

©С.В. Сокольник, Т.В. Сорокман, В.Г. Остапчук, М.Г. Гінгуляк

## ГЕНОТИП-СПЕЦИФІЧНА ТЕРАПІЯ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ В ДІТЕЙ

Буковинський державний медичний університет

ГЕНОТИП-СПЕЦИФІЧНА ТЕРАПІЯ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ В ДІТЕЙ. Проведена оцінка клінічної ефективності генотип-специфічної терапії в дітей, хворих на виразкову хворобу, яка включала протокольну терапію та препарат поліоксидоній залежно від поліморфізму генів інтерлейкінів. Порівняльний аналіз клінічної ефективності запропонованих схем лікування показав, що в носіїв обох алелей гена IL-8-251A/T відзначено кращий ефект комплексної терапії з вірогідною його різницею в осіб із мутантним високопродуктивним алелем IL-8-251\*A. Ефективність ерадикаційної терапії істотно підвищується в дітей із низькопродуктивним алелем R4 IL-1Ra при використанні комплексного лікування.

ГЕНОТИП-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ. Проведена оценка клинической эффективности генотип-специфической терапии у детей, больных язвенной болезнью, которая включала протокольную терапию и препарат полиоксидоний в зависимости от полиморфизма генов интерлейкинов. Сравнительный анализ клинической эффективности предложенных схем лечения показал, что у носителей обоих аллелей гена IL-8-251A/T отмечено лучший эффект комплексной терапии с вероятной его разницей у лиц с мутантным высокопродукцирующим геном IL-8-251\*A. Эффективность эрадикационной терапии существенно повышается у детей с низкопродукцирующим геном R4IL-1Ra при использовании комплексного лечения.

GENOTYPE-SPECIFIC THERAPY OF PEPTIC ULCER DISEASE IN CHILDREN. An evaluation of the clinical effectiveness of genotype-specific therapy in children with peptic ulcer disease, which included protocol therapy and drug polyoxidonium depending interleukin gene polymorphism. Comparative analysis of the clinical effectiveness of the proposed treatment regimens showed that carriers of both alleles of the gene IL-8-251A/T pointed to best effect the treatment of his probable difference in patients with mutant allele highest production IL-8-251\*A. The effectiveness of eradication therapy significantly increased in children with swirlsproduction allele R4IL-1Ra using combined treatment.

**Ключові слова:** діти, виразкова хвороба, поліморфізм генів інтерлейкінів, генотип-специфічна терапія.

**Ключевые слова:** дети, язвенная болезнь, полиморфизм генов интерлейкинов, генотип-специфическая терапия.

**Key words:** children, peptic ulcer disease, interleukin gene polymorphism, genotype-specific therapy.

**ВСТУП.** Виразкова хвороба (ВХ) в дитячому віці перестала вважатися рідкісним захворюванням та сьогодні є серйозною проблемою клінічної медицини та суспільства у зв'язку з високим рівнем розповсюдженості, омолодженням даної патології, погіршенням перебігу та зниженням ефективності лікування [1]. У даний час відомо достатнє число медикаментозних і не медикаментозних засобів, що застосовуються для лікування ВХ. Вони в основному спрямовані на загоєння виразкового дефекту. Однак, за даними багатьох дослідників, ефект від проведених лікувальних заходів не стійкий, хоча потенціал репаративних процесів у дітей значно вище, ніж у дорослих [2]. Хвороба набуває хронічний рецидивувальний перебіг. Натепер встановлено, що на розвиток ВХ та характер її перебігу впливає поліморфізм генів *IL-1β-511C/T*, *IL-1Ra*, *IL-8-251A/T*, які контролюють секрецію та рівень інтерлейкінів у організмі, зумовлюючи тим самим активність запального процесу у слизовій оболонці [3, 4, 5, 6]. Мета дослідження – оцінити клінічну ефективність генотип-специфічної терапії у дітей, хворих на виразкову хворобу.

**МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ.** Усім хворим на ВХ проводилось комплексне клінічно-лабораторне та інструментальне обстеження відповідно до протоколів лікування дітей за спеціальністю «Дитяча гастроентерологія» (наказ МОЗ України № 438 від 26. 05. 2010 року). Визначення рівня інтерлейкіну-1бета (*IL-1β*), інтерлейкіну-8 (*IL-8*), інтерлейкіну-4 (*IL-4*) та рецепторного антагоністу інтерлейкіну-1 (*IL-1Ra*) у крові дітей про-

дили із застосуванням стандартних імуноферментних наборів реагентів «Інтерлейкін-1бета-ІФА-Бест» (серія А-8766), «Інтерлейкін-8-ІФА-Бест» (серія А-8762), «Інтерлейкін-4-ІФА-Бест» (серія А-8754), «Рецепторний антагоніст ІЛ-1-ІФА-Бест» (серія А-8764) виробництва ЗАТ «ВЕКТОР БЕСТ» (м. Новосибірськ, Росія). Аналіз поліморфізму генів інтерлейкінів *IL-1β*, *IL-8*, *IL-1Ra* проводили методом рестрикційного аналізу продуктів ампліфікації специфічних ділянок генома методом полімеразної ланцюгової реакції з використанням пари специфічних праймерів, що були синтезовані фірмою Sigma-Aldrich. Кількісні і порядкові показники представлені як середнє значення (M)±стандартне відхилення (m), якісні – у вигляді абсолютного числа спостережень і частки (у %) від загальної кількості хворих за вибіркою в цілому або відповідній групі. Використовувалися загальноприйняті в медицині методи статистики. Діти, хворі на ВХ, розподілені на підгрупи: I (перша, 50 осіб), які отримували протокольну терапію і II (друга, 49 осіб), які отримували протокольну терапію в поєднанні з поліоксидонієм (по 0,012 г 2 рази на день за 30 хв. до їжі 10 днів).

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** Розподіл дітей на підгрупи представлено в табл. 1.

Виявлено ряд суттєві відмінностей у динаміці клінічних проявів ВХ залежно від схеми лікування та алельної належності хворих. Клінічна ефективність лікування в дітей залежно від поліморфізму генів *IL-1β-511C/T*, *IL-8-251A/T* та *IL-1Ra* представлена в таблиці 2.

Таблиця 1. Розподіл дітей, хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки, залежно від тактики лікування та алельного поліморфізму генів

Алелі та генотипи	Частота	Перша підгрупа		Друга підгрупа	
		N	%	N	%
IL-1 $\beta$ -511C/T		N=50		N=49	
IL-1 $\beta$ -511*С	0,777	39	78,0	38	77,5
IL-1 $\beta$ -511*Т	0,222	11	22,0	11	22,4
IL-1Ra		N=50		N=49	
R2 IL-1Ra	0,273	14	28,0	13	26,5
R4 IL-1Ra	0,727	36	72,0	36	73,5
IL-8-251A/T		N=50		N=49	
IL-8-251*Т	0,495	25	50,0	24	49,0
IL-8-251*А	0,505	25	50,0	25	51,0

Таблиця 2. Динаміка основних клінічних синдромів захворювання залежно від схеми лікування та алельного поліморфізму генів у дітей основної групи (M $\pm$ m)

Алельний поліморфізм	I підгрупа (n=50)			II підгрупа (n=49)		
	Б	Д	НІ	Б	Д	НІ
IL-1 $\beta$ -511*С	10,4 $\pm$ 0,38	8,1 $\pm$ 0,48	6,1 $\pm$ 0,31	3,6 $\pm$ 0,09*	1,8 $\pm$ 0,07*	1,6 $\pm$ 0,04*
IL-1 $\beta$ -511*Т	6,2 $\pm$ 0,22	4,9 $\pm$ 0,12	4,3 $\pm$ 0,09	4,2 $\pm$ 0,11	2,8 $\pm$ 0,09	2,6 $\pm$ 0,08
IL-8-251*Т	7,4 $\pm$ 0,28	5,9 $\pm$ 0,29	4,6 $\pm$ 0,18	4,4 $\pm$ 0,12	2,4 $\pm$ 0,03*	2,2 $\pm$ 0,07
IL-8-251*А	9,2 $\pm$ 0,32	7,1 $\pm$ 0,31	5,8 $\pm$ 0,22	3,4 $\pm$ 0,08*	2,2 $\pm$ 0,05*	2,0 $\pm$ 0,05*
R2 IL-1Ra	7,5 $\pm$ 0,29	6,3 $\pm$ 0,32	6,2 $\pm$ 0,30	4,3 $\pm$ 0,11	2,7 $\pm$ 0,08	2,4 $\pm$ 0,07
R4 IL-1Ra	9,1 $\pm$ 0,31	6,7 $\pm$ 0,28	4,2 $\pm$ 0,10	3,5 $\pm$ 0,09*	1,9 $\pm$ 0,08*	1,8 $\pm$ 0,05*

