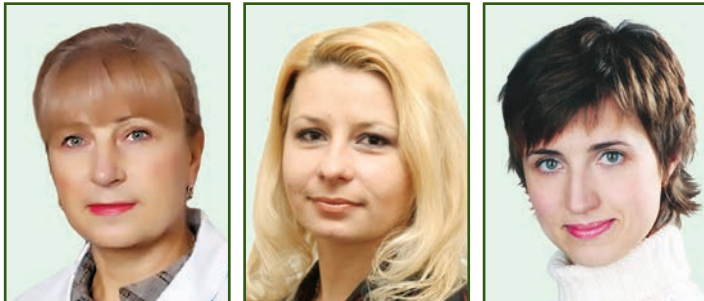




УДК 616.342-002-036-053.2:612.017.1

DOI: 10.22141/2308-2097.3.61.2016.79159



СОРОКМАН Т.В.<sup>1</sup>, СОКОЛЬНИК С.В.<sup>1</sup>, ПОПЕЛЮК О.-М.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», кафедра педіатрії та медичної генетики, м. Чернівці, Україна

<sup>2</sup>ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», кафедра анатомії людини, м. Чернівці, Україна

## ЦИТОКІНОВИЙ СТАТУС У ДІТЕЙ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

**Резюме. Актуальність.** Частота захворювань шлунка та дванадцятипалої кишки у дітей має тенденцію до невинного зростання, а сама патологія характеризується групою особливостей, що відсутні у дорослих. **Мета:** виявити особливості цитокінового профілю сироватки крові у дітей із хронічною гастродуоденальною патологією (ХГДП). **Матеріал та методи.** Основну клінічну групу становили 54 дитини у віці 8–18 років із ХГДП. Групу порівняння становили 24 практично здорові дитини, порівнянні за віком та статтю з основною клінічною групою. **Результати.** У 88,9 % дітей із ХГДП виявлено підвищення інтерлейкіну-4 (IL-4) щодо показників у дітей групи порівняння. При приєднанні *H. pylori* вміст IL-4 знижувався. Концентрація фактора некрозу пухлини альфа (TNF- $\alpha$ ) вірогідно не відрізнялася від такої у дітей групи порівняння при всіх варіантах інфікування, але дещо вищі його значення були при паразитозах. Найвищий показник IL-4 зареєстрований при виразковому ураженні слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки. У цих же пацієнтів відзначено максимально високий рівень TNF- $\alpha$ . **Висновок.** У дітей із виразковим ураженням слизової оболонки, підвищеною кислотоутворюючою функцією шлунка, значною поширеністю ураження (пангастрит) виявлені вірогідно вищі значення IL-4 та TNF- $\alpha$ .

**Ключові слова:** діти, хронічна гастродуоденальна патологія, цитокіни.

### Актуальність

Частота захворювань шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК) у дітей має тенденцію до невинного зростання, а сама патологія характеризується групою особливостей, що відсутні у дорослих [1]. Водночас звертає на себе увагу зростання саме хронічної патології, що зумовлює її медико-соціальну значимість. Патогенез хронічної гастродуоденальної патології (ХГДП) включає: тривалий вплив шкідливих чинників на слизову оболонку; пошкодження захисного слизового бар'єру; порушення регенерації епітелію, дистрофію, зміни ультраструктури клітин залозистого апарату шлунка; порушення центральної і ендокринної регуляції; дискоординацію між процесами збудження і гальмування; зміни моторної функції травного каналу [2]. Однак до цього часу немає єди-

ної точки зору про єдність патогенезу поверхневих і ерозивних уражень слизової оболонки верхніх відділів травного тракту. Ряд авторів дотримується думки, що поверхневі й ерозійні процеси не завжди є послідовними стадіями ураження слизової, а в ряді випадків це патогенетично й, імовірно, етіологічно різні захворювання [3]. У зв'язку з цим особливий

Адреса для листування з авторами:

Сорокман Таміла Василівна

ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет»

