УДК 616.33-022:578.822-053.5

УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРОДУОДЕНИТОМ

Щербак В.А.

Читинская государственная медицинская академия Минздрава России,
Чита, e-mail: shcherbak2001@mail.ru

Целью работы явилось изучение содержания цитокинов у детей с хроническим гастродуоденитом (ХГ). Обследованы 54 больных ХГ в возрасте 9–15 лет в периоде обострения и 16 здоровых в качестве контрольной группы. Цитокины сыворотки определяли методом ИФА. Всем детям для подтверждения диагноза проведена фиброгастродуоденоскопия с биопсией. Уровень всех изучаемых провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-2, TNF- α , IF- α) в период обострения был повышен в 4,5–6,1 раза. Содержание IL-4 было в пределах нормы, что приводило к резкому росту соотношения между про- и противовоспалительными цитокинами, особенно IL-2 к IL-4. У больных с хеликобактер-ассоциированными ХГ зарегистрировано более высокое содержание IF- α (147,83 [123,12; 169,45] против 80,81 [63,14; 95,37] у неинфицированных пациентов). Установлена прямая корреляционная связь между уровнем антител к *H. pylori* и концентрацией TNF- α ($r = +0,41$; $p < 0,05$). Следовательно, *H. pylori* стимулирует синтез провоспалительных цитокинов. Таким образом, уровень цитокинов может служить достаточно информативным диагностическим критерием активности патологического процесса при хроническом гастродуодените у детей.

Ключевые слова: хронический гастродуоденит, дети, цитокины, *Helicobacter pylori*

SUMMARY CYTOKINE LEVELS IN CHILDREN WITH CHRONIC GASTRODUODENITIS

Scherbak V.A.

Chita state medical academy, Chita, e-mail: shcherbak2001@mail.ru

Aim of this work was to study the content of cytokines in children with chronic gastroduodenitis (CG). The study included 54 patients with CG aged 9–15 years in the period of exacerbation and 16 healthy as the control group. Serum cytokines were measured by ELISA. All children were confirmed the diagnosis with a biopsy performed fibrogastroduodenoscopy. The level of all the studied proinflammatory cytokines (IL-1 β , IL-2, TNF- α , IF- α) in the period of exacerbation was raised in 4,5–6,1 times. IL-4 levels were within the normal range, which resulted in a sharp increase in the ratio between pro-and anti-inflammatory cytokines, especially IL-2 to IL-4. In patients with *Helicobacter pylori*-associated chronic gastroduodenitis reported higher levels of IF- α (147,83 [123,12; 169,45] versus 80,81 [63,14; 95,37] in uninfected patients). There was a direct correlation between the level of antibodies to *H. pylori* and the concentration of TNF- α ($r = +0,41$; $p < 0,05$). Thus, *H. pylori* stimulates the synthesis of pro-inflammatory cytokines. Cytokine levels may serve as an informative diagnostic criterion of activity of the pathological process in chronic gastroduodenitis of children.

Keywords: chronic gastroduodenitis, children, cytokines, *Helicobacter pylori*

Хронические гастродуодениты (ХГ) широко распространены среди детей и подростков [7]. В то же время результаты лечения данной группы больных не всегда являются удовлетворительными [11, 13], поэтому необходим поиск новых механизмов развития заболевания. При ХГ возникает воспалительная реакция в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки. Однако некоторые механизмы её развития не вполне понятны. Так, не исследована роль цитокинов в патогенезе ХГ у детей. Цитокины – информационные молекулы, продуцируемые различными клонными макрофагов, моноцитов и лимфоцитов и обеспечивающие кооперацию и ответ клеток в процессе реализации их функций. Клетки, принимающие участие в иммунном ответе, делятся на две группы цитокинов – монокины и лимфокины. К монокинам относятся интерлейкины 1, 3, 6, 8, 10, 12, 15, TNF. К лимфокинам – интерлейкины 2, 4, 5, 7, 9, 14 и интерфероны.

Целью работы стало изучение содержания цитокинов у детей с ХГ.

