



УДК 616.342-002-076.5-053.2

СОКОЛЬНИК С.В.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

ОСОБЛИВОСТІ ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ В ДІТЕЙ ІЗ ВИРАЗКОВОЮ ХВОРОБОЮ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ ЗАЛЕЖНО ВІД ЕНДОСКОПІЧНИХ ТА МОРФОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ

Резюме. Проведено аналіз вмісту інтерлейкінів у дітей із різними розмірами виразкового дефекту, ступенем запального процесу та токсигенністю штамів *Helicobacter pylori*. Виявлено позитивний асоціативний зв'язок між діаметром виразки, характером запальних змін, цитотоксичністю *Helicobacter pylori* та рівнем як прозапальних, так і протизапальних інтерлейкінів.

Ключові слова: діти, виразкова хвороба дванадцятипалої кишки, інтерлейкіни.

Вступ

Однією з важливих проблем сучасної гастроентерології є виразкова хвороба дванадцятипалої кишки (ВХДПК), що, за даними світової статистики, трапляється у 5–15 % населення [3]. Незважаючи на широке коло різноманітних досліджень із вивчення механізмів розвитку захворювання та багатогранність запропонованих схем лікування, усе частіше спостерігають омолодження ВХДПК, тривалий та рецидивуючий перебіг, розвиток ускладнень [1]. Аргументовані докази інфекційного генезу ВХДПК призвели до виникнення концепції імунорульцегенезу, згідно з якою *Helicobacter pylori* (НР) патологічно діє на слизову оболонку, викликаючи розвиток виразкового дефекту, лише в осіб із порушенням імунного статусу [4]. НР негативно впливає на регенераторні процеси, що призводить до втрати захисних властивостей слизової оболонки. Цей процес зумовлений стимуляцією накопичення в ній фагоцитів та підвищенням продукції прозапальних інтерлейкінів, що призводить до виникнення глибоких та множинних дефектів [2]. Рядом учених доведено, що розвиток виразки відбувається лише в результаті комплексного впливу патогенного агента та агресивних факторів місцевого запалення (надмірна експресія цитокінів та їх генів) [5–7]. Тому вивчення вмісту цитокінів (інтерлейкінів) у дітей із різними варіантами ендоскопічно-морфометричних змін при ВХДПК дозволить визначити

прогностичні критерії розвитку захворювання, підібрати адекватну тактику лікування для досягнення стійкої ремісії.

Мета — дослідити інтерлейкіновий профіль у дітей із виразковою хворобою дванадцятипалої кишки залежно від розмірів виразкового дефекту та ступеня запального процесу.

Матеріал і методи дослідження

Обстежені 102 дитини із ВХДПК віком 6–18 років, які знаходились на лікуванні в гастроентерологічних відділеннях ОДКЛ та МДКЛ м. Чернівців після підписання інформованої згоди на участь у дослідженні. Середній вік дітей — $12,4 \pm 2,3$ року. За клінічно-ендоскопічною картиною діти розподілені на три групи: перша (33 особи) — із вираженими ознаками запалення, друга (51 особа) — із помірно вираженими ознаками запалення, третя (18 осіб) — із помірними або незначними ознаками запалення. Критерії включення дітей у дослідження: місце проживання (м. Чернівці, Чернівецька область); ВХДПК у стадії загострення; вік 6–18 років; інформована згода на дослідження. Критерії виключення: антибактеріальна терапія впродовж трьох останніх місяців; шкідливі звички. Клінічно-параклінічні дослідження проводилися за загальноприйнятими методиками, результати яких заносились у спеціально розроблені анкети. Інструментальні методи дослідження включали

