

УДК 616.33-002.44:616-008.9]-053.7

ПАРХОМЕНКО Л.К., СТРАШОК Л.А., ЗАВЕЛЯ Э.М., ИСАКОВА М.Ю., ЕЩЕНКО А.В., ЕВДОКИМОВА Т.В.¹

Харьковская академия последипломного образования

¹ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН», г. Харьков

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАКТИВНОСТЬ ПРИ ДУОДЕНАЛЬНОЙ ЯЗВЕ У ПОДРОСТКОВ

Резюме. В статье представлены результаты иммунологического и цитокинового статуса у подростков с дуоденальной язвой. Дуоденальная язва сопровождается увеличением уровня ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6 и снижением уровня ФНО- α , Т-клеток. В воспалительном инфильтрате слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при дуоденальной язве определяется высокая плотность клеток-продуцентов ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, клетки-продуценты ФНО- α идентифицированы в небольшом количестве, что коррелирует с их содержанием в сыворотке крови.

Ключевые слова: дуоденальная язва, подростки, цитокины, иммуногистохимическое исследование.

В настоящее время болезни органов пищеварения по распространенности занимают третье место среди неинфекционных заболеваний. За последние десять лет в структуре гастроэнтерологической патологии преобладают поражения верхних отделов пищеварительного тракта: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, функциональные расстройства желудка, хронический гастрит и дуоденит, язвенная болезнь (ЯБ). По данным ВОЗ, от ЯБ страдает 10–15 % населения развитых стран. Распространенность ЯБ в Украине, странах ближнего и дальнего зарубежья по-прежнему не имеет тенденции к снижению, а возникающие осложнения зачастую угрожают жизни больного и требуют хирургической коррекции [2, 4, 6, 15]. ЯБ, являясь хроническим рецидивирующим заболеванием с сезонными обострениями, не просто приносит страдание пациенту, но и имеет серьезные осложнения, сопряженные с летальными исходами. По данным литературы отмечается рост осложненных форм заболевания: частота желудочно-кишечных кровотечений в 2004 г. составила 10–15 %, перфораций — 6–20 %, пенетраций — 15 %, стеноз привратника и двенадцатиперстной кишки (ДПК) — 6–15 % [5, 10, 11, 14]. Таким образом, проблема оптимальной тактики лечения и реабилитации больных с язвенной болезнью еще далека от окончательного решения. Наши исследования показывают, что ЯБ может возникать уже в подростковом возрасте. Повышение эффективности диагностики и лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки или дуоденальной язвы (ДЯ) у

подростков остается одной из важнейших медицинских и социально-экономических проблем, так как у 60–80 % взрослых больных заболевания формируются в детском и юношеском возрасте.

Общепризнанными и практически однозначно трактуемыми в этиологии и патогенезе ЯБ в детском и подростковом возрасте являются наследственный, ацидопептический, нервно-психический и инфекционный (*Helicobacter pylori* — *Hp*) факторы. Уточнение состояния иммунной системы организма при ЯБ является предметом многочисленных исследований. С учетом того, что ЯБ представляет собой хроническое рецидивирующее заболевание, склонное к прогрессированию, все больше исследователей склоняются к признанию активной роли иммунных изменений в возникновении, поддержании и излечении заболевания [1, 3, 4, 7–9, 12, 13]. Особый интерес представляет изучение состояния местных факторов защиты при ЯБ. Местный иммунологический статус слизистой оболочки желудка определяется степенью инфильтрации макрофагами, гранулоцитами, лимфоидными клетками, количеством межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ) [4, 9].

Адрес для переписки с авторами:

Пархоменко Л.К.

E-mail: LKP_LAS@rambler.ru

© Пархоменко Л.К., Страшок Л.А., Завеля Э.М.,

Исакова М.Ю., Ещенко А.В., Евдокимова Т.В., 2015

© «Здоровье ребенка», 2015

© Заславский А.Ю., 2015

Известно, что пубертатный период жизни, когда наблюдается повышение уровня распространенности заболеваний органов пищеварения, является критическим и в нарушении иммунологической реактивности. В это время резкий скачок роста ребенка сопровождается уменьшением массы лимфоидных органов, а индукция секреции половых гормонов приводит к угнетению клеточного и стимуляции гуморального звена иммунитета. Разнообразные гормональные нарушения, которые возникают у подростков, могут влиять на процессы иммунологической защиты, обуславливая особенности течения хронических процессов желудочно-кишечного тракта.

