

## РОЛЬ НЕЙРОНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЕНОЛАЗЫ ПРИ HELICOBACTER PYLORI-АССОЦИИРОВАННОМ ХРОНИЧЕСКОМ ГАСТРОДУОДЕНИТЕ У ДЕТЕЙ

Домбаян С.Х.<sup>1</sup>, Панова И.В.<sup>1</sup>, Харитоновна Л.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: okt@megalog.ru;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, e-mail: rsmu@rsmu.ru

Проведены исследования изменений уровня нейронспецифической енолазы (НСЕ) у детей, страдающих хроническим гастродуоденитом (ХГД), с учетом тяжести заболевания и наличия *Helicobacter pylori*-инфекции. В исследовании приняли участие 73 ребенка с ХГД. В I группу вошли дети с эрозивным гастродуоденитом, во II группу - с поверхностным гастродуоденитом. Каждая из групп включала две подгруппы: с положительным результатом обследования на НР-инфекцию (1 подгруппа) и с отрицательными тестами на хеликобактериоз (2 подгруппа). Группу контроля (ГК) составили 28 детей I-II группы здоровья. В диагностике заболевания использовались эндоскопические и морфологические методы; уреазные, бактериоскопические, молекулярно-биологические и серологические тесты проводились для верификации *Helicobacter pylori*. Анализ динамики уровня НСЕ выявил высокие значения данного показателя у мальчиков II группы 2 подгруппы в сравнении с детьми I группы 2 подгруппы ( $p \leq 0,01$ ). Высокие показатели НСЕ выявлены у мальчиков I группы 1 подгруппы и II группы 2 подгруппы в сравнении с ГК ( $p \leq 0,05$ ,  $p \leq 0,01$ ). У девочек I группы 1 подгруппы значения НСЕ превышали его уровень I группы 2 подгруппы и ГК ( $p \leq 0,05$ ;  $p \leq 0,01$ ). У девочек II группы 2 подгруппы показатель НСЕ выше в сравнении с больными I подгруппы и ГК ( $p \leq 0,01$ ;  $p \leq 0,01$ ). Уровень НСЕ у девочек II группы 1 подгруппы также превышал значения данного показателя в ГК ( $p \leq 0,05$ ). Полученные результаты свидетельствуют о возможной роли НСЕ в развитии тяжелых форм заболевания в отсутствие патогенных эффектов НР, а также не исключают определенной связи с функцией половых гормонов.

Ключевые слова: нейронспецифическая енолаза, эрозивный гастродуоденит, поверхностный гастродуоденит, *Helicobacter pylori*, дети.

## THE ROLE OF NEURON SPECIFIC ENOLASE IN HELICOBACTER PYLORI-ASSOCIATED CHRONIC GASTRODUODENITIS IN CHILDREN

Dombayan S.K.<sup>1</sup>, Panova I.V.<sup>1</sup>, Kharitonova L.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>FSBEI (Federal state budget educational institution) HE (higher education) «Rostov state medical university» Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, e-mail: okt@megalog.ru;

<sup>2</sup>FSBEI (Federal state budget educational institution) HE (higher education) «Russian national research medical University» named after N. I. Pirogov Ministry of Health of Russia, Moscow, e-mail: rsmu@rsmu.ru

The purpose of this study was to assess the nature of changes in the level of neuron specific enolase (NSE) in children with chronic gastroduodenitis (CGD), taking into account the severity of the disease and the presence of *Helicobacter pylori* infection. The study involved 73 children with CGD. Group I included children with erosive gastroduodenitis, group II - with superficial gastroduodenitis. Each of them included two subgroups: with a positive result of examination on HP-infection (1 subgroup) and with negative tests for *Helicobacter pylori* (2 subgroup). The control group (CG) consisted of 28 children I-II health groups. In the diagnosis of the disease was used endoscopic and morphological methods; urease, microscopy, molecular biological and serological tests were carried out for the verification of *Helicobacter pylori*. The analysis of the dynamics of the level of NSE showed high values of this index in boys group II subgroup 2 in comparison with children I group 2 subgroups ( $p \leq 0,01$ ). High rates of NSE were detected in boys group I subgroup 1 and 2 group II subgroup compared to CG ( $p \leq 0,05$ ,  $p \leq 0,01$ ). The girls are a group 1 subgroup, the values of NSE above the level I group 2 subgroup, and CG ( $p \leq 0,05$ ;  $p \leq 0,01$ ). The girls of group II subgroup 2 of index of NSE is higher compared to patients of subgroup 1 and CG ( $p \leq 0,01$ ;  $p \leq 0,01$ ). The level of NSE in girls group II subgroup 1 were also higher than values of this index in CG ( $p \leq 0,05$ ). The results indicate a possible role of NSE in the development of severe forms of the disease in the absence of pathogenic effects of HP and do not exclude a certain link with the function of sex hormones.