езофагогастроуденоскопію за допомогою фіброгастроуденоскопа Pentax FG-24P для верифікації діагнозу та визначення ендоскопічних критеріїв наявності НР. Інфікування НР підтверджували імуноферментним методом шляхом якісного визначення IgG-антитіл до НР у сироватці крові (Ubi Mayiwell™, США). Для вивчення стану суміжних органів системи травлення хворим проводилось ультразвукове дослідження черевної порожнини. Визначення вмісту інтерлейкінів-1 β , -4, -8 (ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-8) та рецепторного антагоністу інтерлейкіну-1 (ІЛ-1Ра) у сироватці крові дітей проводили шляхом імуноферментного аналізу із застосуванням діагностичних тест-систем ЗАТ «Вектор-Бест» (м. Новосибірськ, Росія) за допомогою імуноферментного аналізатора Stat-Fax-303 (США). Статистична обробка отриманих даних проводилася за допомогою пакета комп'ютерних програм Statistica 6.0.

Результати дослідження та їх обговорення

Клінічно-ендоскопічна картина ВХДПК у дітей першої групи характеризувалася вираженим больовим синдромом (біль мав постійний характер, локалізувався в епігастральній та пілородуоденальній ділянках), що супроводжувався не менш вираженими диспептичним та інтоксикаційним синдромами; наявністю глибокого виразкового дефекту слизової оболонки або множинними ураженнями, дно яких вкриті фібрином, із вираженим запальним валом, набряком та гіперемією, позитивними ендоскопічними критеріями НР. Усі діти НР-позитивні, у 72,7 % діагностовано CagA-штами.

Другу групи становили діти з помірно вираженим больовим (біль мав періодичний характер, виникав переважно до вживання їжі, у нічний час, локалізувався в епігастральній та пілородуоденальній ділянках), диспептичним та інтоксикаційним синдромами. Ендоскопічна картина характеризувалася наявністю одиночного виразкового дефекту слизової оболонки середньої глибини, вкритого фібрином, із помірно вираженим запальним валом, набряком та гіперемією. НР діагностовано у 84,3 % дітей, із них 60,5 % CagA-позитивні.

У третьої групи дітей больовий синдром проявлявся помірно або незначно вираженим непостійним болем, що відсутній у нічний час та супроводжувався проявами диспепсії з незначними або відсутніми ознаками інтоксикації; ендоско-

пічно — виразковий дефект неглибокий, без нашарування фібрину, із незначно вираженими запальним валом, набряком та гіперемією. НР діагностовано у 61,6 % дітей, із них 54,5 % CagA-позитивні.

У дітей із вираженими проявами запального процесу відзначено вірогідне переважання рівнів усіх інтерлейкінів порівняно з дітьми з помірно та незначно вираженими ознаками ($\chi^2 = 9,42$, $p < 0,01$); у дітей другої групи щодо дітей третьої групи ($\chi^2 = 7,23$, $p < 0,01$). Коливання сумарного рівня інтерлейкінів у дітей першої групи було в межах 520–3000 пг/мл, у дітей другої групи — 84–497 пг/мл, у дітей третьої групи — 11–96 пг/мл. Така ж тенденція спостерігається в індивідуальних коливаннях вмісту інтерлейкінів. Так, у дітей із вираженим запальним процесом індивідуальні коливання рівня інтерлейкінів вірогідно вищі за відповідні показники в дітей із помірно та незначно вираженими ступенями запалення, а в осіб із помірно вираженим запальним процесом щодо пацієнтів із незначними проявами запалення (ІЛ-1 β : $148,0 \pm 56,3$ пг/мл, $92,0 \pm 32,6$ пг/мл та $48,0 \pm 21,4$ пг/мл відповідно, $p < 0,05$; ІЛ-8: $158,0 \pm 47,2$ пг/мл, $106,0 \pm 34,8$ пг/мл та $79,0 \pm 24,2$ пг/мл відповідно, $p < 0,05$; ІЛ-1Ра: $512,0 \pm 102,6$ пг/мл, $386,0 \pm 87,3$ пг/мл та $126,0 \pm 34,7$ пг/мл відповідно, $p < 0,05$; ІЛ-4: $185,0 \pm 76,8$ пг/мл, $123,0 \pm 54,2$ пг/мл та $85,0 \pm 22,1$ пг/мл відповідно, $p < 0,05$, рис. 1).

