

ПОКАЗНИКИ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ГАСТРОДУОДЕНІТІ У ДІТЕЙ ЗАЛЕЖНО ВІД ЦИТОТОКСИЧНОСТІ ШТАМІВ НР.

Ходаківська С.П.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Indicators of interleukins in chronic gastroduodenitis in children depending on cytotoxicity of Hp strains Khodakivskaya S.P.

O.O. Bogomolets National University, Kiev

The objective. Investigation of blood interleukins values, factors of aggression and protection of stomach mucous tunic (SMT) at chronic Ug at children depending on cytotoxicity of Hp strains.

Patients and methods. 150 children aged 7-16 years with Hp associated chronic gastroduodenitis were investigated. Sick children were divided into 2 groups: Igr. - 106 children with chronic gastroduodenitis (CGD) CaA Hp (+); 2gr. - 44 sick with CGD CagA Hp (-).

The diagnostics of Hp-infection was carried out in accordance with results of ypea3Horo test and stool test (HpSA). Using IFA-method the IL-1, IL-4, IL-6 and IL-8 values in blood serum were studied.

Results: It was found out that in blood of sick children the levels of factors of aggression are increased and gastroprotection of stomach mucous tunic (SMT) is reduced. The level of interleukins rise depends on illness duration, activity of inflammatory process and cytotoxicity of Hp strains.

Conclusion. The pro-inflammatory interleukins can serve as a criterion of a chronic gastroduodenitis sharp phase, and anti-inflammatory interleukins - illness duration, respectively.

Keywords: factors of aggression and protection, interleukins, children, chronic gastroduodenitis, Hp

Показатели интерлейкинов при хроническом гастродуодените у детей, больных аллергической бронхиальной астмой

Ходаковская С.П.

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца

Цель. Изучение показателей интерлейкинов крови, факторов агрессии и защиты слизистой оболочки желудка (СОЖ) при хроническом гастродуодените (ХГД) у детей в зависимости от цитотоксических штаммов *Helicobacter pylori* (Hp).

Пациенты и методы. Обследовано 150 детей с ХГД, ассоциированным с Hp, в возрасте 7-16 лет. Больные дети были разделены на две группы: I гр. – 106 детей с Hp Cag A«+», II гр. – 44 больных с ХГД Hp CagA«-». Диагностику Hp-инфицирования проводили по результатам уреазного теста и стул-теста (HpSA).

Методом ИФА изучены показатели IL-1 IL-4 IL-6 IL-8 сыворотки крови.

Результаты. Установлено, что у больных детей повышаются в крови уровни факторов агрессии и снижается гастропротекция СОЖ. Уровень повышения интерлейкинов зависит от длительности заболевания, активности воспалительного процесса и цитотоксичности штаммов Hp.

Заключение. Провоспалительные интерлейкины могут служить в качестве критерия острой фазы ХГД, а противовоспалительные – длительности заболевания.

Ключевые слова: пепсиноген-1, фукоза, интерлейкины, дети, ХГД, Hp

Адреса для кореспонденції:

Ходаківська Світлана Петрівна – кандидат медичних наук кафедри педіатрії №5 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця; 01601, м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13. Телефон (044) 234-40-62.; Телефакс (044) 234-92-76.

Основним етіологічним чинником гастродуоденальної патології є хелікобактерна інфекція, яка зустрічається у 56% дітей, причому факторами ризику є інфікованість членів сім'ї, умови життя, знаходження у дитячому колективі, якість питної води, тощо [1, 2].