Keywords: neuron specific enolase, erosive gastroduodenitis, surface gastroduodenitis, *Helicobacter pylori*, children.

Среди заболеваний органов пищеварения у детей ведущее место занимают хронические воспалительные заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта, в частности хронический гастродуоденит (ХГД) [1]. Особую роль в развитии хронического гастродуоденита играет *Helicobacter pylori* (НР) - инфекция [2; 3]. До 75% ХГД ассоциировано с НР-инфекцией [4].

Вместе с тем существует ряд эндогенных этиологических факторов, влияющих на состояние слизистой оболочки (СО) желудка и двенадцатиперстной кишки через нервно-рефлекторные и эндокринно-гуморальные воздействия [5; 6].

В последнее время определенное внимание уделяется изучению биохимических показателей для уточнения механизмов формирования и утяжеления хронического гастродуоденита, в частности исследованию роли нейронспецифической енолазы (НСЕ) в этих процессах [7; 8]. В фундаментальных работах отмечено, что НСЕ обнаруживается во всех тканях и органах человека, в том числе и в тканях желудочно-кишечного тракта, а значительная активность фермента определяется в сыворотке крови [9].

Поэтому изучение изменений уровня НСЕ у детей с ХГД в зависимости от инфицированности НР, тяжести воспалительных изменений СО желудка и двенадцатиперстной кишки с учетом гендерного фактора имеет определенную актуальность.

**Цель исследования:** оценить характер изменений уровня НСЕ у детей, страдающих ХГД, в зависимости от тяжести заболевания и наличия НР-инфекции.

#### **Материалы и методы исследования**

В группе исследования наблюдались 73 ребенка в возрасте 8–15 лет с ХГД, из них 34 (46,6%) девочки и 39 (53,4%) мальчиков.

В I группу вошли 32 (43,8%) ребенка с эрозивным гастродуоденитом (ЭГД), из них 20 (62,5%) мальчиков и 12 (37,5%) девочек. Во II – 41 (56,2%) ребенок с поверхностным гастродуоденитом (ПГД), из них 19 (46,3%) мальчиков и 22 (53,7%) девочки.

I группа включала 16 (50%) детей с эрозивным гастродуоденитом (ЭГД), ассоциированным с НР-инфекцией (ЭГД НР (+) – 1 подгруппа), и 16 (50%) – с отрицательными результатами обследования на хеликобактериоз (ЭГД НР (-) – 2 подгруппа). В 1 подгруппе I группы наблюдались 12 (75%) мальчиков и 4 (25%) девочки; во 2 подгруппе I группы – 8 (50%) мальчиков и 8 (50%) девочек.

II группу составили 14 (34,1%) детей с поверхностным гастродуоденитом, ассоциированным с НР (ПГД НР (+) – 1 подгруппа), и 27 (65,9%) детей с ПГД с отрицательными тестами на *Helicobacter pylori* (ПГД НР (-) – 2 подгруппа). В 1 подгруппу II группы вошли 8 (57,1%) мальчиков и 6 (42,9%) девочек; 2 подгруппа II группы включала 13

(48,1%) мальчиков и 14 (51,9%) девочек.

В группу контроля (ГК) вошли 28 детей I-II группы здоровья в возрасте 8-15 лет, из них 17 (60,7%) мальчиков и 11 (39,3%) девочек.

Пациенты были включены в исследование на основании информированного согласия родителей, дети которых принимали участие в научном исследовании.

Диагноз хронической воспалительной патологии верхних отделов пищеварительного тракта (ВОПТ) устанавливался на основании жалоб, данных анамнеза, результатов общеклинического и инструментального обследования. Всем детям проводилось эндоскопическое исследование, в том числе и NBI-технологии, гистологическое исследование.