Целью нашего исследования было изучение состояния неспецифических и специфических факторов защиты у подростков с дуоденальной язвой.

Под наблюдением находились 235 подростков с ДЯ (136 юношей и 99 девушек). Контрольную группу составили 33 подростка в возрасте 15–18 лет (16 юношей и 17 девушек). Диагноз верифицирован на основании клинико-анамнестического, эндоскопического обследования, рН-метрии, выявления наличия инфекции *Hp*. Иммунологическую реактивность оценивали: по содержанию Т-лимфоцитов по методу A. Jondal, субпопуляции Т-лимфоцитов по методу S. Limatibul, содержанию В-лимфоцитов по методу W. Mendes, уровню иммуноглобулинов классов А, М, G по методу Manchini, уровню циркулирующих иммунных комплексов по методу V. Naskova в модификации Ю.А. Гиневича. Уровень цитокинов интерлейкина (ИЛ)-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6 и фактора некроза опухоли (ФНО) α в сыворотке крови определяли при помощи стандартных наборов для иммуноферментного анализа «Протеиновый контур», Санкт-Петербург, Россия. Морфологическое и иммуногистохимическое исследование слизистой оболочки желудка (СОЖ) и двенадцатиперстной кишки (СОДК) было проведено на кафедре патологической анатомии Харьковского национального медицинского университета по стандартным методикам. Иммуногистохимическое исследование проводили непрямым методом Кунса по методике Brosman. Клетки-продуценты цитокинов дифференцировали с помощью моноклональных антител к ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- α (Chemicon, USA). Полученные данные сравнивали с таковыми у подростков с хроническим гастродуоденитом.

Результаты и обсуждение

Определение показателей иммунологической реактивности у подростков с эрозивно-язвенными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки в период обострения заболевания выявило угнетение Т-клеточного звена иммунитета и напряжение гуморального. Это проявилось снижением абсолютного и относительного числа Т-лимфоцитов (Т-лимф. абс., $\times 10^9$: у юношей — $0,65 \pm 0,08$, в контроле — $0,91 \pm 0,04$, $p < 0,05$, у девушек — $0,75 \pm 0,18$, в контроле — $0,93 \pm 0,04$, $p > 0,05$; Т-лимф., %: у

юношей — $48,63 \pm 3,26$, в контроле — $58,1 \pm 1,6$, $p < 0,05$, у девушек — $44,01 \pm 8,96$, в контроле — $59,1 \pm 1,6$, $p < 0,05$), иммунорегуляторного индекса (у юношей — $2,23 \pm 0,11$, в контроле — $2,99 \pm 0,65$, $p > 0,05$, у девушек — $1,54 \pm 0,09$, в контроле — $3,01 \pm 0,76$, $p < 0,05$), тенденцией к снижению абсолютного и относительного числа В-лимфоцитов при повышении уровня иммуноглобулинов и ЦИК (ЦИК у юношей — $95,73 \pm 0,07$ усл.ед., в контроле — $75,1 \pm 2,5$ усл.ед., $p < 0,05$, у девушек — $100,78 \pm 17,55$ усл.ед., в контроле — $78,1 \pm 2,5$ усл.ед., $p > 0,05$). Закономерным было выявление более значимых изменений в иммунограмме у больных с ДЯ, инфицированных *Hp*, при нормальной кислотности желудочного сока и при большей длительности заболевания. Напряжение гуморального звена иммунной системы при ДЯ характеризовалось повышением содержания IgA ($2,34 \pm 0,19$ г/л, контроль — $1,92 \pm 0,20$ г/л, $p < 0,05$). Существующий у подростков с ДЯ иммунологический дисбаланс способствовал хронизации патологического процесса, отягощал течение и прогноз. С другой стороны, прогрессирование ЯБ истощало адаптационные системы организма и приводило к развитию вторичной иммунологической недостаточности.