Установлено, що найвищі індивідуальні показники рівня інтерлейкінів вірогідно частіше спостерігалися в дітей із НР-асоційованою ВХДПК, незалежно від характеру запального процесу (перша група: $\chi^2 = 11,52$, $p < 0,001$; друга група: $\chi^2 = 9,21$, $p < 0,01$; третя група: $\chi^2 = 7,84$, $p < 0,01$).

Виявлено, що вміст інтерлейкінів у крові дітей із ВХДПК залежить від генетичної гетерогенності штамів НР. Так, більш високі показники рівня інтерлейкінів вірогідно частіше відмічали в дітей із цитотоксичними штамми НР (перша група: $\chi^2 = 15,96$, $p < 0,001$; друга група: $\chi^2 = 13,29$, $p < 0,001$; третя група: $\chi^2 = 9,72$, $p < 0,01$, табл. 1).

Проведено аналіз вмісту інтерлейкінів у периферичній крові дітей із ВХДПК залежно від розмірів виразкового дефекту (рис. 2).

Так, при розмірах виразкового дефекту до 0,5 см середній показник ІЛ-1 β становив $97,4 \pm 21,8$ пг/мл; при діаметрі виразки 0,5–1,0 см — $126,0 \pm 3,8$ пг/мл; за наявності виразкового дефекту більше ніж 1,0 см — $184,0 \pm 45,2$ пг/мл.

Таблиця 1. Уміст інтерлейкінів у дітей із виразковою хворобою дванадцятипалої кишки залежно від цитотоксичності НР

Штами НР	Інтерлейкіни, пг/мл			
	ІЛ-1 β	ІЛ-8	ІЛ-1Ра	ІЛ-4
НР (tox+)	$158,0 \pm 56,2^*$	$164,0 \pm 47,1^*$	$531,0 \pm 98,3^*$	$169,0 \pm 46,8^*$
НР (tox-)	$78,0 \pm 28,7$	$96,0 \pm 32,1$	$236,0 \pm 61,1$	$84,0 \pm 35,8$

Примітка: * — вірогідно щодо осіб із нетоксигенними штамми НР, $p < 0,05$.

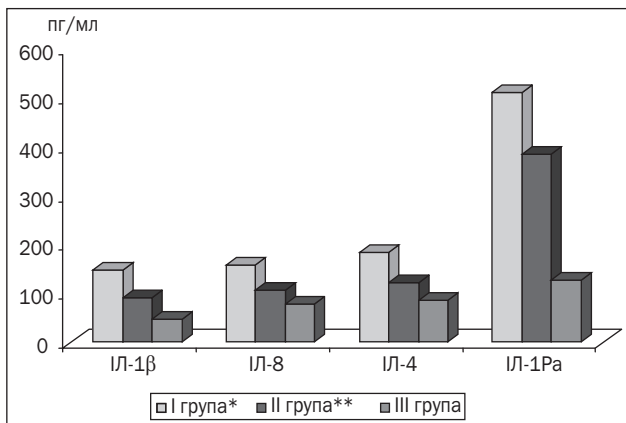


Рисунок 1. Уміст інтерлейкінів у периферичній крові дітей із виразковою хворобою дванадцятипалої кишки залежно від ступеня запального процесу

Примітки: * — різниця вірогідна щодо показників рівня інтерлейкінів у дітей II та III груп ($p < 0,01$); ** — різниця вірогідна щодо показників рівня інтерлейкінів у дітей III групи ($p < 0,05$).

Середні значення рівня ІЛ-8 у дітей із малими розмірами виразки становили $89,0 \pm 23,9$ пг/мл, із середніми розмірами виразки — $146,9 \pm 42,8$ пг/мл; із великими розмірами виразками — $196,0 \pm 56,2$ пг/мл.

