона та Манна-Уїтні. Асоціації алелей і генотипів IL-1 $\beta$ -511C/T, IL-8-251A/T, IL-1Ra з вмістом їх у крові дітей із ВХДПК оцінювали з використанням генотип-калькулятора. Оцінка впливу несприятливих факторів проводилась за допомогою багатофакторного аналізу та розрахунку епідеміологічних показників (відносного ризику (RR) та відношення шансів (OR)). Силу асоціацій оцінювали за показниками етіологічної (EF, RR $\geq$ 1) або превентивної (PF, RR<1) фракції. Статистична обробка отриманих даних проводилась за допомогою пакету комп'ютерних програм "Statistica 6.0".

**Результати дослідження та їх обговорення.** Шляхом анкетування дітей обох груп отримані характерологічні особливості розвитку дитини, її оточення, що дозволило сформулювати уяву про дітей груп спостереження, визначити несприятливі сімейно-побутові та соціально-психологічні фактори.

З 132 хворих на ВХ дітей у 28 (21,2%) пацієнтів ВХ діагностовано вперше, у 104 (78,8%) хворих – рецидив захворювання. Причому в останній групі осіб ВХ носить переважно часто рецидивувальний характер (2 і більше рази на рік) і виявляється у 73,1 % (p<0,05).

У 21 (15,9%) особи діагностовано ускладнений перебіг захворювання (17 хлопчиків та 4 дівчинки). Середній вік дітей із ускладненим перебігом ВХ становив 14,7 $\pm$ 1,5 років. У переважної більшості хворих відмічали шлунково-кишкові кровотечі (14 дітей (66,7%)), у 6 (28,6%) осіб – перфоративні виразки та лише у 1 (4,7 %) пацієнта – пілородуоденальний стеноз (p<0,01). Аналіз частоти ускладнень залежно від локалізації виразкового дефекту виявив ряд відмінностей: вірогідно частіше шлунково-кишкові кровотечі діагностовано в дітей із ВХ ДПК (71,4% та 28,6%, p<0,01); однак перфоративні виразки частіше відмічали в дітей із ВХ шлунка (66,7% та 33,3%, p<0,05) з локалізацією переважно в преворотарному відділі. Аналіз шлунково-кишкової кровотечі за Forrest: у 1 (7,1%) особи – FIA, у 3 (21,4%) хворих – FIB, у 7 (50,0%) дітей – FIIA, у 2 (14,3%) пацієнтів – FIB та у 1 (7,1%) особи –

ФПС. Індекс Альговера у дітей із кровотечами, що поступили до хірургічного відділення впродовж перших 12 годин, не перевищував 1,0 ум. од. та становив у середньому  $0,74 \pm 0,07$  ум. од.

Аналіз кислотопродукувальної функції шлунка показав, що у всіх дітей, незалежно від

варіанту ускладненого перебігу захворювання, діагностовано виражену гіперацидність ( $p > 0,05$ ).

На основі отриманих даних проведено багатофакторний аналіз результатів комплексного обстеження дітей із ускладненою ВХ (табл. 1).

Таблиця 1

**Багатофакторний аналіз факторів ризику розвитку ускладнень виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки в дітей**

Ознаки	Фактор 1	$p_1$	Фактор 2	$p_2$
Стать	0,512341	0,039	0,25369	0,108
Вік	0,566549	0,034	0,194532	0,146
Обтяжена спадковість по ВХ	0,742765	0,014	0,243611	0,214
<i>Алель IL-1<math>\beta</math>-511C/T:</i> С алель IL-1 $\beta$ -511C/T Т алель IL-1 $\beta$ -511C/T	-0,325412 0,785546	0,224 0,013	0,322618 0,311145	0,345 0,223
<i>Алель IL-8-251A/T:</i> Т алель IL-8-251A/T А алель IL-8-251A/T	-0,262435 0,765217	0,112 0,012	0,233456 0,392432	0,128 0,223
<i>Алель IL-1Ra:</i> R2 R3 R4 R5	0,741241 0,082347 0,414326 0,125438	0,013 0,347 0,272 0,113	0,315467 0,074538 -0,315687 0,0481249	0,219 0,251 0,214 0,318
Комбінація еритроцитарних антигенів (A(II)-P(-)-MM)	0,684539	0,028	0,287904	0,178
Інтегральний цитокиновий індекс	-0,224536	0,258	0,682163	0,029
Наявність <i>H. pylori</i>	0,322612	0,199	0,608461	0,033
Штами <i>H. pylori</i> : - <i>H. pylori tox+</i> - <i>H. pylori tox-</i>	0,713247 -0,089869	0,014 0,318	0,221538 0,203824	0,246 0,257
Порушення режиму харчування	-0,123412	0,248	0,534928	0,038
Стрес	0,122943	0,356	0,565627	0,035
Преморбідний фон	0,135432	0,339	0,597362	0,034
Ступінь запалення СО шлунка та ДПК	0,311435	0,125	0,745148	0,012
Розмір виразки	0,421487	0,228	0,726814	0,014
Дуоденогастральний рефлюкс	0,341245	0,248	0,523124	0,046
Вираженість клінічної симптоматики	0,273241	0,251	0,676124	0,029
Гіперацидність	0,335468	0,236	0,685734	0,027
Тривалість захворювання	0,0893214	0,327	0,623218	0,031