Материалы и методы исследования

Обследованы 54 больных ХГ в возрасте 9–15 лет в периоде обострения и 16 здоровых в качестве контрольной группы. Больные ХГ по эндоскопической картине разделены на 2 группы (первая – с эрозивным гастродуоденитом – 26 пациентов и вторая – с поверхностным – 28 детей).

Цитокины сыворотки определяли методом ИФА. Всем детям для подтверждения диагноза проведена фиброгастродуоденоскопия с биопсией и определены антитела IgG к *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) наборами фирмы Diagnostic System Laboratories (США). Выбор класса антител связан с тем, что согласно консенсусу Маастрихт-IV, «учитывая хронический характер инфекции, следует определять только IgG» [15]. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 8,0 (StatSoft). Перед проведением расчетов все вариационные ряды тестировались на нормальность при помощи расчета статистики Колмогорова – Смирнова, а также методом оценки коэффициентов асимметрии и эксцесса. Распределение практически всех вари-

ционных рядов не подчинялось критериям нормальности, поэтому в дальнейшем в анализе применялись методы непараметрической статистики. Определялись медиана (Me) и межквартильный интервал (от 25 до 75 процентиля). Группы попарно сравнивались при помощи критерия Манна – Уитни. Корреляционный анализ выполнен с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при значениях $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Ведущей жалобой при поступлении в стационар были боли в животе, на них указывали 92,6% пациентов. Боли в основном локализовались в эпигастрии (77,8%), хотя нередко распространялись на левое и правое подреберье, околопупковую зону и подвздошную область (21,3%). Среди жалоб желудочно-кишечной диспепсии доминировали тошнота (38,12%), изжога (25,2%) и отрыжка (19,6%). Некоторые дети отмечали неустойчивость стула, при этом склонность к запорам была у 18,2%, а на разжижение стула указывали 21,4% пациентов.

Невротические расстройства отмечали 43,5% больных, это были симптомы вегетососудистой дистонии: плаксивость, неустойчивость эмоционального статуса, раздражительность, головные боли, повышенная потливость или, наоборот, сухость кожи.

У всех больных был значительно отягощен преморбидный фон. Генетическую предрасположенность по гастродуоденальной патологии имели 40,3% детей, причем по линии матери (мать и бабушка по материнской линии) она прослеживалась у 71,2% случаев. Раннее искусственное вскармливание, как один из факторов, провоцирующих ХГ, отмечали 37,7% человек.

Аллергологический анамнез (пищевая или лекарственная аллергия) был отягощен у 30,5% детей, также каждый третий ребенок перенес кишечную инфекцию (дизентерия), гепатит А и паразитарную инвазию. Детскими инфекциями болели 100% пациентов, у каждого шестого ребенка в анамнезе отмечали перенесенное оперативное вмешательство.

Биопсия выполнена у 39 детей. *H. pylori* в биоптатах слизистой оболочки желудка выявлен у 28 пациентов (71,8%).

Одним из показателей гомеостаза является содержание различных видов цитокинов. Мы обнаружили, что у больных эрозивным гастродуоденитом уровень ИЛ-1 β повышен в 7,1 раза, ИЛ-2 – в 4,0 раза, TNF- α – в 5,9 раза, IF- α – в 5,2 раза по сравнению с контролем (таблица). При поверхностном ХГ эти показатели были больше, чем у здоровых детей, также в несколько раз. Содержание противовоспалительного

ИЛ-4 при обеих формах патологии не отличалось от нормы. Таким образом, развитие воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки сопровождается значительной продукцией цитокинов, что свидетельствует о высокой антигенной стимуляции клеток продуцентов. Эти факты позволяют заключить, что «цитокиновая атака» при ХГ мобилизует не только иммунную систему для борьбы с инфекционным процессом, но и сопряженные защитные механизмы.

С целью более объективной оценки состояния иммунитета нами использованы коэффициенты отношения провоспалительных цитокинов к противовоспалительному ИЛ-4. Коэффициенты свидетельствуют о значительном преобладании провоспалительных цитокинов над ИЛ-4.