Україна, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2

E-mail: t.sorokman@gmail.com

© Сорокман Т.В., Сокольник С.В., Попелюк О.-М.В., 2016

© «Гастроентерологія», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

інтерес становлять медіатори вродженого й адаптивного імунітету — інтерлейкіни, які відіграють центральну роль в регуляції імунної системи слизової оболонки [4]. Ймовірно, розвиток і результат запалення в слизовій оболонці шлунка (СОШ) тісно пов'язані з балансом про- і протизапальних цитокінів [5]. Зокрема, інтерлейкін-4 (IL-4) є ключовим медіатором Th2-типу імунної відповіді, який має протизапальні властивості, стимулює проліферацію В-клітин, синтез IgE, базофілів, пригнічує синтез прозапальних цитокінів та цитотоксичність Т-клітин і макрофагів, відіграє роль при алергічному запаленні та протигельмінтному захисті [6]. Фактор некрозу пухлини альфа (TNF-α) має прозапальні властивості, є важливим ендogenousним пірогенним фактором, сприяє проліферації лімфоцитів, активує макрофаги і натуральні кілери, сприяє синтезу прозапальних цитокінів [7, 8]. Недостатньо вивчена і потребує подальшого дослідження участь паразитів в етіології та патогенезі різних захворювань травної системи.

**Мета дослідження:** виявити особливості цитокінового профілю сироватки крові у дітей із хронічною гастродуоденальною патологією.

**Задачі дослідження**

1. Вивчити поширеність гастродуоденальної патології в дітей шкільного віку.
2. Дослідити вміст IL-4 та TNF-α у сироватці крові дітей із хронічною гастродуоденальною патологією.
3. Дослідити вміст IL-4 та TNF-α у сироватці крові дітей із хронічною гастродуоденальною патологією при поєднанні з інфікуванням паразитами.

**Матеріали та методи дослідження**

Дослідження проведено на базі гастроентерологічного відділення Чернівецької обласної клінічної дитячої лікарні впродовж 2014–2015 рр. Основну клінічну групу становили 54 дитини у віці 8–18 років із хронічною гастродуоденальною патологією. Групу

порівняння становили 24 практично здорові дитини, порівнянні за віком та статтю з основною клінічною групою. Усі обстежені діти були в задовільному стані, фізичний та нервово-психічний розвиток відповідав віку. Жодна дитина не хворіла впродовж останнього місяця до проведення дослідження.

Усім дітям проведено загальноклінічні дослідження, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини на апараті «Система ультразвукової діагностики SSA-550A» фірми Toshiba, дослідження вмісту IL-4 та TNF-α у сироватці крові методом імуноферментного аналізу за допомогою тест-систем «Вектор-Бест» (Росія) та DRG (Immunotech, Франція). Статистична обробка отриманих результатів — за допомогою програми Statistica 6 методами параметричної та непараметричної статистики за критеріями Манна — Уїтні, Стюдента, Пірсона.

Усі дослідження проводили за наявності письмової згоди батьків чи офіційних опікунів дітей, згідно з вимогами Закону України «Про лікарські засоби» від 1996 р. (ст. 7, 8, 12); документами ICH GCP (2008), GLP (2002).

**Результати та їх обговорення**

У 88,9% дітей із ГДП виявлено підвищення IL-4 щодо показників у дітей групи порівняння (табл. 1). Вміст TNF-α вірогідно не вирізнявся щодо показників у дітей групи порівняння. Між вмістом TNF-α та IL-4 виявлено прямий кореляційний зв'язок ( $r = +0,53$ ;  $p < 0,01$ ). Показники цитокінів у обстежених дітей залежно від інфікування паразитами та *H.pylori* наведено в табл. 2 та 3.

Між концентраціями TNF-α та IL-4 виявлено значний прямий зв'язок у пацієнтів як із паразитозами ( $r = +0,54$ ;  $p < 0,01$ ), так і без них ( $r = +0,57$ ;  $p < 0,01$ ). При приєднанні *H.pylori* вміст IL-4 знижувався.

Концентрація TNF-α вірогідно не відрізнялася від такої у дітей групи порівняння при всіх варіантах інфікування, але дещо вищі його значення були при паразитозах.

