

УДК 616.342-002-036-053.2:612.017.1

СИСТЕМА ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ГАСТРОДУОДЕНИТАХ У ДЕТЕЙ

Дудникова Э.В., Шестопалова М.А., Трофименко О.В., Шестопалов А.В., Сависько А.А.

¹ГБОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения и социального развития России,

(344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский 29)

okt@rostgmu.ru

В настоящей работе представлены результаты обследования 64 детей в возрасте 8–14 лет с кислотозависимыми заболеваниями (хронический поверхностный гастродуоденит (ПГД) в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) – 35 детей, эрозивный гастродуоденит (ЭГД) в сочетании с ГЭРБ – 29 детей). Группу сравнения составили 25 клинически здоровых ребенка, сопоставимые по возрасту и полу. Исследован уровень содержания интерлейкина – 4 (ИЛ–4), интерлейкина – 6 (ИЛ–6), интерлейкина – 8 (ИЛ–8), интерлейкина – 10 (ИЛ–10) и трансформирующего фактора роста – β 1 (ТФР– β 1) в сыворотке крови, интерлейкина – 1 β (ИЛ–1 β), ИЛ–4, ИЛ–6, ИЛ–8, ИЛ–10, в слюне методом иммуноферментного анализа у детей с воспалительными заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта. Выявлен дисбаланс про– и противовоспалительных цитокинов, более выраженный при эрозивных гастродуоденитах. Показана диагностическая значимость определения интерлейкинов в слюне.

Ключевые слова: гастро-эзофагеальнорефлюксная болезнь (ГЭРБ), гастродуодениты, интерлейкины, цитокины, дети.

THE SYSTEM OF PRO- AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN CHILDREN WITH CHRONIC GASTRODUODENITIS

Dudnikova E., Shestopalova M., Trofimenko O., Shestopalov A., Savisko A.

The Rostov Medical University, Rostov-on-Don (344022, Nakhichevansky Street, 29)

okt@rostgmu.ru

The results of examination of 64 children aged 8–14 years with acidodependent diseases (chronic surface gastroduodenitis (SGD) in conjunction with a reflux disease (GERD) – 35 children, erosive gastroduodenitis (EHD) in combination with GERD – 29 children) were presented in our work. The comparison group consisted of 25 clinically healthy children comparable in age and sex. The level of interleukin – 4 (IL–4), interleukin – 6 (IL–6), interleukin – 8 (IL–8), interleukin – 10 (IL–10), and transforming growth factor – β 1 (TGF– β 1) in the serum of blood, interleukin – 1 β (IL–1 β), IL–4, IL–6, IL–8, IL–10 in saliva by enzyme immunoassay in children with inflammatory diseases of the upper part of digestive tract. An imbalance of pro– and anti–inflammatory cytokines, a more expressed at children with erosive gastroduodenitis was revealed. The diagnostic significance of interleukins determination in the saliva was shown.

Key words: Gastro-esophageal reflux disease (GERD), gastroduodenitis, interleukins, cytokines, children.

Болезни органов пищеварения у детей достигают своего пика распространенности в подростковом возрасте. При этом ведущее место среди них занимают хронические

воспалительные заболевания верхних отделов пищеварительного тракта [1].

До настоящего времени нет единой точки зрения о единстве патогенеза поверхностных и эрозивных поражений слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта. Ряд авторов придерживается мнения, что поверхностные и эрозивные процессы не всегда являются последовательными стадиями поражения слизистой, а в ряде случаев это патогенетически и, вероятно, этиологически различные заболевания [2; 3]. Ранее были показаны различия в микробном пейзаже толстой кишки при поверхностных и эрозивных гастродуоденитах, при этом отмечены более выраженными дисбиотические изменения у детей с поверхностными процессами [4]. Очевидно, что изменения микробного компонента биоплёнки ЖКТ сопровождаются нарушениями в иммунных механизмах оральной толерантности и провоспалительной настроенности в слизистой оболочке ЖКТ.

В связи с этим особый интерес представляют медиаторы врождённого и адаптивного иммунитета – интерлейкины, которые играют центральную роль в регуляции иммунной системы слизистой оболочки [5]. Однако их физиологическая роль в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта полностью ещё не определена. Различные цитокины, влияя на процессы дифференцировки и апоптоза эпителия, регулируя процессы секреции и моторики ЖКТ, принимают участие в развитии гастродуоденальной патологии и в качестве повреждающих, и в качестве защитных факторов.

Вероятно, развитие и исход воспаления в слизистой желудка тесно связаны с балансом про- и противовоспалительных цитокинов [6].

Цель исследования. Выявить особенности и диагностическую значимость цитокинового профиля сыворотки крови и слюны у детей с хроническими гастродуоденитами.