Примітка.\* – різниця вірогідна щодо показників у дітей I підгрупи (p<0,05); (Б – больовий синдром, Д – диспепсичний синдром, НІ – синдром неспецифічної інтоксикації).

Виявлено, що в носіїв алеля *IL-1 $\beta$ -511\*С* відбувся вірогідно швидший регрес основних клінічних синдромів захворювання за умови включення до схеми лікування поліоксидонію: больовий синдром зникав на 6,8 $\pm$ 0,23 днів, диспепсичний – на 6,3 $\pm$ 0,27 днів, неспецифічної інтоксикації – на 6,1 $\pm$ 0,35 днів раніше, ніж у дітей, що отримували протокольну терапію (p<0,05). У дітей II підгрупи – носіїв алеля *IL-1 $\beta$ -511\*Т*, теж спостерігали більш швидку редукцію клінічних проявів ВХ, порівняно з I підгрупою, проте статистичної вірогідності не встановлено (p>0,05). Варто також зауважити, що в дітей I підгрупи з алелем *IL-1 $\beta$ -511\*Т* відзначали зникнення клінічного симптомокомплексу дещо швидше, ніж у дітей із алелем *IL-1 $\beta$ -511\*С* (p>0,05), тоді як у дітей II підгрупи спостерігалася зворотна тенденція. Отже, за наявності низькопродуктивного алеля гена *IL-1 $\beta$ -511C/T* досягався вірогідно кращий клінічний ефект від схеми лікування з включенням поліоксидонію; за наявності високопродуктивного алеля гена *IL-1 $\beta$ -511C/T* регрес клінічних проявів відмічався як при використанні протокольної терапії, так і комплексної, з незначною перевагою останньої. У дітей II підгрупи – носіїв алеля *IL-8-251\*А* больовий синдром зникав на 3,4 $\pm$ 0,08 день, що вірогідно швидше, ніж у дітей I підгрупи з даним алелем (на 9,2 $\pm$ 0,28 день, p<0,05) та у 1,3 рази порівняно з дітьми II підгрупи з алелем *IL-8-251\*Т* (на 4,4 $\pm$ 0,12 день, p>0,05). Хоча в останніх значно швидше регресували ознаки больового синдрому, ніж у хворих I підгрупи та у 1,2 рази порівняно з носіями алеля *IL-8-251\*А*, що отримували протокольне лікування. Диспепсичний синдром зникав вірогідно частіше в дітей II підгрупи обох алельних належностей із незначною перевагою в хворих із алелем *IL-8-251\*А* (на 2,2 $\pm$ 0,05 і

2,4 $\pm$ 0,03 день та 7,1 $\pm$ 0,31 і 5,9 $\pm$ 0,29 день відповідно, p<0,05). У дітей, що отримували протокольну терапію кращий ефект відмічали у носіїв алеля *IL-8-251\*Т*, ніж у пацієнтів із алелем *IL-8-251\*А*, хоча статистично значущої різниці не встановлено (p>0,05). У дітей II підгрупи – носіїв як алеля *IL-8-251\*Т*, так і алеля *IL-8-251\*А*, констатовано більш швидкий регрес синдрому неспецифічної інтоксикації, ніж у хворих I підгрупи, з вірогідною його різницею в пацієнтів із мутантним алелем (на 2,2 $\pm$ 0,07 і 4,6 $\pm$ 0,18 день, p>0,05 та на 2,0 $\pm$ 0,05 і 5,8 $\pm$ 0,22 день, p<0,05 відповідно).