На даний час існує достатня кількість відомостей про природу *Helicobacter pylori* (Hр), вивчений патогенез захворювань, пов'язаних з персистенцією бактерії в організмі та розшифрований геном бактерії. В її геномі виявлені гени, що асоційовані з підвищеною патогенністю мікроорганізму (ген *Cag A*, або цитотоксин – асоційований ген). Він присутній не у всіх штамів Hр. Встановлено, що він є маркером острівка патогенності PAI (сухотоксин associated gene) та кодує білки секреторної системи Hр, які беруть участь в доставці ефекторних молекул мікроорганізму до клітин макроорганізму, де ген *Cag A* фосфорилується та призводить до зміни клітинного цитоскелету. *Cag A*-позитивні (*Cag A*+) штами викликають інтенсивну клітинну відповідь – запалення слизової оболонки, клітинну проліферацію і клітинну смерть [3, 4].

Відомо, що генетично обумовлені особливості функціонування імунної системи і експресії на імунокомпетентних клітинах рецепторів до нейрогуморальних факторів визначають полярність імунної відповіді на дію антигенів Hр. Прикладом можуть бути люди з високою колонізацією Hр, які не мають виразки ДПК. Це пов'язують з переважним включенням Th2 і стимуляцією антигензалежної проліферації і диференціювання В-лімфоцитів, утворення плазмацидів, які продукують імуноглобуліни класу А на поверхні слизової оболонки шлунка (СОШ). Альтернативним варіантом є включення реакції клітинного імунітету при стимуляції Th1 відповіді. Виявлені при цьому цитокини – ІЛ-1β, ІЛ-8, фактор некрозу пухлин-α та ін., – запускають каскад подій, що сприяють розвитку атрофії СОШ та ДПК [5, 6].

Таким чином, вивчення механізмів регуляції гастроінтестинального бар'єру і патогенезу хронічного гастродуоденіту (ХГД) дають змогу розробити адекватні діагностичні критерії і методи корекції.

Мета роботи: вивчення цитокинів та показників факторів агресії і захисту СОШ при хронічному гастродуоденіті у дітей залежно від цитотоксичних штамів Hр.

Матеріали та методи. Обстежено 150 дітей з ХГД, асоційованим з Hр, у віці 7 – 16 років (середній вік – 12 років 4 місяці), а також 30 здорових дітей цього ж віку. Серед обстежених було 68 (55,3%) дівчаток та 57 (44,7%) хлопчиків. Діагноз базувався на клініко-анамнестичних даних та комплексному інструментально-лабораторному обстеженні. Діагностику Hр-інфікування проводили комплексно за результатами: швидкого уреазного тесту, мазків-відбитків біоптатів СОШ, визначення антитіл *Cag A* до Hр та антигенів Hр у випорожненнях HрSA (Stool-test). У всіх дітей захворювання було асоційоване з Hр-інфекцією.

Кислотоутворюючу функцію (КУФ) шлунка оцінювали за показниками дебіт-години соляної кислоти в базальну і стимульовану фази секреції на ентеральний подразник або за методом внутрішньошлункової рН-метрії.

Ендоскопічне дослідження проводили за допомогою фіброгастродуоденоскопу «Pentax FG-24P». Моторно-евакуаторні порушення оцінювали за частотою патологічних рефлюксів: дуоденогастрального (ДГР) та гестрозофагеального (ГЕР).

Рівень пепсиногену-1 (ПГ-1) сироватки крові оцінювали за допомогою радіоімунного аналізу.

Стан гастропротекції оцінювали за показниками фукози шлункового соку (ФШС) за методом Dische et Shettles (1969).

Концентрацію ІЛ-1β, ІЛ-4, ІЛ-6 та ІЛ-8 вимірювали кількісним сендвич-методом імуноферментного аналізу (ELISA, ЗАО «Вектор-Бест»). Метод базується на твердофазному «сендвич»-варіанті імуноферментного аналізу з використанням моно- та поліклональних антитіл до інтерлейкінів.

Статистичну обробку виконували з використанням пакету прикладних програм Statistica і Excel. Для оцінки вірогідності отриманих результатів використовували методи варіаційної статистики за критеріями Фішера-Ст'юдента.