Методы исследования. Основную клиническую группу (ОКГ) составили 64 ребёнка в возрасте 8–14 лет с кислотозависимыми заболеваниями (хронический поверхностный гастродуоденит (ПГД) в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) – 35 детей, эрозивный гастродуоденит (ЭГД) в сочетании с ГЭРБ – 29 детей). Группу контроля составили 25 детей 1 и 2А групп диспансерного наблюдения, сопоставимых по возрасту основной клинической группе. Всем обследованным детям проведено исследование содержания интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8), интерлейкина-10 (ИЛ-10) и трансформирующего фактора роста- β_1 (ТФР- β_1) в сыворотке крови, интерлейкина-1- β (ИЛ-1 β), ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-

10 в слюне методом иммуноферментного анализа с помощью тест-систем «Вектор Бест» и «DRG». Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы «Statistica 6» методами параметрической и непараметрической статистики по критериям Манна – Уитни, Стьюдента, Пирсона. Результаты исследования представлены для выборок, подчиняющихся нормальному закону распределения, в виде средней, стандартной ошибки средней, для выборок, не подчиняющихся нормальному закону распределения, в виде средней, стандартной ошибки средней, медианы и 25 и 75 перцентиля.

Результаты и обсуждение. В группе детей с ПГД+ГЭРБ содержание ИЛ-1 β в слюне достоверно превышало его концентрации в группе контроля ($P < 0,001$). Достоверных различий в концентрациях ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 в слюне в группах детей с ПГД и контрольной группы не было (табл. 1, 2). Для этих групп характерным было наличие обратной корреляции между содержанием в слюне ИЛ-8 и ИЛ-10 ($r = -0,47$), а также ИЛ-4 и ИЛ-8 ($r = -0,51$) и прямой корреляции средней силы между уровнем ИЛ-4 и ИЛ-10 ($r = 0,64$), а также ИЛ-1 и ИЛ-8 ($r = 0,48$).

В группе детей с эрозивными гастродуоденитами выявлена лишь тенденция к повышению концентрации ИЛ-1 β и ИЛ-6 относительно группы контроля. Достоверной разницы концентраций ИЛ-4, ИЛ-8 и ИЛ-10 в слюне в группах детей с ЭГД и контрольной также не отмечено (табл.1, 2). Для группы ЭГД отмечено наличие прямой корреляции между ИЛ-4 и ИЛ-6 ($r = 0,42$). Вместе с тем, характерная для детей контрольной группы и ХПГД прямая корреляционная связь между ИЛ-1 и ИЛ-8, исчезала.

Таблица 1. Содержание провоспалительных цитокинов в слюне

Группы больных	Интерлейкин-1			Интерлейкин-6			Интерлейкин-8		
	M \pm m	Me	25-75 перцентили	M \pm m	Me	25-75 перцентили	M \pm m	Me	25-75 перцентили
ОКГ	135,21 \pm 11,52*	120,95	63,02-189,57	8,82 \pm 4,01	0	0-3,24	529,71 \pm 26,52	585	447-680
ПГД+ГЭРБ	141,07 \pm 14,38*	119,68	70,93-197,48	8,14 \pm 5,46	0	0-3,61	533,58 \pm 32,48	606	432-680
ЭГД+ГЭРБ	126,06 \pm 19,38	122,22	40,14-181,39	9,88 \pm 5,85	0	0-2,36	523,68 \pm 46,04	580	468-680
Контроль	70,95 \pm 14,54	41,00	30,66-72,35	0,81 \pm 0,45	0	0-0	493,13 \pm 43,21	550	384-594

Примечание: * – различия достоверны относительно контроля, $p < 0,05$.

Таблица 2. Содержание противовоспалительных цитокинов в слюне

Группы больных	Интерлейкин-4			Интерлейкин-10		
	M±m	Me	25-75 перцентили	M±m	Me	25-75 перцентили
ОКГ	2,91±0,36	1,74	0,36-5,15	26,87±9,39	4,05	0-13,64
ПГД+ГЭРБ	2,93±0,48	1,77	0,47-5,47	31,93±13,52	5,27	0-14,87
ЭГД+ГЭРБ	2,89±0,65	1,71	0-4,41	18,29±10,92	0,7	0-12,01
Контроль	2,53±0,55	1,33	0-4,26	22,65±10,11	0	0-17,9

Примечание: * – различия достоверны относительно контроля, $p < 0,05$.

В общей клинической группе выявлено достоверно более низкое содержание ТФР- β_1 в сыворотке крови относительно группы контроля ($P < 0,05$). Вместе с тем, при ПГД отмечена лишь тенденция к снижению данного цитокина ($0,1 < P < 0,05$) на фоне незначительного повышения содержания ИЛ-4 ($0,1 < P < 0,05$) (табл. 3). Также поверхностные поражения характеризовались сильной прямой корреляционной связью между концентрацией противовоспалительных ИЛ-4 и ИЛ-10 ($r = 0,82$), в то время как в группе контроля отмечалась прямая корреляция между содержанием ИЛ-4 и ИЛ-6 ($r = 0,69$).