**Таблиця 1 — Вміст цитокінів сироватки крові у дітей з ураженням слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки**

Показник	Основна група (n = 54)				Група порівняння (n = 24)				P
	M ± m	Q 25%	Me	Q 75%	M ± m	Q 25%	Me	Q 75%	
IL-4, пг/мл	7,0 ± 0,5	5,9	7,5	8,9	1,1 ± 0,1	0,5	0,8	1,8	< 0,01
TNF-α, пг/мл	1,9 ± 0,7	0,4	1,1	2,6	1,3 ± 0,1	0,4	0,7	1,4	> 0,05

**Таблиця 2 — Вміст цитокінів у сироватці крові хворих дітей залежно від інфікування паразитами**

Показник	При паразитозах (n = 28)				Без паразитозів (n = 26)				Група порівняння (n = 24)			
	M ± m	Q 25%	Me	Q 75%	M ± m	Q 25%	Me	Q 75%	M ± m	Q 25%	Me	Q 75%
TNF-α, пг/мл	1,6 ± 0,1	0,8	1,4	2,5	1,2 ± 0,2	0,4	1,0	1,9	1,0 ± 0,1	0,4	0,7	1,4
IL-4, пг/мл	7,9 ± 0,6*	5,9	7,3	9,5	7,1 ± 0,4*	5,9	6,4	8,2	1,3 ± 0,1	0,5	0,8	1,8

**Примітка.** \* — Вірогідно щодо показників у групі порівняння при значенні  $p < 0,05$ .

При різному ступені ураження СОШ та слизової оболонки дванадцятипалої кишки відзначалися зміни в концентрації ІЛ-4: найвищий показник зареєстрований при виразковому ураженні СОШ та ДПК. У цих же пацієнтів відзначено максимально високий рівень TNF-α (табл. 4).

Відрізнялися показники цитокінів і при різній кислотоутворюючій функції шлунка. Так, найвищі показники визначалися при підвищеній кислотоутворюючій функції шлунка: ІЛ-4 — (10,3 (16,6; 22,9) пг/мл); TNF-α — (14,9 (18,6; 21,9) пг/мл).

Відомо, що вміст цитокінів впливає на розвиток моторних порушень шлунково-кишкового тракту і розвитку таких ускладнень, як гастроезофаге-

альний рефлюкс, езофагіт та дуоденогастральний рефлюкс. За нашими даними, у дітей із розладами моторики шлунково-кишкового тракту вміст ІЛ-4 становив (6,8 (5,5; 8,35) пг/мл) і не відрізнявся від пацієнтів без діагностованих порушень моторики (8,5 (6,0; 9,4) пг/мл),  $p > 0,05$ . Це ж стосувалося і рівня TNF-α: при розладах моторики він становив (0,95 (0,3; 2,05) пг/мл), без них — (1,1 (0,4; 5,0) пг/мл),  $p > 0,05$ .

Вміст ІЛ-4 був вищим за показники в групі порівняння в дітей при пангастриті й антральному гастриті, в той час як концентрація TNF-α не відрізнялася. Вищим був рівень ІЛ-4 у дітей із бульбітом, ніж у пацієнтів із дуоденітом (табл. 5).

**Таблиця 3 — Вміст цитокінів у сироватці крові хворих дітей залежно від інфікування *H. pylori***

Показник	<i>H. pylori</i> (+) (n = 19)				<i>H. pylori</i> (-) (n = 35)				Група порівняння (n = 24)			
	M ± m	Q 25%	Me	Q 75%	M ± m	Q 25%	Me	Q 75%	M ± m	Q 25%	Me	Q 75%
TNF-α, пг/мл	1,1 ± 0,1	0,2	1,0	1,5	1,3 ± 0,1	0,4	1,2	2,6	1,0 ± 0,1	0,4	0,7	1,4
ІЛ-4, пг/мл	6,7 ± 0,9*	4,3	6,0	8,3	7,1 ± 0,8*	6,1	7,0	8,9	1,3 ± 0,1	0,5	0,8	1,8

**Примітка.** \* — Вірогідність різниці щодо показників у дітей групи порівняння при значенні  $p < 0,05$ .

**Таблиця 4 — Концентрація цитокінів сироватки крові при різному ступені ураження слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки**