Уміст ІЛ-1Ра у хворих із розмірами виразкового дефекту до 0,5 см становив $212,0 \pm 87,2$ пг/мл; в осіб із розміром виразкового дефекту 0,5–1,0 см — $404,0 \pm 103,6$ пг/мл; у дітей із розміром виразкового дефекту більше ніж 1,0 см — $589,0 \pm 111,9$ пг/мл.

Кількість ІЛ-4 у дітей із виразками розміром до 0,5 см становила $96,0 \pm 67,2$ пг/мл; у хворих із виразковими дефектами середніх розмірів — $164,0 \pm 69,7$ пг/мл; у пацієнтів із виразками понад 1,0 см — $202,0 \pm 87,6$ пг/мл.

Як видно з рис. 2, концентрація інтерлейкінів у периферичній крові дітей із ВХДПК збільшувалася прямо пропорційно розміру виразкового дефекту.

Аналіз отриманих даних дозволив встановити позитивні кореляційні зв'язки між рівнем як прозапальних, так і протизапальних інтерлейкінів та розміром виразкового дефекту (ІЛ-1β: $r = 0,67$, $p < 0,01$; ІЛ-8: $r = 0,74$, $p < 0,01$; ІЛ-4: $r = 0,61$, $p < 0,01$; ІЛ-1Ра: $r = 0,57$, $p < 0,05$ відповідно); між рівнем інтерлейкінів та ступенем запального процесу (ІЛ-1β: $r = 0,59$, $p < 0,05$; ІЛ-8: $r = 0,76$, $p < 0,01$; ІЛ-4: $r = 0,62$, $p < 0,01$; ІЛ-1Ра: $r = 0,54$, $p < 0,05$ відповідно).

Аналіз середніх показників умісту інтерлейкінів у дітей залежно від варіанту перебігу захворювання показав, що в дітей із вперше виявленою ВХДПК спостерігається вірогідно вищий їх рівень на відміну від дітей із часто рецидивуючою ВХДПК та ВХДПК із рідкими рецидивами (відповідно $\chi^2 = 9,28$, $p < 0,01$, та $\chi^2 = 11,21$, $p < 0,001$). Проте максимальні індивідуальні значення відмічались майже з однаковою частотою серед дітей із вперше виявленою ВХДПК та

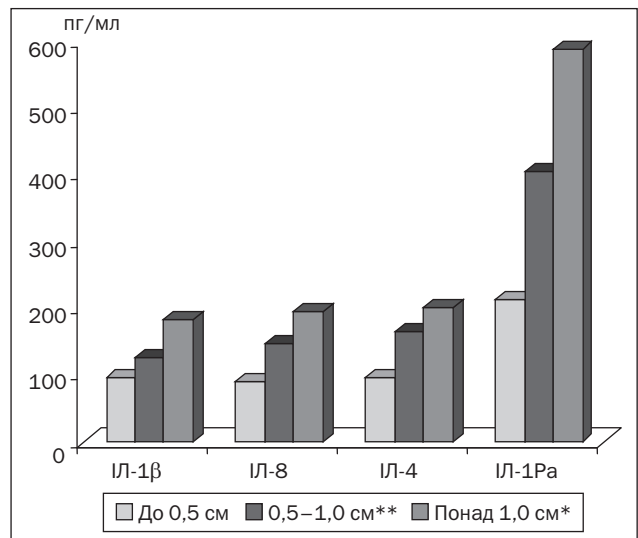


Рисунок 2. Уміст інтерлейкінів у периферичній крові дітей із виразковою хворобою дванадцятипалої кишки залежно від розмірів виразкового дефекту

Примітки: * — різниця вірогідна щодо показників рівня інтерлейкінів у дітей із діаметром дефекту до 0,5 см та 0,5–1,0 см ($p < 0,05$); ** — різниця вірогідна щодо показників рівня інтерлейкінів у дітей із діаметром дефекту до 0,5 см ($p < 0,05$).