Выявленные рутинными методами изменения в иммунограмме едва достигли статистически значимого уровня достоверности, поэтому было оправданным исследование содержания цитокинов — первичных медиаторов патологических процессов и регуляторов иммунологической активности (результаты представлены в табл. 1).

У всех подростков с ДЯ в фазу обострения заболевания было выявлено достоверное в 1,5–2 раза увеличение в крови уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-6, а концентрация ИЛ-4 возросла в 5 раз. Содержание ФНО- α в крови юношей с ДЯ было снижено в 1,5 раза, а у девушек — в 5 раз.

Анализ результатов исследования содержания цитокинов у юношей (рис. 1) выявил, что наиболее выражено их содержание изменялось у больных с *Hp*-негативной, наследственно отягощенной, протекающей с гиперацидностью ДЯ.

У девушек наибольшие изменения уровня цитокинов были выявлены при неотягощенной по ЯБ наследственности, *Hp*-негативной ДЯ, сопровождающейся нормальной кислотностью желудочного сока (рис. 2).

В фазу ремиссии ДЯ у девушек содержание изученных цитокинов (данные табл. 1), кроме концентрации ФНО- α , снижалось до контрольных показателей. У юношей уровень ИЛ-1 β и ИЛ-6 имел только тенденцию к уменьшению, а содержание ИЛ-4, наоборот, повышалось до $208,51 \pm 31,48$ пкг/л, $p < 0,05$ по сравнению с фазой обострения. Такая динамика содержания цитокинов свидетельствовала о более благоприятном течении ДЯ у девушек. Рост уровня ИЛ-4 у юношей при ДЯ в стадию ремиссии заболеваний, по-видимому, способствовал еще большему угнетению клеточного звена иммунитета и по-

тенцировал анафилактические реакции в СОЖ и СОДК. Это, возможно, объясняет прогрессивное течение деструктивных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта у лиц мужского пола.

Иммуногистохимическое исследование СОЖ и СОДК при ДЯ в подростковом возрасте выявило достоверное, по сравнению с хроническим гастродуоденитом, увеличение плотности инфильтрации СОЖ и СОДК клетками-продуцентами цитокинов (табл. 2). В СОДК были выявлены аналогичные качественные и количественные изменения характера клеточного инфильтрата, как и в СОЖ.

В отличие от большинства исследований у подростков с ДЯ нами было выявлено незначительное присутствие клеток-продуцентов ФНО- α в СОЖ, так как обычно их количество изменяется аналогично с числом клеток-продуцентов ИЛ-1 β . Общеизвестно, что эти цитокины продуцируются макро-

фагами и лимфоцитами и являются медиаторами воспалительного процесса. В то же время известно, что если основными клетками-продуцентами ИЛ-1 β являются активированные макрофаги и Th2, то ФНО- α — в основном макрофаги и Th1. В наших исследованиях повышена продукция ИЛ-1 β и ИЛ-4, что косвенно свидетельствует о том, что лимфоциты, инфильтрирующие СОЖ, относятся к Th2. Также известно, что кортизол способен блокировать рецепторы клеток-продуцентов ФНО- α , оставляя открытыми рецепторы к ИЛ-1 β . Слабая плотность инфильтрации СОЖ клетками-продуцентами ФНО- α способствует низкому уровню апоптоза и потенцирует пролиферативные процессы. Это подтверждается наличием сильных положительных корреляционных связей между количеством клеток-продуцентов ФНО- α и индексом апоптоза ($r = +0,8$, $p < 0,01$).

Таблица 1. Уровень цитокинов (пкг/мл) у подростков с дуоденальной язвой в зависимости от фазы заболевания ($M \pm m$)

Показатель	Контроль		Фаза обострения		Фаза ремиссии	
	Юноши, n = 16	Девушки, n = 17	Юноши, n = 42	Девушки, n = 25	Юноши, n = 23	Девушки, n = 8
ИЛ-1 β	57,02 \pm 3,42	59,08 \pm 4,31	111,44 \pm 9,52* **	121,51 \pm 23,22* **	68,25 \pm 7,41*	57,55 \pm 1,44
ИЛ-4	27,2 \pm 2,04	22,58 \pm 1,67	150,56 \pm 25,83*	127,25 \pm 14,55* **	208,51 \pm 31,48* **	37,54 \pm 7,62* ***
ИЛ-6	4,48 \pm 0,27	4,55 \pm 0,27	6,15 \pm 0,33*	5,65 \pm 0,38*	7,75 \pm 2,32*	5,28 \pm 0,28*
ФНО- α	31,17 \pm 4,21	71,12 \pm 13,47	22,22 \pm 4,48*	16,38 \pm 2,89*	18,88 \pm 1,62*	15,77 \pm 0,66*