Отже, порівняльний аналіз клінічної ефективності запропонованих схем лікування показав, що в носіїв обох алелей гена *IL-8-251A/T* відмічали кращий ефект комплексної терапії з вірогідною його різницею в осіб із мутантним високопродуктивним алелем *IL-8-251\*А*. Незважаючи на те, що поліоксидоній впливає на рівень прозапальних інтерлейкінів, у дітей II підгрупи – носіїв алеля *R4 IL-Ra*, відзначено вірогідно швидший регрес основних клінічних симптомів ВХ, на відміну від дітей, що отримували протокольну терапію: больовий синдром зникав на 3,5 $\pm$ 0,09 день, диспепсичний – на 1,9 $\pm$ 0,08 день, неспецифічної інтоксикації – на 1,8 $\pm$ 0,05 день; для порівняння в дітей I підгрупи: больовий синдром – на 9,1 $\pm$ 0,32 день, диспепсичний – на 6,7 $\pm$ 0,28 день, неспецифічної інтоксикації – 4,2 $\pm$ 0,10 день (p<0,05). Цей факт можна пояснити можливим опосередкованим впливом даного лікарського засобу на продукцію *IL-Ra*. Хоча в дітей II підгрупи з алелем *R2 IL-Ra* теж відзначали більш швидку динаміку клінічних проявів, ніж у пацієнтів I підгрупи (p>0,05). Ефективність ерадикаційної терапії істотно підвищується в дітей із низькопродуктивним алелем *R4 IL-1Ra* при використанні комплексного лікування.

**ВИСНОВОК.** Клінічна ефективність лікування дітей, хворих на виразкову хворобу, та ефективність ерадикації гелікобактерної інфекції залежно від поліморфізму генів інтерлейкінів вірогідно вища за умови включення до схеми лікування поліоксидонію.

**ПЕРСПЕКТИВА ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** Визначення особливостей перебігу виразкової хво-

роби в дітей на основі її генетичного поліморфізму дозволить у перспективі розробляти генотип-специфічну терапію та включати її до комплексного лікування в кожному конкретному випадку, що підвищить клінічну, ендоскопічну і ерадикаційну ефективність та призведе до зниження ризику рецидиву хвороби і розвитку гострих та хронічних ускладнень, а в подальшому і до зниження дитячої інвалідності.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Сорокман Т.В. Сучасні погляди на етіопатогенез виразкової хвороби в дітей /Т.В. Сорокман, Д.Р. Андрійчук, С.В. Сокольник, Н.Є. Куцобіна [та ін.] // Здоровье ребенка. – 2009. – №2 (17). – С. 85–88.

2. Сорокман Т.В. Медико-психологічні аспекти розвитку виразкової хвороби в дітей /Т.В. Сорокман, Л.Г. Паламар //Буковинський медичний вісник. – 2007. – Т. 11, №1. – С.131–134.

3. Сокольник С.В. Клінічно-діагностичне значення вмісту інтерлейкінів у дітей із вперше виявленою виразковою хворобою дванадцятипалої кишки / С.В. Сокольник //Бук. мед. вісн. – 2012. – Т.16, №3(63), ч.1. – С.106–109.

4. Илек Я.Ю. Иммуномодулирующая терапия у детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки /Я.Ю. Иллек, Г.А. Зайцева, И.Н. Сулов, Е.В. Сулова [та ін.] //Вестник уральской медицинской академической науки. – 2008. – № 2 (20) – С. 69-72.

5. Иллек Я.Ю. Иммуногенетические параметры и иммунные нарушения у детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки /Я.Ю. Иллек, Г.А. Зайцева, И.Н. Сулов, Е.В. Безус //Нижегородский медицинский журнал. – 2008. – № 3. – С. 25–29.

6. Cytokine expression in pediatric Helicobacter pylori infection /A.I. Lopes, M. Quiding-Jarbrink, A. Palha [et al.] //Clin. Diagn. Lab. Immunol. - 2005. – Vol.12. – P. 994–1002.

Отримано 25.02.2013