Затем мы проанализировали уровень цитокинов в зависимости от наличия или отсутствия инфекции *H. pylori*. У больных с хеликобактер-ассоциированными ХГ зарегистрировано более высокое содержание IF- α (147,83 [123,12; 169,45] против 80,81 [63,14; 95,37] у неинфицированных пациентов). Установлена прямая корреляционная связь между уровнем антител к *H. pylori* и концентрацией TNF- α ($r = +0,41$; $p < 0,05$). Следовательно, *H. pylori* стимулирует синтез провоспалительных цитокинов.

Еще более показательные результаты зарегистрированы при анализе отношения цитокинов к ИЛ-4. Коэффициенты были выше при хеликобактер-ассоциированных гастритах. Так, отношение ИЛ-2/ИЛ-4 у инфицированных больных было 10,53 [9,23; 11,45], а при хеликобактер-негативных формах 5,40 [4,91; 6,02]. Соответствующие коэффициенты для IF- α /ИЛ-4 были 5,22 [4,89; 6,02] и 2,52 [2,27; 2,89]. Следовательно, *H. pylori* инициирует местную воспалительную реакцию. Первым звеном активации иммунного ответа при ХГ является усиленная продукция цитокинов, преимущественно провоспалительных, поэтому определение их уровня может служить критерием для диагностики патологического процесса у детей с хроническим гастродуоденитом.

Комплексное исследование системы иммунитета, проведенное ранее нами у детей с ХГ, свидетельствовало о наличии дисбаланса клеточного и гуморального звеньев [9, 12]. Основным этиологическим фактором развития гастродуоденита у детей является *H. pylori* [14], хотя некоторые исследователи указывают на роль вирусов Эпштейна – Барр в развитии данной патологии [1, 4]. Анализ гуморального ответа на *H. pylori* выявил снижение CD22+, повышение концентрации IgM и IgG при

сохранном уровне IgA. Для ХГ характерны относительный лимфоцитоз, снижение процентного содержания CD3+ и CD4+, повышение абсолютного числа натуральных

киллеров и цитотоксических лимфоцитов. Уменьшение CD4+ при одновременном росте CD8+ приводило к значительному снижению соотношения CD4+/CD8+ [12].

Содержание цитокинов (пкг/мл) в сыворотке у детей с хроническим гастродуоденитом (медиана [25; 75 перцентили])

Показатель	Здоровые (n = 16)	Эрозивный ХГ (n = 26)	Поверхностный ХГ (n = 28)
IL-1β	20,25 [19,23; 21,63]	142,07* [130,52; 159,23]	130,97* [118,32; 145,06]
IL-2	32,08 [31,00; 33,12]	127,20* [104,12; 151,56]	200,73*# [180,59; 221,43]
TNF-α	20,04 [18,93; 21,27]	118,67* [102,45; 132,96]	142,16* [130,15; 162,54]
If-α	25,37 [21,42; 28,51]	132,80* [108,23; 154,86]	104,01*# [88,26; 110,22]
IL-4	24,14 [22,42; 27,02]	28,07 [23,52; 30,12]	19,96 [16,52; 22,09]
IL-1β/IL-4	0,87 [0,65; 1,01]	5,60* [4,96; 6,01]	7,24* [6,23; 8,01]
IL-2/IL-4	1,38 [1,02; 1,60]	5,38* [5,02; 6,13]	10,22*# [9,02; 11,63]
TNFα/IL-4	0,87 [0,73; 1,03]	5,45* [4,63; 6,92]	7,10* [6,42; 7,56]
If-α/IL-4	1,13 [1,03; 1,45]	5,64* [4,96; 6,63]	4,85* [4,02; 5,72]

Примечания: * – статистически значимые различия по сравнению с контролем; # – статистически значимые различия по сравнению с эрозивным гастродуоденитом.