При эрозивных поражениях снижение содержания ТФР- β_1 относительно контроля носило статистически значимый характер ($P < 0,05$), а также отмечались более высокие концентрации ИЛ-6 в сравнении с контролем ($P < 0,05$) (табл. 3, 4).

Существенной разницы в концентрациях ИЛ-8 и ИЛ-10 в крови при эрозивных и поверхностных гастродуоденитах выявлено не было (табл. 3, 4).

Таблица 3. Содержание противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови

Группы больных	Трансформирующий фактор роста- β_1	Интерлейкин-4			Интерлейкин-10		
		M±m	Me	25-75 перцентили	M±m	Me	25-75 перцентили
ОКГ	199,66±6,61*	0,21±0,06	0	0-0	3,17±1,65	0	0-0
ПГД+ГЭ	200,06±10,29	0,27±0,02	0	0-0,09	5,45±2,98	0	0-0

РБ							
ЭГД+ГЭ РБ	199,19±7,99*	0,14±0,07	0	0-0	0,42±0,31	0	0-0
Конт- роль	230,78±12,81	0,06±0,04	0	0-0	0,94±0,94	0	0-0

Примечание: * – различия достоверны относительно контроля, $p < 0,05$.

Таблица 4. Содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови

Группы боль- ных	Интерлейкин-6			Интерлейкин-8		
	M±m	Me	25-75 перцентили	M±m	Me	25-75 перцентили
ОКГ	0,48±0,13	0	0-0,36	2,21±0,97	0,28	0-1,18
ПГД+Г ЭРБ	0,29±0,12	0	0-0,18	2,82±1,61	0,42	0-1,53
ЭГД+Г ЭРБ	0,72±0,25*	0	0-0,71	1,47±0,90	0,14	0-0,83
Конт- роль	0,05±0,03	0	0-0	1,03±0,22	0,97	0-1,94

Примечание: * – различия достоверны относительно контроля, $p < 0,05$.

Таким образом, при ПГД наблюдается активация местных провоспалительных процессов в верхних отделах ЖКТ, что демонстрирует достоверно более высокий уровень ИЛ-1 в слюне при данной патологии. Однако высокое содержание ИЛ-1, обладающего ингибирующим действием на секрецию соляной кислоты в желудке, не приводит к развитию тяжёлых деструктивных поражений слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта. При этом в сыворотке крови в группе ПГД отмечается более высокий уровень противовоспалительного ИЛ-4 относительно контроля, концентрация которого имеет прямую сильную корреляционную связь с концентрацией противовоспалительного ИЛ-10, т.е. локальное возрастание концентраций агрессивных провоспалительных факторов при ПГД сопровождается системным увеличением содержания противовоспалительных агентов, что также, вероятно, ограничивает глубину поражения слизистой оболочки ЖКТ.

В группе ЭГД обнаружены достоверно более высокие значения ИЛ-6 и более низкие значения ТФР- β_1 , т.е. при возрастании провоспалительных факторов не только не

происходит компенсаторного увеличения факторов защиты, но наоборот наблюдается их снижение, что и приводит к более глубокому повреждению слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

Список литературы

1. *Запруднов А.М., Григорьев К.И.* Современные особенности подростковой гастроэнтерологии // Педиатрия. –2011. № 2. – С. 6-13.
2. *Маев И.В.* Эрозивный гастрит: отдельная нозологическая единица или универсальная реакция слизистой оболочки на повреждение? // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2005. № 6. – С. 53-60.
3. *Соловьева Г. А.* Эрозии желудка – отдельная нозологическая форма или универсальная реакция слизистой оболочки на повреждение? // Внутренняя медицина. – 2007. № 3. – С. 56-62.
4. *Дудникова Э.В., Шестопалова М.А.* Микрофлора толстого кишечника при хронических гастродуоденитах у детей // Врач-аспирант. – 2011. Т. 47, № 4, 2. – С. 386-391.
5. *Playford R.J., Ghosh S.* Cytokines and growth factor modulators in intestinal inflammation and repair // J Pathol. – 2005. Vol. 205. № 4. – P. 417-425.
6. *Kusters J.G., van Vliet A., Kuipers E.J.* Pathogenesis of Helicobacter pylori Infection // Clinical Microbiology Reviews. – 2006. Vol. 19. № 3. – P. 449-490.

Рецензенты:

Шкурат Т.П., д.б.н., профессор, директор НИИ биологии ЮФУ, ФГАОУ ВПО Южный федеральный университет, г. Ростов-на-Дону.

Афонин А.А., д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе, Ростовский НИИ акушерства и педиатрии Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, г. Ростов-на-Дону.