



УДК 616.993/.995.1-036.1-06:616.33/36]-053.2

DOI: 10.22141/2308-2097.52.1.2018.130776

Сорокман Т.В.<sup>1</sup>, Попелюк Н.О.<sup>1</sup>, Швигар Л.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

<sup>2</sup>Комунальна медична установа «Міська дитяча поліклініка», м. Чернівці, Україна

## Показники цитокінів у дітей із гепатобіліарною патологією, поєднаною з паразитозами

For cite: Gastroenterologia. 2018;52(1):26-29. doi: 10.22141/2308-2097.52.1.2018.130776

**Резюме. Актуальність.** Гепатобіліарна патологія (ГБП) у дітей має тенденцію до невпинного зростання, а сама патологія характеризується низкою особливостей, що відсутні у дорослих. **Мета:** дослідити особливості цитокінового профілю у дітей із гепатобіліарною патологією на тлі паразитозів. **Матеріали та методи.** Основну клінічну групу становили 54 дитини віком від 8 до 18 років із ГБП. Групу порівняння становили 25 практично здорових дітей, порівнянних за віком і статтю з основною клінічною групою. **Результати.** Ураження гепатобіліарної ділянки переважало у дітей молодшого шкільного віку. У 64,8 % пацієнтів із ГБП були діагностовані гельмінтози чи лямбліоз. Рівень інтерлейкіну-4 (IL-4) у дітей із ГБП перевищував рівень у дітей групи порівняння майже в 11 разів, фактора некрозу пухлини альфа (TNF- $\alpha$ ) — у 6 разів. Найвища концентрація IL-4 та TNF- $\alpha$  зареєстрована у пацієнтів із ГБП на тлі токсокарозу та аскаридозу. **Висновки.** У структурі ГБП у дітей переважали функціональні розлади біліарного тракту. У дітей із ГБП та супутніми паразитозами (особливо аскаридозом і токсокарозом) рівні IL-4 та TNF- $\alpha$  вірогідно вищі за показники у дітей без супутнього паразитозу.

**Ключові слова:** діти; гепатобіліарна патологія; IL-4; TNF- $\alpha$ ; паразитози

### Вступ

Захворюваність органів травлення у дітей посідає одне з провідних місць у структурі соматичної патології дитячого віку [1]. Функціональні розлади біліарного тракту являють собою комплекс клінічних симптомів, що розвинулись у результаті моторно-тонічних дисфункцій жовчного міхура, жовчних проток і сфінктерного апарату жовчних шляхів [2, 3]. Вони виникають первинно внаслідок порушення нейрогуморальної регуляції жовчовивідних шляхів та вторинно — при захворюваннях гастроуденальної ділянки, глистяних інвазіях тощо [4, 5]. Цілком імовірно, що недостатня ефективність терапії гепатобіліарної патології зумовлена саме недіагностованими паразитарними хворобами. При кишкових гельмінтозах і лямбліозі розвивається патологічний процес у місцях їх локалізації, а також у органах і системах, що зв'язані між собою функціонально, насамперед у гепатобіліарній зоні, підшлун-

ковій залозі, шлунково-кишковому тракту. Спочатку виникають функціональні розлади, які з часом прогресують аж до тяжких структурних порушень. Особливий інтерес являють собою медіатори вродженого і адаптивного імунітету — цитокіни, однак необхідно враховувати, що їх секреція різниться в різні вікові періоди [6]. Інтерлейкін-4 (IL-4) є ключовим медіатором Th2-типу імунної відповіді, має протизапальні властивості, відіграє роль у протигельмінтному захисті, фактор некрозу пухлини альфа (TNF- $\alpha$ ) має прозапальні властивості [7–9]. Вираженість і характер проявів при патології травної системи внаслідок ураження паразитами залежать від їх етіології, тривалості та ступеня інфікування [10]. Важливим залишається подальше вивчення клінічного перебігу хронічних захворювань гепатобіліарної ділянки на тлі паразитозів із метою покращення діагностики шляхом дослідження клініко-параклінічних та імунологічних особливостей їх перебігу.