Таблиця 2

Прогностична оцінка предикторів ризику розвитку ускладненої виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки в дітей

Маркер	RR, 95% CI	EF	PF	OR, 95% CI	df=1 $\chi^2$ (p)
<i>Анамнестичні, соціально-психологічні</i>					
Обтяжена спадковість	1,36[0,32-3,69]	0,112	-	2,74[0,24-5,79]	5,82/0,034
- по материнській лінії	2,21[0,43-5,38]	0,131	-	2,75[0,43-6,89]	5,85/0,031
- по батьківській лінії	1,74[0,18-6,58]	0,084	-	2,47[0,65-5,96]	4,25/0,041
Вік	0,89[0,02-2,47]	-	0,078	0,94[0,13-4,26]	1,52/0,167
Стать	0,94[0,01-3,58]	-	0,083	0,96[0,02-3,37]	2,46/0,088
Порушення режиму харчування	1,38[0,04-3,89]	0,038	-	1,48[0,22-5,88]	3,96/0,046
Стрес	1,92[0,11-7,43]	0,118	-	2,27[1,04-9,18]	5,68/0,038
Преморбідний фон	1,34[0,03-5,58]	0,096	-	1,52[0,06-6,28]	4,42/0,040
Тривалість захворювання	0,87[0,04-4,22]	-	0,032	0,94[0,03-5,89]	3,32/0,061
<i>Імуногенетичні</i>					
C IL-1 $\beta$ -511C/T	0,87[0,03-3,78]	-	0,169	0,89[0,09-4,26]	2,86/0,074
T IL-1 $\beta$ -511C/T	3,57[0,05-9,43]	0,213	-	6,37[1,21-14,1]	8,89/0,008
T IL-8-251A/T	0,38[0,00-1,99]	-	0,022	0,66[0,07-3,95]	2,26/0,093
A IL-8-251A/T	4,82[1,12-10,85]	0,348	-	6,48[0,19-16,9]	12,54/0,00
R2 IL-1Ra	4,21[0,12-10,79]	0,243	-	6,42[0,16-15,8]	10,25/0,00
R3 IL-1Ra	0,33[0,02-1,96]	-	0,032	0,48[0,07-2,94]	1,67/0,207
R4 IL-1Ra	0,87[0,04-3,52]	-	0,052	0,94[0,06-3,95]	1,02/0,223
R5 IL-1Ra	0,11[0,00-2,48]	-	0,016	0,23[0,02-2,19]	1,58/0,111
Комбінація еритроцитарних антигенів (A(II)-P(-)-MM)	3,04[0,11-9,57]	0,218	-	3,22[0,14-9,91]	6,38/0,024
Наявність <i>H. pylori</i>	2,03[0,21-6,69]	0,087	-	2,11[0,22-9,48]	8,94/0,005
Штами <i>H. pylori</i> :					
<i>H. pylori tox+</i>	3,18[0,32-11,78]	0,184	-	5,34[0,41-12,7]	7,32/0,018
<i>H. pylori tox-</i>	0,35[0,01-4,58]		0,012	0,42[0,02-4,78]	2,35/0,083
Високий коефіцієнт про-/прогизапальних інтерлейкінів після лікування	4,24[0,21-8,94]	0,098	-	4,38[0,26-10,3]	6,87/0,021
<i>Клінічно-ендоскопічні</i>					
Вираженість клінічної симптоматики	0,75[0,12-4,28]	-	0,132	0,87[0,18-5,22]	3,18/0,076
Частота рецидивів	0,67[0,27-3,52]	-	0,128	0,69[0,33-4,12]	3,31/0,079
Ступінь запалення слизової оболонки шлунка та ДПК	3,48[0,24-9,82]	0,154	-	5,56[0,28-13,5]	6,48/0,023
Розмір виразкового дефекту	2,12[0,32-7,31]	0,141	-	2,47[0,41-8,18]	5,21/0,039
Дуоденогастральний рефлюкс	1,79[0,14-7,38]	0,062	-	2,26[0,34-6,28]	4,35/0,038
Гіперацидність	3,16[0,32-7,78]	0,074	-	4,41[0,28-9,99]	9,79/0,002
Постерадикаційний синдром	2,98[0,32-6,78]	0,049	-	3,37[0,25-9,51]	5,98/0,029

Оцінюючи наведені компоненти багатофакторного аналізу результатів обстеження хворих, ризик розвитку ускладнень захворювання представлено у вигляді математичної моделі: ризик розвитку ускладнень ВХ = 0,30 Ф1 + 0,39 Ф2.

Аналіз основних компонентів показав, що перший фактор (54,7% інформації) зумовлений статтю, віком, позитивним генеалогічним анамнезом, наявністю певної комбінації еритроцитарних антигенів, *T* алеля ІL-1β-511С/Т, *A* алеля ІL-8-251А/Т, *R2* алеля ІL-1Ra, токсигенних штамів *H. pylori*. Другий фактор, який визначав 67,2% дисперсії, включав величину інтегрального цитокинового індексу, наявність стресових ситуацій, характер харчування, преморбідного фону, ступінь запалення СО шлунка та ДПК, розмір виразкового дефекту, гіперацидність, наявність дуоденогастрального рефлюксу, тривалість захворювання.