Результати. Обстежено 150 дітей з ХГД, асоційованим з Hр, 7-16 років, які лікувались в ДКЛ № 3 м. Києва. Діти були поділені на 2 групи: I група – 106 дітей з ХГД, асоційованим з Hр *Cag A*«+» і II група – 44 хворих на ХГД, асоційованим з Hр *Cag A*«-». III група – здорові (30 дітей).

Як у хлопчиків, так і у дівчаток вірогідно частіше визначався больовий синдром ($92,7 \pm 2,4\%$ та $92,6 \pm 2,2\%$) відповідно ($p > 0,05$), синдром диспепсії ($79,3 \pm 2,5\%$) та ($77,9 \pm 2,3\%$) відповідно ($p > 0,05$) і неспецифічної інтоксикації ($65,4 \pm 2,1\%$) та ($69,1 \pm 2,2\%$) відповідно ($p > 0,05$). У дітей I групи больовий синдром відмічали в 80% випадків, диспепсичний – в 72%, астеновегетативний – в 60% випадків. В II групі показники були нижчими. У $40,3 \pm 2,4\%$ дітей біль локалізувався в пілородуоденальній ділянці та носив ізольований характер; у решти пацієнтів поєднувався з локалізацією в інших відділах живота.

При ендоскопічному дослідженні візуалізували гіперемію СОШ у всіх обстежених, антральний гастрит – у 118 (94,4%); гіперемію слизової оболонки дуоденум спостерігали у 111 (88,9%) дітей. Дуоденогастральний рефлюкс виявлено лише у 4 дітей. Ерозивний антральний гастрит спостерігали лише у 1 хворого (0,8%).

За результатами гістологічного дослідження у 60 дітей виявили поверхневий гастрит: антральний – у 83,3%, у 16,7% – розповсюджений гастрит, ізольованого ураження тіла шлунку не виявлено в жодному випадку. За ступенем запалення антральний гастрит II та III ступеня мав місце у 40 (66,7%) та 8 (13,3%) дітей відповідно. Нейтрофільна та змішана інфільтрація як показники

активності запалення СОШ у дітей 12-16 років корелювали з антральною нодулярністю та ступенем колонізації Нр. У обстежених дітей ступінь колонізації Нр був різним: I ступінь – у 6 (10%) хворих, II ступінь – у 9 (15%), III ступінь – у 45 (75%) дітей. Активність запального процесу корелює зі ступенем обсіменіння Нр ($r=0,52$).

При мікроскопічному дослідженні гастробіоптатів у 56 із 60 дітей виявлено Нр. У зазначених 4 дітей був позитивний тест визначення сумарних антитіл до антигену Саg А Нр сироватки крові. Результати тесту визначення сумарних антитіл Саg А Нр у 150 дітей показали, що антитіла Нр Саg А виявлено у 106 хворих, у 44 дітей – не антитіла Саg А Нр.

Для оцінки кислотоутворюючої функції (КУФ) шлунка у всіх дітей проводили фракційне шлункове зондування з визначенням базальної та стимульованої фази секреції на ентеральний подразник. У обстежених дітей переважала підвищена КУФ у 98 (65%), збережена – у 32 (21%) дітей та знижена КУФ у 20 (13%) дітей.

Частота гіперацидного стану залежала від віку: 7-11 років – у 26 хворих (34,2%), 12-16 років – у 50 хворих (65,8%). Отже, у дітей 12-16 років гіперацидний стан зустрічався частіше.