Значительный интерес исследователей вызывает проблема межклеточного взаимодействия, осуществляемая цитокинами. Показано, что CD4+ лимфоциты и макрофаги, инфильтрирующие слизистую оболочку желудка, а также клетки эпителия вырабатывают интерлейкины 1 и 2, интерферон-γ и др. [10]. Так формируется пул провоспалительных цитокинов, который поддерживает воспалительную реакцию в инфицированной *H. pylori* слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки. Развивающийся при этом иммунный ответ с участием, в первую очередь, CD3+ и цитотоксических лимфоцитов приводит к дальнейшей деструкции эпителия и собственной пластинки слизистой оболочки и не обеспечивает элиминацию *H. pylori*. Проблема усугубляется развивающимися метаболическими нарушениями [5, 6, 8].

В наших исследованиях уровень всех изучаемых провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-2, TNF-α, If-α) в период обострения был повышен в 4,5–6,1 раза. Содержание IL-4 было в пределах нормы, что приводило к резкому росту соотношения между про- и противовоспалительными цитоки-

нами, особенно IL-2 к IL-4. В.М. Дудник о соавт. [2] выявлено увеличение провоспалительного IL-8 на 55% у детей, инфицированных CagA(+) штаммами *H. pylori*, по сравнению с CagA(-). А.В. Кононовым и соавт. установлена зависимость морфологических особенностей слизистой оболочки желудка от полиморфизма генов цитокинов [3]. Зарегистрирована ассоциация аллели Т локуса 511С гена IL-1β с более выраженным воспалением слизистой желудка. Генотипирование пациентов, по возможности, позволит формировать группы риска неблагоприятного течения с целью профилактики гастродуоденальной язвы и рака желудка.

Выводы

1. В период обострения хронического гастродуоденита выявлено увеличение концентрации провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-2, TNFα, If-α в 4,5–6,1 раза.

2. Содержание IL-4 было в пределах нормы, что приводило к резкому росту соотношения между про- и противовоспалительными цитокинами.

3. *H. pylori* стимулирует синтез провоспалительных цитокинов.

Список литературы

1. Вольнец Г.В. Этиологическая характеристика основных типов хронического гастрита у детей // Российский медицинский журнал. – 2005. – Т. 13, № 18. – С. 1208–1212.
2. Дудник В.М., Руденко Г.Н. Оценка содержания интерлейкина-8 в сыворотке крови детей с хронической гастродуоденальной патологией в зависимости от наличия цитотоксических штаммов *Helicobacter pylori* // Перинатология и педиатрия (Киев). – 2011. – Т. 47, № 3. – С. 98.
3. Кононов А.В., Поморгайло Е.Г., Потрохова Е.А., Филиппенко М.Л. Полиморфизм генов цитокинов в развитии *Helicobacter pylori* инфекции // Вестник РАМН. – 2010. – № 2. – С. 8–12.
4. Павленко О.А., Щербак В.А. Роль вируса Эпштейна-Барр в патологии верхних отделов пищеварительного тракта у детей // Дальневосточный медицинский журнал. – 2009. – № 3. – С. 53–55.
5. Щербак В.А. Значение селена в патогенезе и лечении детей с хроническим гастродуоденитом // Вопросы детской диетологии. – 2008. – Т.6, № 1. – С. 5–8.
6. Щербак В.А. Перекисное окисление липидов желудочного сока при хроническом гастродуодените у детей // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – № 4. – С. 14–17.
7. Щербак В.А. Современные проблемы детской гастроэнтерологии [Электронный ресурс] // Забайкальский медицинский вестник. – 2012. – № 2. – С. 128–137. – Режим доступа: <http://medacadem.chita.ru/zmv> (2 ноября 2012).
8. Щербак В.А. Содержание метаболитов оксида азота в крови и желудочном соке детей с хроническим гастродуоденитом // Вопросы современной педиатрии. – 2007. – № 6. – С. 54–57.
9. Щербак В.А. Терапия *Helicobacter pylori*-ассоциированного эрозивного гастродуоденита у детей с использованием цитаминнов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2004. – № 1. – С. 180–187.
10. Щербак В.А., Витковский Ю.А. Значение цитокинов в патогенезе хронического гастродуоденита, ассоциированного с *H. Pylori*, у детей // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. – 2005. – № 5. – С. 11–13.
11. Щербак В.А., Витковский Ю.А., Кузник Б.И. Цитокины при иммуномодулирующей терапии детей с хроническим гастродуоденитом // Иммунология. – 2005. – Т. 26, № 6. – С. 342–344.
12. Щербак В.А., Витковский Ю.А., Кузник Б.И. Иммуные нарушения и обоснование их коррекции при хроническом гастродуодените у детей // Медицинская иммунология. – 2008. – Т. 10, № 1. – С. 59–66.
13. Щербак В.А., Хышиктыев Б.С., Аксенова Т.А., Малезик Л.П. Влияние вентрамина на перекисное окисление липидов у детей, больных эрозивным гастродуоденитом // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – № 1. – С. 12–14.
14. Iwańczak F., Iwańczak B. *H. pylori* infections in children: clinical, diagnostic and treatment implications // Pol. Merkur. Lekarski. – 2013. – Vol. 35, № 2. – P. 187–190.
15. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht IV /