© «Гастроентерологія» / «Гастроэнтерология» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2018  
© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2018

Для кореспонденції: Сорокман Таміла Василівна, доктор медичних наук, професор, кафедра педіатрії та медичної генетики, Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: t.sorokman@gmail.com

For correspondence: Tamila V. Sorokman, MD, PhD, Professor, Department of pediatrics and medical genetics, State Higher Education Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: t.sorokman@gmail.com

**Мета дослідження:** дослідити особливості цитокінового профілю у дітей із гепатобілярною патологією на тлі паразитозів.

**Завдання дослідження:**

1. Дослідити вміст IL-4 та TNF- $\alpha$  у сироватці крові дітей із гепатобілярною патологією.
2. Дослідити вміст IL-4 та TNF- $\alpha$  у сироватці крові дітей із гепатобілярною патологією, поєднаною з паразитозами.

## Матеріали та методи

Дослідження проведено на базі гастроентерологічного відділення Чернівецької обласної клінічної дитячої лікарні впродовж 2014–2017 рр. Основну клінічну групу становили 54 дитини віком від 8 до 18 років із гепатобілярною патологією (ГБП): 35 осіб — на тлі різних паразитозів та 19 дітей — із ГБП без паразитозів. Діагноз встановлювався згідно з клінічною класифікацією захворювань органів травлення відповідно до Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду, клас «Хвороби органів травлення», та наказу МОЗ України № 59 від 29.01.13 р. «Про затвердження уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення». Групу порівняння становили 25 практично здорових дітей, порівнянних за віком та статтю з основною клінічною групою, без хронічних захворювань травної системи, atopії, інфекційних захворювань за останні 6 місяців та еозинofilії. Усім дітям проведено загальноклінічні дослідження, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини на апараті «Система ультразвукової діагностики SSA-550A» фірми Toshiba (оцінювались розміри, стан паренхіми, ехогенність, наявність гранульом, кальцинатів, кіст), з метою оцінки моторної функції жовчного міхура та тону сфінктерів біліарного тракту проводилася динамічна ультразвукова холецистографія з використанням холекінетичного сніданку, дослідження вмісту IL-4 та TNF- $\alpha$  у сироватці крові методом імуноферментного аналізу за допомогою тест-систем «Вектор-Бест» (Росія) та DRG (Immunotech, Франція). Проводили соціометричне обстеження для оцінки і виявлення факторів ризику інфікування різними гельмінтами, паразитологічне обстеження калу, зскрібок на ентеробіоз за загальноприйнятими методиками. Визначення вмісту антитіл IgG у сироватці крові до токсокар (*Toxocara canis*), аскарид (*Ascaris lumbricoides*), котячого сисуна (*Opisthorchis felineus*), кишкової вугриці (*Stron-*

*gyloides stercoralis*) проводили методом твердофазного імуоферментного аналізу для виявлення серопозитивності. Результат аналізу вважався позитивним при розрахованій діагностичній густині для аскаридозу — 0,350 од.опт.щільн., опісторхозу — 0,210 од.опт.щільн., стронгілоїдозу — 0,200 од.опт.щільн., токсокарозу — 0,261 од.опт.щільн.

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

Отримані дані оброблялися методом варіаційної статистики. Для визначення нормальності розподілу даних використовувався W-критерій Шапіро — Уїлка. Вираховували середню арифметичну величину (M) та похибку середньої арифметичної (m) ( $M \pm m$ ). Оцінка вірогідності здійснювалася за допомогою критерію Стьюдента (t) при правильному розподілі показників або U-критерію за допомогою непараметричного методу Манна — Уїтні при неправильному розподілі показників, рівня значущості p. Різниця вважалася вірогідною при  $p < 0,05$ . Якісні показники подавали у вигляді абсолютних значень та частки (у відсотках) від загальної кількості. Кореляційний зв'язок вимірювався за допомогою методу Спірмена для непараметричних показників та Пірсона — для параметричних.

## Результати та обговорення

Серед обстежених основної групи було 28 (51,9 %) хлопчиків і 26 (48,1 %) дівчаток ( $p > 0,05$ ). Середній вік становив ( $12,1 \pm 0,4$ ) року. Відмічено, що ураження гепатобілярної ділянки переважало у дітей молодшого шкільного віку ( $9,7 \pm 0,4$ ) року). Серед патологій гепатобілярної ділянки у дітей переважали функціональні розлади біліарного тракту. У більшості пацієнтів діагностувалася дисфункція сфінктера Одді — 38 осіб (70,3 %), рідше траплялася дисфункція жовчного міхура — 12 осіб (22,2 %) та хронічний холецистит — 4 особи (7,4 %) (табл. 1).