Примечания: * — $p < 0,05$ к контрольной группе; ** — $p < 0,05$ между группами больных в зависимости от фазы заболевания; *** — $p < 0,05$ между юношами и девушками.

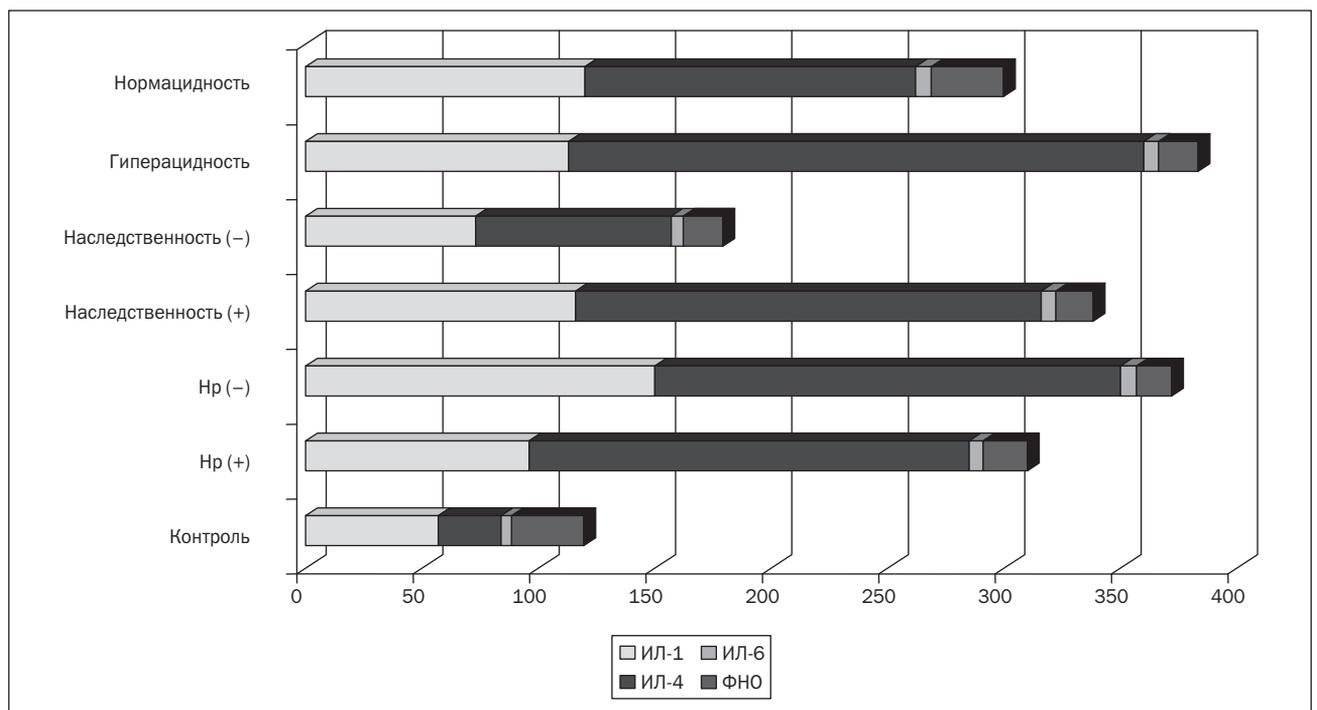


Рисунок 1. Уровень цитокинов у юношей с дуоденальной язвой

Более чем в два раза в СОЖ увеличилось число МЭЛ: у юношей — $21,32 \pm 0,31$, у девушек — $21,00 \pm 0,59$, $p > 0,05$ (норма — $9,4 \pm 1,4$ на 100 эпителиоцитов). В поверхностном эпителии СОДК определялось большое число МЭЛ, окруженных ободками просветления: у юношей — $33,30 \pm 0,42$, у девушек — $34,30 \pm 0,89$, $p > 0,05$ (норма — $17,0 \pm 1,8$ на 100 эпителиоцитов). Это подтверждает участие местной иммунной системы в ulcerogeneze и, возможно, саногенезе, так как МЭЛ нередко выступают в роли естественных киллеров и подавляют синтез иммуноглобулинов. Достоверных различий в количестве МЭЛ в зависимости от инфицированности *Нр*, наследственного фактора и кислотности желудочного сока выявлено не было.

Анализ коэффициентов парной корреляции между содержанием цитокинов в крови и данны-