Показники ПГ-1 сироватки крові в стадії загострення ХГД знаходились в межах 30 – 119,3 нг/мл. У здорових дітей показники знаходились в діапазоні 46,2-57,6 нг/мл, що і було прийнято нами за норму. У обстежених дітей з ХГД переважали значно вищі показники ПГ-1 – понад 57,6 нг/мл, що характеризували як гіперпепсиногенемію. У здорових дітей підвищений рівень ПГ-1 виявлено лише у 13,3%; при ХГД як в стадії загострення так і в стадії ремісії – у 56,1%, що дозволило розглядати гіперпепсиногенемію як маркер гелікобактерасоційованого хронічного гастродуоденіту. Встановлено залежність між рівнем ПГ-1 і ступенем морфологічних змін слизової оболонки шлунка, що дозволило рекомендувати пепсиноген-1 в якості маркера хронічного гастриту, що узгоджується з даними літератури [22]. Крім того, у гіперпепсиногенемічних хворих мала місце підвищена кислотоутворююча функція.

В стадії загострення ХГД, асоційованого з Нр, рівень фукози шлункового соку був зниженим – $36,0 \pm 4,5$ ммоль/л, $p < 0,05$ (у здорових – $52,2 \pm 5,8$ ммоль/л). В період загострення виявлено кореляційний зв'язок між фукозою шлункового соку і ступенем ураження слизової оболонки. При аналізі показників ФШС у співставленні з ПГ-1 сироватки крові встановлено кореляційний зв'язок ($r=-0,72$) – у гіперпепсиногенемічних дітей був максимально низький рівень фукози шлункового соку.

Показники фукози шлункового соку у хворих на ХГД аналізували залежно від тривалості хвороби, статі, спадкової схильності до гастродуоденальної патології. Достовірної різниці між факторами захисту в залежності від тривалості хвороби та статі не встановлено; виявля-

но властиві особливості гастропротекції лише у дітей з обтяженою спадковістю.

Показники цитокінів сироватки крові аналізували з урахуванням віку і статі. Концентрація IL-1 β , IL-6, IL-8 зменшується в підлітковій групі, а концентрація IL-4 збільшується в період статевого дозрівання, особливо у дівчаток, що співпадає з літературними даними [7]. Порівняли показники інтерлейкінів у дітей з ХГД в стадії загострення (табл.1).

Таблиця 1
Показники інтерлейкінів у дітей з ХГД, асоційованим з Нр

Показники, пг/мл	Група		
	I група (n=106)	II група (n=44)	III група (здорові діти) (n=30)
IL-1 β	350,9 (98,3-409,0) $p=0,001$	233,5 (115,4-310,0) $p^*=0,001$	8,4 (1,2-18,5)
IL-4	54,7 (5,6-58,3) $p=0,001$	33,5 (0,7-35,3) $p=0,001$	10,1 (0,5-26,1)
IL-6	190,5 (65-490) $p=0,001$	81,3 (70-300) $p^*=0,001$	4,5 (2,1-35,8)
IL-8	102 (20,1-110,3) $p=0,001$	17 (13,5-20,3) $p=0,001$	11,5 (0,9-22,5)

Примітка: * - різниця вірогідна щодо показників II групи ($p < 0,001$).

Індивідуальні коливання рівня інтерлейкіну-1 β (IL-1 β) у дітей I групи становили 98,3-409,0 пг/мл. Підвищений рівень IL-1 β спостерігали у 67,3% дітей I групи, в середньому 308,1 пг/мл, що відрізнялись від показника у дітей групи порівняння – 18,5 пг/мл ($p < 0,001$). Максимальні показники IL-1 β були виявлені лише в 5 хворих. В II групі показники IL-1 β були нижчими в порівнянні з хворими I групи

Проаналізували також показники інтерлейкінів у дітей з ХГД в залежності від КУФ шлунка (табл. 2).