У більшості пацієнтів із ГБП були діагностовані гельмінтози чи лямбліоз (35 осіб, 64,8 %). Середній вік дітей із паразитозами вірогідно менший ( $10,7 \pm 0,6$ ) року) порівняно із пацієнтами без них ( $13,1 \pm 0,5$ ) року;  $p < 0,05$ ) (табл. 2).

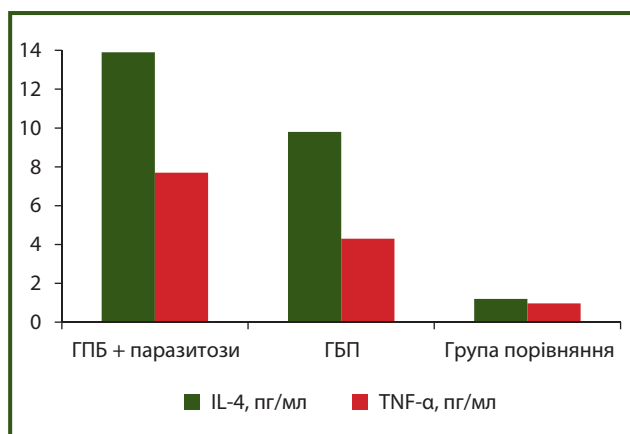
У дітей із захворюваннями гепатобілярної ділянки виявлено вірогідно вищі показники цитокінів щодо

**Таблиця 1 — Частота типів функціональних розладів біліарного тракту у дітей**

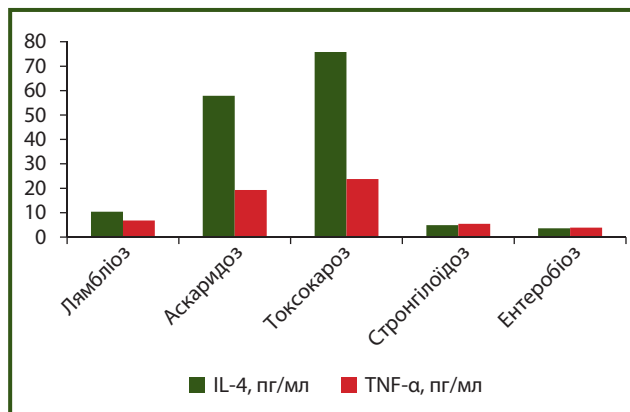
Тип ураження	Кількість випадків (n = 50)	
	абс.	%
Дисфункція жовчного міхура за гіперкінетичним типом	4	7,4
Дисфункція жовчного міхура за гіпокінетичним типом	8	14,8
Дисфункція сфінктера Одді за біліарним типом	35	64,8
Дисфункція сфінктера Одді за панкреатичним типом	3	5,5

**Таблиця 2 — Віковий розподіл дітей залежно від інфікування паразитами (M ± m)**

Тип паразитозу	Середній вік, роки
Лямбліоз	10,6 ± 0,6
Аскаридоз	7,9 ± 1,2
Токсокароз	11,6 ± 1,1
Стронгілоїдоз	11,0 ± 1,0
Ентеробіоз	10,1 ± 1,8
Без паразитозів	13,1 ± 0,5



**Рисунок 1 — Вміст цитокінів у сироватці крові дітей із гепатобіліарною патологією, поєднаною з паразитозами, без паразитозів та групи порівняння**



**Рисунок 2 — Вміст цитокінів у сироватці крові дітей із гепатобіліарною патологією залежно від виду паразитозу**

**Таблиця 3 — Вміст цитокінів у дітей із патологією гепатобіліарної ділянки (на тлі паразитозів та без паразитозів), M ± m**

Показник	Основна група (n = 54)	Група порівняння (n = 25)
IL-4, пг/мл	12,7 ± 2,4*	1,2 ± 0,1
TNF-α, пг/мл	5,7 ± 1,2*	0,97 ± 0,10

**Примітка.** \* — вірогідність різниці між показниками основної групи та групи порівняння (p < 0,05).

таких у дітей групи порівняння, при цьому рівень IL-4 у дітей основної групи перевищував рівень у дітей групи порівняння майже у 11 разів, тоді як рівень TNF-α меншою мірою відрізнявся і перевищував рівень у дітей групи порівняння у 6 разів (табл. 3). Між вмістом TNF-α та IL-4 виявлено помірний прямий зв'язок (r = +0,39; p < 0,01).