Florence Consensus Report // Gut. – 2012. – Vol. 61, № 5. – P. 646–664.

References

1. Volynets G.V. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal* (Russian Medical Journal). 2005; 13(18): 1208–12.
2. Dudnik V.M., Rudenko G.N. *Perinatology and pediatrics* (Kiev). 2011; 47 (3): 98.
3. Kononov A.V., Pomorgaylo E.G., Potrokhova E.A., Filippenko M.L. *Vestnik Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk* (Bulletin of Russian Medical Sciences Academy). 2010; 2: 8–12.
4. Pavlenko O.A., Shcherbak V.A. *Dalnevostochnyi Meditsinskiy Zhurnal* (Far-eastern medical journal). 2009; (3): 53–5.
5. Shcherbak V.A. *Voprosy detskoi dietologii* (Issues of child dietology). 2008; 6 (1): 5–8.
6. Shcherbak V.A. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika* (Clinical Laboratory Diagnostics). 2006; (4): 14–7.
7. Shcherbak V.A. *Zabaikalskiy Medical Vestnik*. 2012; (2): 128–37. [electronic resource] <http://medacadem.chita.ru/zmv> (accessed 2 November 2012).
8. Shcherbak V.A. *Voprosy sovremennoi pediatrii* (Current Pediatrics). 2007; (6): 54–7.
9. Shcherbak V.A. *Ekspperimentalnaya i Klinicheskaya Gastroenterologiya* (Experimental and Clinical Gastroenterology); 2004 (1): 180–7.
10. Shcherbak V.A., Vitkovski Ju.A. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N.Speranskogo* (Pediatrics. Journal named after G.N. Speranskiy). 2005; (5): 11–3.
11. Shcherbak V.A., Vitkovski Ju.A., Kuznik B.I. *Immunologiya* (Immunology). 2005; 26(6): 342–4.
12. Shcherbak V.A., Vitkovski Ju.A., Kuznik B.I. *Meditsinskaya immunologiya* (Medical immunology). 2008; 10(1): 59–66.
13. Shcherbak V.A., Khyshiktuyev B.S., Aksenova T.A., Malezhik L.P. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika* (Clinical Laboratory Diagnostics). 2005; (1): 12–4.
14. Iwańczak F., Iwańczak B. *H. pylori* infections in children: clinical, diagnostic and treatment implications. *Pol. Merkur. Lekarski*. 2013; 35(2): 187–90.
15. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut*. 2012; 61(5): 646–64.

Рецензенты:

Богомолова И.К., д.м.н., зав. кафедрой педиатрии лечебного и стоматологического факультетов, ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия», г. Чита;

Гаймоленко И.Н., д.м.н., профессор, зав. кафедрой педиатрии, ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия», г. Чита.

Работа поступила в редакцию 09.09.2014.