Ступінь ураження	Концентрація ІЛ-4, пг/мл				Концентрація TNF-α, пг/мл			
	M ± m	Q 25%	Me	Q 75%	M ± m	Q 25%	Me	Q 75%
<b>Ураження слизової оболонки шлунка</b>								
1-й ступінь	8,5 ± 1,1*	8,31	8,62	8,91	0,6 ± 0,1	0,42	0,65	0,92
2-й ступінь	8,6 ± 1,0*	5,82	6,45	8,35	0,9 ± 0,1	0,27	1,05	2,05
3-й ступінь	11,4 ± 1,3*	5,51	8,77	16,55*	1,6 ± 0,1*	0,45	0,95	1,85
<b>Ураження слизової оболонки дванадцятипалої кишки</b>								
1-й ступінь	8,4 ± 1,2*	5,33	7,97	8,44	1,1 ± 0,1	0,43	0,92	1,59
2-й ступінь	8,6 ± 1,3*	5,91	6,4	8,45	1,6 ± 0,1*	0,11	1,02	2,05
3-й ступінь	12,5 ± 1,6*	8,86	12,43	16,01	1,7 ± 0,2*	0,45	1,03	2,15
Виразка	17,3 ± 1,8*	8,55	15,05	22,0	18,6 ± 1,3*	19,3	20,9	22,6
Група порівняння	1,3 ± 0,1	0,5	0,8	1,8	1,0 ± 0,1	0,4	0,7	1,4

**Примітка.** \* — Вірогідність різниці між показниками у дітей основної групи та групи порівняння,  $p < 0,05$ .

**Таблиця 5 — Концентрація цитокінів сироватки крові залежно від поширеності ураження слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки**

Ступінь ураження слизової оболонки	Концентрація ІЛ-4, пг/мл				Концентрація TNF-α, пг/мл			
	M ± m	Q 25%	Me	Q 75%	M ± m	Q 25%	Me	Q 75%
Пангастрит	8,0 ± 0,7*	5,91	7,95	9,15	1,4 ± 0,1*	0,47	1,22	1,88
Антральний гастрит	6,7 ± 0,3*	5,37	6,45	8,47	1,3 ± 0,1*	0,26	0,85	2,13
Бульбіт	8,7 ± 0,4*,**	6,33	8,81	11,05	1,7 ± 0,1*,**	0,95	1,42	2,03
Дуоденіт	6,4 ± 0,3*	5,51	6,41	8,33	1,4 ± 0,1*	0,24	0,85	1,92
Група порівняння	1,3 ± 0,1	0,5	0,8	1,8	1,0 ± 0,1	0,4	0,7	1,4

**Примітки:** \* — вірогідність різниці в показниках основної групи та групи порівняння при  $p < 0,05$ ;

\*\* — вірогідність різниці між показниками при бульбіті та дуоденіті при  $p < 0,05$ .

## Висновок

У дітей із виразковим ураженням слизової оболонки, підвищеною кислотоутворюючою функцією шлунка, значною поширеністю ураження (пангастрит) виявлені вірогідно вищі значення IL-4 та TNF- $\alpha$ . Зростання прозапальних факторів призводить до більш глибокого пошкодження слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки.

## Список літератури

1. Запруднов А.М. *Современные особенности подростковой гастроэнтерологии* / А.М. Запруднов, К.И. Григорьев // *Педиатрия*. — 2011. — № 2. — С. 6-13.
2. Сокольник С.В. *Особенности цитокинового профілю в дітей із виразковою хворобою дванадцятипалої кишки залежно від ендоскопічних та морфометричних показників* / С.В. Сокольник // *Здоровье ребенка*. — 2012. — № 8(43). — С. 34-36.
3. Дудникова Э.В. *Система про- и противовоспалительных цитокинов при хронических гастродуоденитах у детей* / Э.В. Дудникова, М.А. Шестопалова, О.В. Трофименко [и др.] // *Здоровье*. — 2013. — № 2. — С. 78-80.

4. Никольский И.С. *Иммунный статус как динамическое отражение реакции организма* / И.С. Никольский, В.В. Никольская, Л.И. Тарануха // *Имунологія та алергологія*. — 2013. — № 2. — С. 87.

5. *Динамика показателей про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с сочетанием описторхоза с H.pylori-ассоциированным гастритом* / В.А. Ахмедов, М.А. Кривевич, В.А. Остапенко [и др.] // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2009. — № 1. — С. 20-25.