Таблиця 2
Показники інтерлейкінів у дітей з ХГД, асоційованим з Нр, залежно від КУФ

Показники, пг/мл	ХГД, асоційований Нр		Здорові n=30
	КУФ підвищена n=98	КУФ знижена n=20	
IL-1 β	214 (109,1-351,9)	247,1 (134-425)	8,4 (1,2-18,5)
IL-4	63,8 (1,5-65,1) $p^{**}=0,001$	58,5 (5,6-59,5) $p^*=0,001$	10,1 (0,5-26,1)
IL-6	55,1 (2,1-60) $p=0,001$	69,9 (35-250) $p=0,001$	4,5 (2,1-35,8)
IL-8	140 (0,9-180) $p=0,001$	115,6 (15-200) $p=0,001$	11,5 (0,9-22,5)

Примітки: 1. * - різниця вірогідна щодо показників у дітей основної групи з тривалістю захворювання більше одного року; ** - різниця вірогідна щодо показників у дітей основної групи з тривалістю захворювання понад трьох років ($p=0,001$).

Отримані дані вказують, що у дітей зі зниженою КУФ спостерігається менш виражене порушення цитокинового балансу, що, на нашу думку, можна пояснити поступовим виснаженням імунної реактивності на вплив етіологічних факторів.

На особливу увагу заслуговує й той факт, що у 16 (28 %) дітей цієї групи показники прозапальних інтерлейкінів знаходилися на високому рівні впродовж тривалого часу, що можна розцінити як факт вираженого та затяжного запального процесу.

Крім того, встановлено достовірне підвищення всіх показників інтерлейкінів незалежно від ступеня активності запального процесу (табл. 4).

Таблиця 4

Показники інтерлейкінів сироватки крові у дітей з ХГД залежно від ступеня активності запалення СОШ

Показники	Група	I ст. актив.	II ст. актив.	III ст. актив.
IL-1 β	I (n=106)	247,9 (139-390)	214 (109-330)	380,5 (95,5-450)
	II (n=44)	185,3 (9,3-240)	255,1 (91-400)	350 (77-470)
IL-4	I (n=106)	65 (5,5-79)	73 (0,8-94,5)	109 (31-205)
	II (n=44)	59 (5,8-6,3)	68 (0,5-81)	75 (25-99)
IL-6	I (n=106)	55,5 (2,1-120)	195 (68-380)	205 (101-261,2)
	II (n=44)	48,0 (3,5-85)	68,3 (30-108)	160 (42-210)
IL-8	I (n=106)	28,5 (0,9-35,1)	102 (20,5-140)	140 (10,5-180)
	II (n=44)	24,3 (0,8-28,5)	58,3 (0,9-85)	615 (1,1-110)

Примітка: $p_{1-3} = 0,001$

Встановлено прямі кореляційні зв'язки між IL-1 β та IL-4 ($r=0,78$, $p<0,01$), IL-1 β та IL-8 ($r=0,64$, $p<0,01$), IL-8 та IL-4 ($r=0,49$, $p<0,05$), що можна пояснити каскадним характером дії цитокинів та компенсаторним характером дії протизапальних інтерлейкінів щодо прозапальних.

Таким чином, проведений аналіз концентрації інтерлейкінів у крові дітей із ХГД встановив, що прозапальні інтерлейкіни можуть слугувати в якості додаткового критерію загострення ХГД, тоді як протизапальні – тривалості запального процесу.

Висновки

1. При аналізі показників фукози шлункового соку і пепсиногену-1 сироватки крові встановлено кореляційний зв'язок – у гіперпепсиногенемічних дітей був максимально низький рівень фукози шлункового соку.
 2. У хворих із ХГД в стадії загострення підвищуються показники прозапальних та протизапальних інтерлейкінів сироватки крові в порівнянні із здоровими дітьми.
- Ступінь підвищення інтерлейкінів сироватки крові у дітей із ХГД в стадії загострення залежить від тривалості захворювання та активності запалення СОШ.
3. У дітей з ХГД, асоційованим з Hp CagA«+» значно вищі показники інтерлейкінів, особливо IL-1, ніж у

дітей з ХГД, асоційованим з Hp CagA «-».