На основі проведених досліджень з використанням багатофакторного аналізу та розрахунку епідеміологічних показників встановлено ризику розвитку ускладнень захворювання (табл. 2).

Так, провідними предикторами ускладненої ВХ є наявність токсигенних штамів *H. pylori* (OR=5,34 [95% CI 0,41-12,7]), *A* алеля ІL-8-251А/Т (OR=6,48 [95% CI 0,19-16,92]), *R2* алеля ІL-1Ra (OR=6,42 [95% CI 0,16-15,87]), *T* алеля ІL-1β-511С/Т (OR=6,37 [95% CI 1,21-14,1]), ступінь запалення СО шлунка та ДПК (OR=5,56

[95% CI 0,28-13,5]), гіперацидність (OR=4,41 [95% CI 0,28-9,99]), тощо. Отже, наявність немодифікаційних предикторів підвищує ризик розвитку ускладненої ВХ у 5,09 ([95% CI 0,09-12,36],  $\chi^2=8,49$ ,  $p<0,01$ ) рази, модифікаційних факторів – у 2,98 ([95% CI 0,11-8,54],  $\chi^2=6,22$ ,  $p<0,05$ ) рази.

**Висновки.** 1. Предикторами ускладненого перебігу виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки в дитячому віці є позитивний генеалогічний анамнез, алелі *T* ІL-1β-511С/Т, *A* ІL-8-251А/Т, *R2* ІL-1Ra, комбінація еритроцитарних антигенів (А(ІІ)-Р(-)-ММ), цитотоксичні штами *Helicobacter pylori*, ступінь запалення слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки, розмір виразкового дефекту, високий коефіцієнт про-/протизапальних інтерлейкінів після лікування, гіперацидність, наявність дуоденогастрального рефлюксу, постерадикаційного синдрому, стресових ситуацій, порушення режиму харчування. 2. Ризик розвитку ускладненої виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки в дітей зростає у 5,09 рази за наявності немодифікаційних предикторів та у 2,98 рази – при впливі модифікаційних факторів.

**Перспективи подальших досліджень.** Необхідно виділити групи ризику розвитку ускладненої виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки та розробити комплекс профілактично-лікувальних заходів щодо попередження її розвитку в дітей.

### Список використаної літератури

1. Сорокман Т.В. Перспективні методи діагностики розвитку та тяжкості перебігу виразкової хвороби дванадцятипалої кишки в дітей / Т.В. Сорокман, С.В. Сокольник // *Метод. рекомендації.* – Київ. – 2013. – 30 с.
2. Система прогнозування розвитку язвенної болізни дванадцятиперстної кишки у дітей з використанням математичного аналізу впливу генетических факторів / Т.В. Сорокман, С.В. Сокольник, Д.Р. Андрійчук, Л.Ю. Хлуновська // *Молекулярні основи клінічної медицини – можливе і реальне: Рос. конгрес з міжнарод. уч. 18-20 июня 2012 г.: матер.* – СПб, 2012. – С. 75-76.
3. Ахилев Х.А. Проблеми хірургічного лічення язвенної болізни желудка и дванадцятиперстної кишки у дітей / Х.А. Ахилев, Н.Т. Урмонов // *Вісн. проблем біології і медицини.* – 2012. – Вип. 4, Т. 2 (97). – С. 65-67.
4. Meta-analysis: predictors of rebleeding after endoscopic treatment for bleeding peptic ulcer / P. García-Iglesias, A. Villoria, D. Suarez [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2011. – Vol. 34 (8). – P. 888-900.
5. Lin H.J. Prognostic factors in gastrointestinal bleeding due to peptic ulcer, construction of a predictive model / H.J. Lin // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 43 (6). – P. 597.

### ПРЕДИКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕННОЙ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ У ДЕТЕЙ

**Резюме.** В статье представлены результаты анализа влияния неблагоприятных факторов на развитие осложнений язвенной болезни желудка и дванадцатиперстной кишки у детей, выделены

определяющие предикторы риска развития осложнений заболевания и дана их прогностическая оценка с разработкой математической модели вероятности развития осложненной язвенной болезни у детей.

**Ключевые слова:** дети, язвенная болезнь дванадцатиперстной кишки, предикторы, осложнения.

**RISK PREDICTORS OF DEVELOPMENT OF COMPLICATED PEPTIC AND DUODENAL ULCERS IN CHILDREN**

**Abstract.** The article presents the results of the analysis of unfavorable factors influence on the development of complicated peptic and duodenal ulcers in children. Determinative risk predictors for complications of the disease are differentiated, and their prognostic assessment with elaboration of a

mathematical model of probable development of complicated ulcer in children is given.

**Key words:** children, peptic and duodenal ulcer, predictors, complications.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Надійшла 20.09.2013 р.  
Рецензент – проф. Федів О.І. (Чернівці)