часто рецидивуючою ВХДПК із частотою рецидивів 1–2 рази на рік та тривалістю захворювання до 5 років ($\chi^2 = 2,34$, $p > 0,05$).

У частини дітей (2 — у першій, 4 — у другій та 5 — у третій групі) виявляли не підвищений рівень інтерлейкінів, а, навпаки, знижений. Це були діти НР-негативні, із часто рецидивуючою ВХДПК, у яких спостерігалися часті (2–3 рази на рік) рецидиви захворювання впродовж 5–10 років, що можна пояснити виснаженням імунних компенсаторних механізмів.

Висновок

Виразкова хвороба дванадцятипалої кишки в дітей у переважній більшості супроводжується підвищенням рівня інтерлейкінів у периферичній крові. Показники інтерлейкінового профілю можуть слугувати прогностичними критеріями характеру перебігу захворювання, частоти рецидивів, вираженості ендоскопічної картини та морфометричних змін.

Перспектива подальших досліджень. Необхідно вивчити вплив експресії генів інтерлейкінів на їх уміст у периферичній крові дітей, хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки.

Список літератури

- Жукова Е.А. Эндоскопические и иммунологические аспекты пролонгированного рубцевания язвенных дефектов двенадцатиперстной кишки у детей / Е.А. Жукова // НМЖ. — 2008. — № 4. — 11–15.
- Кононов А.В. Генетическая регуляция и фенотип воспаления при *Helicobacter pylori*-инфекции / А.В. Кононов // Арх. пат. — 2009. — 71(5). — С. 57–63.

3. Маев И.В. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки: диагностика и лечение / И.В. Маев, Т.С. Оганесян, Ю.А. Кучерявый // *Consilium Medicum*. — 2010. — Т. 12. — № 8.

4. Сорокман Т.В. Сучасні погляди на етіопатогенез виразкової хвороби в дітей / Т.В. Сорокман, С.В. Сокольник, Д.Р. Андрійчук [та ін.] // *Здоровье ребенка*. — 2009. — № 2(17). — С. 85-88.

5. Степанченко А.А. Уровень про- и противовоспалительных цитокинов, фенотип окислительного метаболизма у больных язвенной болезнью, ассоциированной с различными штаммами *Helicobacter pylori* / А.А. Степанченко, Н.Г. Филиппенко,

Н.Н. Прибылова [и др.] // *Курск. науч.-практ. вест. «Человек и здоровье»*. — 2010. — № 3. — С. 134-139.

6. Штыгашева О.В. Роль иммунорегуляторных цитокинов в патогенезе хронического гастрита и язвенной болезни, поиск предикторов заболеваний / О.В. Штыгашева, Е.С. Агеева, В.М. Интышев // *Сибирский медицинский журнал*. — 2011. — № 1. — С. 88-90.

7. 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 22.10.12 □

Сокольник С.В.

Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У ДЕТЕЙ С ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ И МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Резюме. Проведен анализ содержания интерлейкинов у детей в зависимости от размеров язвенного дефекта, степени выраженности воспалительного процесса, токсигенности штаммов *Helicobacter pylori*. Установлена положительная ассоциативная связь между диаметром язвы, характером воспалительных изменений, цитотоксичностью *Helicobacter pylori* и уровнем как провоспалительных, так и противовоспалительных интерлейкинов.

Ключевые слова: дети, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, интерлейкины.

Sokolnyk S.V.

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

CYTOKINE PROFILE FEATURES IN CHILDREN WITH DUODENAL ULCER DEPENDING ON ENDOSCOPIC AND MORPHOMETRIC PARAMETERS

Summary. The analysis of interleukins content in children depending on the size of ulcerous defect, severity of inflammation, toxigenicity of *Helicobacter pylori* strains was carried out. The positive correlation between diameter of ulcer, the nature of inflammatory changes, cytotoxicity of *Helicobacter pylori* and the level of both proinflammatory and antiinflammatory interleukins was noted.

Key words: children, duodenal ulcer, interleukins.