ми иммуногистохимического исследования выявил потенцирующее влияние ИЛ-1 β и ИЛ-6 на высоту эпителия СОЖ и СОДК и степень инфильтрации клетками-продуцентами ИЛ-1 β и ИЛ-6 ($r = +0,44$, $p < 0,05$, для юношей — $r = +0,53$, $p < 0,05$, для девушек — $r = +0,7$, $p < 0,05$). Повышение уровня ИЛ-4 коррелировало с увеличением количества клеток-продуцентов ИЛ-4 (для юношей — $r = +0,44$, $p < 0,05$, для девушек — $r = +0,53$, $p < 0,05$). Противовоспалительный эффект ИЛ-4 проявился наличием отрицательной корреляционной связи с количеством клеток-продуцентов ИЛ-1 β и ИЛ-6 в СОЖ и СОДК (для юношей — $r = -0,44$, $p < 0,05$, для девушек — $r = -0,53$, $p < 0,05$).

Выводы

1. В подростковом возрасте язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки формируется и про-

Таблица 2. Относительное количество клеток-продуцентов цитокинов в воспалительном инфильтрате СОЖ, $\times 400$ (в пересчете на 100 клеток), у подростков с ДЯ и ХГД

Показатель	Дуоденальная язва, n = 28	Хронический гастродуоденит, n = 14
ИЛ-1 β	$17,81 \pm 0,43^*$	$14,24 \pm 0,42$
ИЛ-4	$11,77 \pm 0,41^{**}$	$9,11 \pm 0,32$
ИЛ-6	$18,44 \pm 0,49^{**}$	$13,52 \pm 0,31$
ФНО- α	$1,71 \pm 0,08^{***}$	$2,23 \pm 0,18$
Индекс апоптоза СОЖ	$2,77 \pm 0,09^*$	$2,47 \pm 0,09$
Индекс апоптоза СОДК	$2,99 \pm 0,06^*$	$2,50 \pm 0,11$

Примечания: * — $p < 0,001$ между группами больных; ** — $p < 0,01$ между группами больных; *** — $p < 0,05$ между группами больных.