Література

1. Майданник В.Г. Болезни органов пищеварения. К.; СП «Интертехнодрук», 2010. – 1157 с.
2. Абатуров О.Є. Клінічні особливості хелікобактерної інфекції у дітей в залежності від імунної відповіді макроорганізму / О.Є. Абатуров., О.М. Герасиментко // Педіатрична гастроентерологія і нутріціологія: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (20-21 травня 2010 р.). – Харків, 2012. – С.11.
3. Сокольник С.В. Прогнозування характеру перебігу часто рецидивувальної виразкової хвороби дванадцятипалої кишки в дітей залежно від розподілу генотипів генів інтерлейкінів та їх вмісту в стадії загострення / С.В. Сокольник // Междунар. ж. педиатрии, акушерства и гинекол. - 2012. - Т. 2, №3.-С. 51-55.
4. Gottrand F. Abdominal pain and gastritis in children Rev Prat. / Gottrand F. // J/ Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2011.-61 (5).
5. Сорокмакман Т.В. Імунологічна характеристика дітей із гастродуоденальним гелікобактеріозом / Т.В. Сорокмакман, Н.Є. Куцобіна, С.В. Сокольник, О.В. Макарова // Здоров'я ребенка. - 2010. - №1(22). - С. 12-15.
6. Сокольник С.В. Комплексна оцінка ролі цитокинів в патогенезі виразкової хвороби дванадцятипалої кишки в дітей / С.В. Сокольник // Бук. мед. вісник. - 2012. - Т. 16, №4(64) - С. 206-209.
7. Шляхова Н.В. Изменение цитокинового профиля у здоровых детей и подростков на этапах полового созревания. // Український журнал дитячої ендокринології. – 2014.-№1.-с.7.

References

1. Maydannik V. Bolezni organov pishchevareniya. K.; SP «Intertekhnodruk», 2010. – 1157 s.
2. Abaturov O. Klinichni osoblivosti khelikobakternoi infektsii u ditey v zalezhnosti vid imunnoi vidpovidi makroorganizmu / O. Abaturov., O. Gerasimentko // Pediatricna gastroenterologiya i nutritsiologiya: Materiali naukovo-praktichnoi konferentsii z mizhnarodnoyu uchastyu (20-21 travnya 2010 r.). – Kharkiv, 2012. – S.11.
3. Sokol'nik S. Prognozuvannya kharakteru perebigu chasto retsidivual'noi virazkovoї khvorobi dvanadtsyatipaloї kishki v ditey zalezchno vid rozpodilu genotipiv geniv interleykiniv ta ikh vmistu v stadii zagostrennya / S.Sokol'nik // Mezhdunar. zh. pediatrii, akusherstva i ginekol. - 2012. - T. 2, №3.-S. 51-55.

4. Gottrand F. Abdominal pain and gastritis in children Rev Prat. / Gottrand F. // J/ Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2011.-61 (5). 2012. - Т. 16, №4(64) - S. 206-209.
5. Sorokmakman T. Immunologichna kharakteristika ditey iz gastroduodenal'nim gelikobakteriozom / T. Sorokmakman, N. Kutsobina, S. Sokol'nik, O. Makarova // Zdorov'ye rebenka. - 2010. - №1(22). - S. 12-15.
6. Sokol'nik C. Kompleksna otsinka roli tsitokiniv v patogenezi virazkovoї khvorobi dvanadtsyatipaloї kishki v ditey / S. Sokol'nik // Buk. med. visnik. - 2014.-№1.-s.7.
7. Shlyakhova N. Izmenenie tsitokinovogo profilya u zdorovikh detey i podrostkov na etapakh polovogo sozrevaniya. // Ukraїns'kiy zhurnal dityachoi endokrinologii. – 2014.-№1.-s.7.

Відомості про автора:

Ходаківська Світлана Петрівна – кандидат медичних наук кафедри педіатрії №5 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця; 01601, м. Київ, бульвар Т. Шевченко, 13. Телефон (044) 234-40-62.; Телефакс (044) 234-92-76.