Ступінь підвищення цитокінів у дітей із ГБП відрізнявся залежно від інфікування паразитами. Так, у дітей із супутніми паразитозами рівні IL-4 та TNF-α були вірогідно вищі порівняно з показниками як у дітей із ГБП без супутнього паразитозу, так і у дітей групи порівняння (p < 0,05; рис. 1).

При паразитозах відбувається підвищення вмісту цитокінів, зокрема IL-4, які регулюють (прямо і опосередковано) реакції, що вважаються спрямованими проти гельмінтів, — синтез IgE, еозінофілію, а також зміни у фізіології цільових органів. Вважається, що 2 тип імунної відповіді запобігає життєздатності паразитів, забезпечує виживання хазяїна за неможливості елімінації інфекційного агента і/або регулює патологічну фіброзну відповідь. Вираженість цих процесів залежить від виду паразитарної інфекції. Окрім того, Th2-цитокіни справляють пригнічуючий вплив на цитокіни Th1, у зв'язку з чим особи, інвазовані гельмінтами, більше схильні до інфікування іншими збудниками.

У наших дослідженнях найвищий вміст IL-4 спостерігався при аскаридозі і токсокарози (рис. 2).

Зокрема, у дітей із ГБП на тлі аскаридозу рівень IL-4 становив (57,9 ± 8,7) пг/мл, на тлі токсокарозу — (75,8 ± 11,1) пг/мл. Високі концентрації цитокінів при токсокарози та аскаридозі пов'язані, мабуть, із синдромом мігруючої личинки. Личинки паразитів мігрують у тканини організму, а отже, і відповідь імунної системи є вищою.

Також простежується вірогідно вища концентрація TNF-α у пацієнтів із ГБП на тлі токсокарозу ((23,8 ± 6,2) пг/л) та аскаридозу ((19,4 ± 4,2) пг/л). Оскільки відомо, що TNF-α має прозапальні властивості, є важливим ендогенним пірогенним фактором, сприяє проліферації лімфоцитів, активує макрофаги і натуральні кіллери, сприяє синтезу прозапальних цитокінів, висока концентрація TNF-α у пацієнтів із аскаридозом та токсокарозом свідчить про можливу активацію Th1-клітин і появу прозапальної активності.

## Висновки

У дітей із гепатобіліарною патологією та супутніми паразитозами рівні IL-4 та TNF-α вірогідно вищі за показники у дітей без супутнього паразитозу та у дітей

групи порівняння. Найвищі показники ІЛ-4 та TNF- $\alpha$  зареєстровані при поєднанні гепатобіліарних розладів із аскаридозом та токсокарозом.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

## References

1. Lukianenko OYu, Panteleeva TI. Dysfunction of the biliary tract in children: traditional approaches and new postulates. *Gastroenterologia*. 2017;51(3):213–221. doi:10.22141/2308-2097.51.3.2017.112640. (in Ukrainian).
2. Kosynska SV. Biliary dysfunctions: modern concepts, diagnosis and treatment. *Gastroenterologia*. 2014;(51):78–83. doi:10.22141/2224-551.5.1.73.1.2016.78953. (in Ukrainian).
3. Haritonova LA, Zaprudnov AM. Diseases of the biliary tract in children – a modern approach to the problem. *Pediatrics*. 2016;95(6):130–139. (in Russian).
4. Yershova IB, Mochalova HO, Lokhmatova IA, Manashova MH, Petrenko OV. Non-specific manifestations of helminthiasis in children. *Zdorov'e rebenka*. 2015;(68):45–50. (in Russian).
5. Glushko KT. Some aspects of diseases of the digestive system

in children with concomitant stronyloidosis. *Pediatrics, akusherstvo ta ginekologija*. 2014;(2):25–26. (in Ukrainian).

6. Decker ML, Gotta V, Wellmann S, Ritz N. Cytokine profiling in healthy children shows association of age with cytokine concentrations. *Sci Rep*. 2017 Dec 19;7(1):17842. doi: 10.1038/s41598-017-17865-2.