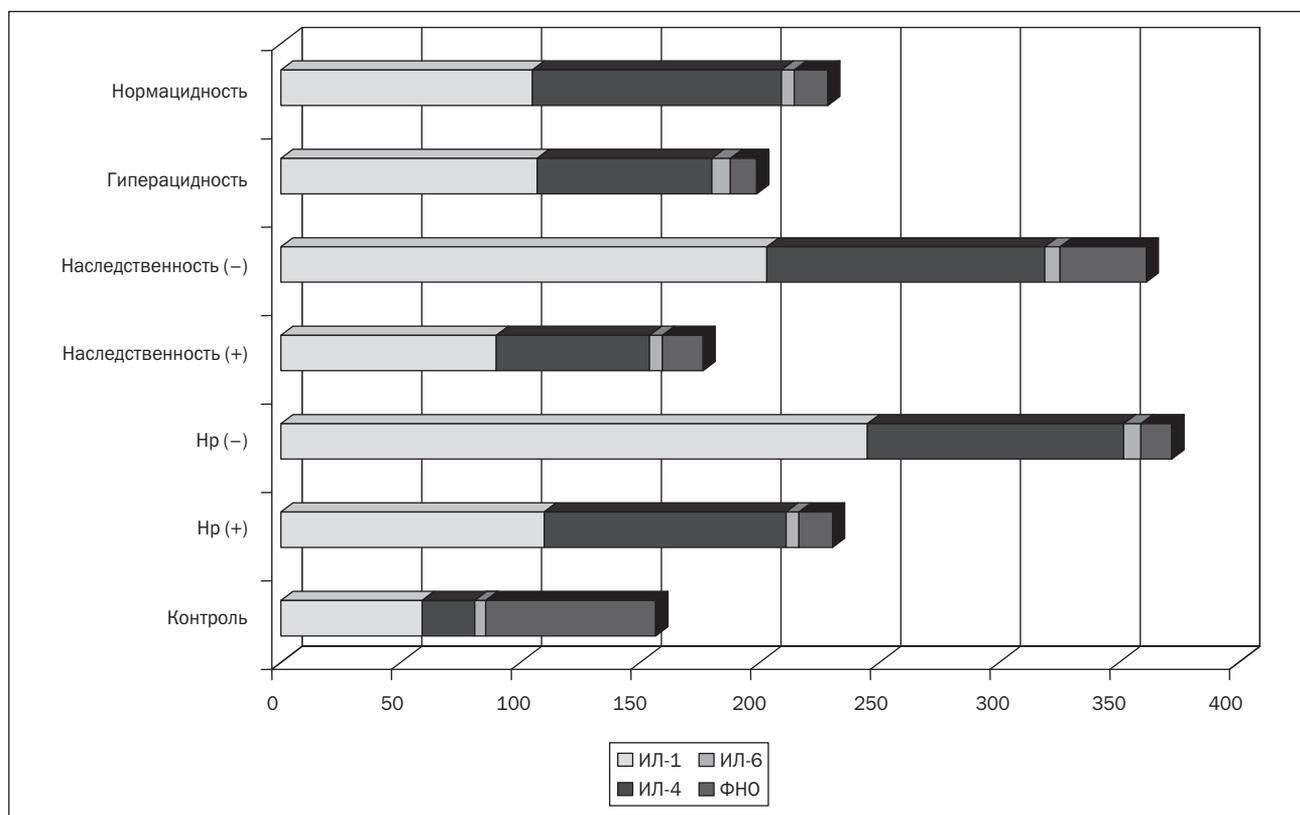


Рисунок 2. Уровень цитокинов у девушек с дуоденальной язвой

текает на фоне выраженного угнетения клеточных иммунных реакций, напряжения гуморальных реакций иммунной системы и дисбаланса цитокинов, который является отражением нарушений в регуляции механизмов иммунного ответа.

2. Уровень цитокинов в сыворотке крови коррелирует со степенью инфильтрации СОЖ и СОДК цитокин-продуцирующими клетками, которая характеризуется высокой плотностью инфильтрации СОЖ и СОДК клетками-продуцентами ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6 и незначительной — клетками-продуцентами ФНО- α .

3. Выявленные у подростков с дуоденальной язвой общие иммунологические нарушения и местные воспалительные изменения в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки необходимо учитывать при проведении реабилитационных мероприятий.

Список литературы

1. Бабаева А.Р. Цитокиновая регуляция функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта / А.Р. Бабаева, О.Н. Родионова, Р.В. Видикер // *Вестн. новых мед. технологий*. — 2011. — Т. 18, № 1. — С. 163-164.
2. Бейлина Н.И. Оптимизация оказания медицинской помощи обучающейся молодежи с эрозивно-язвенными заболеваниями гастродуоденальной зоны в условиях городской студенческой поликлиники: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.04 / Н.И. Бейлина. — Казань, 2013. — 21 с.
3. Ильинцева Н.В. Гуморальный и секреторный иммунный ответ к *Helicobacter pylori* у детей с хроническими воспалительными заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.03.09 / Н.В. Ильинцева. — М., 2011. — 23 с.

4. Кураמיшина О.А. Клинико-патогенетические особенности формирования и течения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у лиц молодого возраста: Автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.01.04 / О.А. Кураמיшина. — Уфа, 2014. — 37 с.

5. Лебедев Н.В. Язвенные гастродуоденальные кровотечения / Н.В. Лебедев, А.Е. Климов. — М.: Бином, 2010. — 176 с.