6. Utzinger J. *A research and development agenda for the control and elimination of human helminthiasis* / J. Utzinger // *PLoS Neglected Tropical Diseases*. — 2012. — Vol. 6, № 4. — P. 1646. — doi:10.1371/journal.pntd.0001646.

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.

8. Santos J.C. *Relationship of IL-1 and TNF- $\alpha$  polymorphisms with Helicobacter pylori in gastric diseases in a Brazilian population* / J.C. Santos, M.S. Ladeira, J. Jr Pedrazzoli, M.L. Ribeiro // *Braz. J. Med. Biol. Res.* — 2012. — № 45(9). — P. 811-7.

Отримано 12.06.16 ■

Сорокман Т.В.<sup>1</sup>, Сокольник С.В.<sup>1</sup>, Попелюк А.-М.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ВГУЗУ «Буковинский государственный медицинский университет», кафедра педиатрии и медицинской генетики, г. Черновцы, Украина

<sup>2</sup>ВГУЗУ «Буковинский государственный медицинский университет», кафедра анатомии человека, г. Черновцы, Украина

## ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

**Резюме. Актуальность.** Частота заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки у детей имеет тенденцию к неуклонному росту, а сама патология характеризуется особенностями, которые отсутствуют у взрослых. **Цель:** выявить особенности цитокинового профиля сыворотки крови у детей с хронической гастродуоденальной патологией (ХГДП). **Материал и методы.** Основную клиническую группу составили 54 ребенка в возрасте 8–18 лет с ХГДП. Группу сравнения составили 24 практически здоровых ребенка, сопоставимых по возрасту и полу с основной клинической группой. **Результаты.** У 88,9% детей с ХГДП выявлено повышение интерлейкина-4 (IL-4) по показателям у детей группы сравнения. При присоединении *H.pylori* содержание IL-4 снижалось. Концентрация фак-

тора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) достоверно не отличалась от таковой у детей группы сравнения при всех вариантах инфицирования, но несколько выше его значения были при паразитозах. Самый высокий показатель IL-4 зарегистрирован при язвенном поражении слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. У этих же пациентов отмечен максимально высокий уровень TNF- $\alpha$ . **Вывод.** У детей с язвенным поражением слизистой оболочки, повышенной кислотообразующей функцией желудка, значительной распространенностью поражения (пангастрит) обнаружены достоверно более высокие значения IL-4 и TNF- $\alpha$ .

**Ключевые слова:** дети, хроническая гастродуоденальная патология, цитокины.

Sorokman T.V.<sup>1</sup>, Sokolnyk S.V.<sup>1</sup>, Popelyuk O.-M.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovynian State Medical University», Department of Pediatrics and Medical Genetics, Chernivtsi, Ukraine

<sup>2</sup>Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovynian State Medical University», Department of Human Anatomy, Chernivtsi, Ukraine

## CYTOKINE STATUS IN CHILDREN WITH CHRONIC GASTRODUODENAL PATHOLOGY

**Summary. Actuality.** Diseases of the stomach and duodenum in children tend to continual growth, and the pathology itself is characterized by a group of features that are absent in adults. **Aim:** to identify the features of blood serum cytokine profile in children with chronic gastroduodenal pathology (CGDP). **Material and methods.** The main clinical group consisted of 54 children aged 8–18 years with CGDP. The comparison group consisted of 24 apparently healthy children matched for age and sex with the main clinical group. **Results.** 88.9% of children with CGDP had an increase of interleukin-4 (IL-4) as opposed to the indicators in comparison group of children. In case of combination with *H.pylori*, the level of

IL-4 decreased. The concentration of tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) was not significantly different from that of the comparison group of children in all types of infection, but its slightly higher values were at parasitosis. The highest IL-4 has been registered in ulcerative lesions of the mucous membrane of the stomach and duodenum. These patients had the highest level of TNF- $\alpha$ . **Conclusion.** In children with ulcerative lesions of the mucous membrane, increased acid-forming function of the stomach, the significant prevalence of lesions (pangastritis), we have detected significantly higher values of IL-4 and TNF- $\alpha$ .

**Key words:** children, chronic gastroduodenal pathology, cytokines.