7. Yang WC, Hwang YS, Chen YY, et al. Interleukin-4 Supports the Suppressive Immune Responses Elicited by Regulatory T Cells. *Front Immunol*. 2017 Nov 14;8:1508. doi: 10.3389/fimmu.2017.01508.

8. Araujo Z, Brandes S, Pinelli E, et al. Seropositivity for ascariasis and toxocarosis and cytokine expression among the indigenous people in the Venezuelan Delta region. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2015 Jan-Feb;57(1):47–55. doi: 10.1590/S0036-46652015000100007.

9. Else KJ, Finkelman FD, Maliszewski CR, Grecnis RK. Cytokine-mediated regulation of chronic intestinal helminth infection. *J Exp Med*. 1994 Jan 1;179(1):347–51. doi: 10.1084/jem.179.1.347.

10. Bol'bot IuK. Helminthiasis in children. *Zdorov'e rebenka*. 2011;(33):23–26. (in Russian).

Отримано 05.01.2018 ■

Сорокман Т.В.<sup>1</sup>, Попелюк Н.А.<sup>1</sup>, Швыгар Л.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ВГУЗУ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина

<sup>2</sup>Коммунальное медицинское учреждение «Городская детская поликлиника», г. Черновцы, Украина

## Показатели цитокинов у детей с гепатобилиарной патологией в сочетании с паразитозами

**Резюме. Актуальность.** Гепатобилиарная патология (ГБП) у детей имеет тенденцию к неуклонному росту, а сама патология характеризуется рядом особенностей, отсутствующих у взрослых. **Цель:** исследовать особенности цитокинового профиля у детей с гепатобилиарной патологией на фоне паразитозов. **Материалы и методы.** Основную клиническую группу составили 54 ребенка в возрасте от 8 до 18 лет с ГБП. Группу сравнения составили 25 практически здоровых детей, сопоставимых по возрасту и полу с основной клинической группой. **Результаты.** Поражение гепатобилиарного участка преобладало у детей младшего школьного возраста. У 64,8 % пациентов с ГБП были диагностированы гельминтозы или

лямблиоз. Уровень интерлейкина-4 (ІЛ-4) у детей с ГБП превышал уровень у детей группы сравнения почти в 11 раз, фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) — в 6 раз. Самая высокая концентрация ІЛ-4 и TNF- $\alpha$  зарегистрирована у пациентов с ГБП на фоне токсокароза и аскаридоза. **Выводы.** В структуре ГБП у детей преобладали функциональные расстройства билиарного тракта. У детей с ГБП и сопутствующими паразитозами (особенно аскаридозом и токсокарозом) уровни ІЛ-4 и TNF- $\alpha$  достоверно выше показателей у детей без сопутствующего паразитоза.

**Ключевые слова:** дети; гепатобилиарная патология; ІЛ-4; TNF- $\alpha$ ; паразитозы

T.V. Sorokman<sup>1</sup>, N.A. Popelyuk<sup>1</sup>, L.V. Shvygar<sup>2</sup>

<sup>1</sup>State Higher Education Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine

<sup>2</sup>Municipal Medical Institution "City Children's Polyclinic", Chernivtsi, Ukraine

## Indicators of cytokines in children with hepatobiliary pathology combined with parasitosis

**Abstract. Background.** Hepatobiliary pathology (HBP) in children tend to continual growth, and the pathology itself is characterized by a group of features that are absent in adults. The purpose was to identify the features of the blood serum cytokines in children with HBP and parasitosis. **Materials and methods.** The main clinical group consisted of 64 children aged 8–18 years with HBP. Comparison group included 25 healthy children matched by age and gender with the main clinical group. **Results.** Hepatobiliary disorders were prevalent among primary school-aged children. 64.8 % of patients with HBP were diagnosed with helminthiasis or giardiasis. The level

of interleukin 4 (IL-4) in children with HBP was almost 11 times higher than that of in the comparison group, tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) — 6 times. The highest concentration of IL-4 and TNF- $\alpha$  has been reported in patients with toxocarosis and ascariasis. **Conclusions.** In the structure of HBP in children, functional disorders of the biliary tract were prevalent. In HBP and concomitant parasitosis (especially ascariasis and toxocarosis), IL-4 and TNF- $\alpha$  levels are significantly higher in patients without concomitant parasitosis.

**Keywords:** children; hepatobiliary pathology; interleukin 4; tumor necrosis factor  $\alpha$ ; parasitosis