6. Лобанков В.М. Язвенная болезнь: концепция популяционной тяжести // *Вестн. хир. гастроэнтерол.* — 2009. — № 1. — С. 19-25.

7. Уровень сывороточных цитокинов детей, инфицированных различными штаммами *Helicobacter pylori* / О.В. Решетников, С.А. Курилович, Н.А. Вараксин и др. // *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. — 2010. — № 9. — С. 52-54.

8. Царегородцева Т.М., Серова Т.И. Цитокины в гастроэнтерологии. — Москва, 2003. — 96 с.

9. Циммерман Я.С. Проблема этиологии и патогенеза язвенной болезни: перечитывая В.Х. Василенко / Я.С. Циммерман // *Клин. медицина*. — 2011. — № 1. — С. 14-19.

10. Bardhan K.D. Time, change and peptic ulcer disease in Rotherham, UK / K.D. Bardhan, C. Royston // *Dig. Liver Dis.* — 2008. — Vol. 40, № 7. — P. 540-6.

11. David J. Bjorkman. Prevalence of Idiopathic PUD in a Developed Country // David J. Bjorkman. *Aliment Pharmacol Ther.* — 2013 Oct. — 38. — 946.

12. Karen van Rensburg. Acid suppressants and peptic ulcer disease // *SAPJ*. — April 2010. — P. 33-37, indd 33.

13. New immunological investigations on *Helicobacter pylori*-induced gastric ulcer in patients / H.R. Rahimi, M. Rasouli, A. Jamshidzadeh et al. // *Microbiol. Immunol.* — 2013. — Vol. 57, № 6. — P. 455-62.

14. Perforated peptic ulcer: how to improve outcome? / M.H. Moller, S. Adamsen, M. Wojdemann, A.M. Moller // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 44, № 1. — P. 15-22.

15. Wang Y.R., Richter J.E., Dempsey D.T. Trends and outcomes of hospitalizations for peptic ulcer disease in the United States, 1993 to 2006 // Y.R. Wang, J.E. Richter, D.T. Dempsey *Ann. Surg.* — 2010. — Vol. 251, № 1. — P. 51-58.

Получено 15.12.14 ■

Пархоменко Л.К., Страшок Л.А., Завеля Е.М., Исакова М.Ю., Єщенко А.В., Євдокимова Т.В.¹

Харківська академія післядипломної освіти

¹ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН»,

м. Харків

ІМУНОЛОГІЧНА РЕАКТИВНІСТЬ У РАЗІ ДУОДЕНАЛЬНОЇ ВИРАЗКИ В ПІДЛІТКІВ

Резюме. У статті наведено результати імунологічного та цитокинового статусу в підлітків із дуоденальною виразкою. Дуоденальна виразка супроводжується збільшенням рівня ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-6 та зниженням рівня ФНО- α , Т-клітин. У запальному інфільтраті слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки в разі дуоденальної виразки визначається висока щільність клітин-продуцентів ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-6, клітини-продуценти ФНО- α ідентифіковані в невеликій кількості, що корелює з їх умістом у сироватці крові.

Ключові слова: дуоденальна виразка, підлітки, цитокіни, імуногістохімічне дослідження.

Parkhomenko L.K., Strashok L.A., Zavelia E.M., Isakova M.Yu., Yeshchenko A.V., Yevdokimova T.V.¹

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

¹State Institution «Institute of Children and Adolescents Health

Care of National Academy of Medical Sciences of Ukraine»,

Kharkiv, Ukraine

IMMUNOLOGIC REACTIVITY IN ADOLESCENTS WITH DUODENAL ULCER

Summary. The article presents the results of studying immunological and cytokine status in adolescents with duodenal ulcer. Duodenal ulcer is associated with increased levels of interleukin (IL)-1 β , IL-4, IL-6 and the decrease in the content of tumour necrosis factor α (TNF- α), T-cells. In the inflammatory infiltration of the gastric and duodenal mucosa in duodenal ulcer, there is a high density of cells producing IL-1 β , IL-4, IL-6, a small amount of cells producing TNF- α that correlates with their content in the blood serum.

Key words: duodenal ulcer, adolescents, cytokines, immunohistochemical study.