Исследование HCE в сыворотке крови пациентов определяли методом иммуноферментного анализа наборами фирмы Cap Ag Diagnostics (Швеция) в стандартизированных условиях, утром натощак. Результаты ИФА регистрировали и оценивали с помощью фотометра SUNRISE производства TECAN (Австрия).

Для диагностики НР-инфекции у всех пациентов использовались три метода: бактериоскопический метод в препаратах биоптатов СО антрального отдела желудка; полимеразная цепная реакция для детекции ДНК *Helicobacter pylori* в биоптатах СО антрального отдела желудка тест-системами «Литекс» (Россия); уреазный метод – определение уреазной активности в биоптате СО желудка путём помещения его в жидкую среду, содержащую стандартный RU-Test *Helicobacter pylori* (Россия); иммуноферментный анализ сыворотки крови на наличие иммуноглобулинов класса А и суммарных иммуноглобулинов к *Helicobacter pylori* тест-системами DRG (Германия).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакетов программы Statistica for Windows (версия 6.1) методами непараметрической статистики (критерий Манна-Уитни), принимая во внимание, что распределение значений HCE не соответствовало закону нормального распределения. Данные представлены в виде медианы (Me), а также 25 и 75 квартиля [25%-75%]. Достоверным считали уровень значимости  $p \leq 0,05$ .

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Анализ результатов исследования уровня HCE у мальчиков с эрозивным гастродуоденитом (I группа) показал сопоставимые значения показателя, не имеющие статистически достоверных различий как в 1, так и во 2 подгруппах: 12,04 (10,78-13,34) мкг/л и 10,7 (10,61-12,26) мкг/л соответственно,  $p \geq 0,05$ . В то же время уровень HCE в сыворотке крови у мальчиков с ЭГД НР (+) существенно превышал контрольные значения: 12,04 (10,78-13,34) мкг/л и 9,65 (8,96-11,2) мкг/л соответственно,  $p \leq 0,05$ . Что касается значений

показателя у больных с ЭГД НР (-), то они не отличались от ГК ( $p \geq 0,05$ ) (табл. 1). То есть полученные данные, по-видимому, не исключают вероятность формирования взаимосвязи изменений уровня НСЕ в сыворотке крови у мальчиков, страдающих ЭГД, с наличием НР-инфекции.

Таблица 1

Показатели нейронспецифической енолазы в сыворотке крови у мальчиков с хроническим гастродуоденитом

Группы	Мальчики, n = 39				
	ГК n=17	1 подгруппа I группа ЭГД НР (+) n =12	2 подгруппа I группа ЭГД НР (-) n =8	1 подгруппа II группа ПГД НР (+) n =6	2 подгруппа II группа ПГД НР (-) n = 13
НСЕ (мкг/л)	9,65	12,04**	10,7*	11,18	12,37***
Me	[8,96-11,2]	[10,78-13,34]	[10,61-12,26]	[9,98-11,54]	[10,87-13,02]
Квартили [25-75]					

Примечание: \* – различия статистически значимы при сравнении мальчиков 2 подгруппы I и II группы ( $p \leq 0,05$ ); \*\* – различия статистически значимы при сравнении мальчиков ГК и мальчиков I группы 1 подгруппы ( $p \leq 0,01$ ); \*\*\* – различия статистически значимы при сравнении мальчиков ГК и мальчиков II группы 2 подгруппы ( $p \leq 0,01$ ).

Аналогичная картина изменений уровня НСЕ выявлена и у мальчиков II группы с ПГД, а именно: значения НСЕ в 1 подгруппе (ПГД НР+) не имели достоверных отличий от 2 подгруппы (ПГД НР-): 11,18 (9,98-11,54) мкг/л и 12,37 (10,87-13,02) мкг/л соответственно,  $p \geq 0,05$  (табл.1).

Однако содержание НСЕ в крови у больных с ПГД НР (-) достоверно превышало контрольные значения: 12,37 (10,87-13,02) мкг/л и 9,65 (8,96-11,2) мкг/л соответственно ( $p \leq 0,01$ ). У мальчиков же 1 подгруппы (ПГД НР+) отмечалась лишь некоторая тенденция к увеличению уровня показателя относительно группы контроля ( $p \geq 0,05$ ), что, вероятно, ставит под сомнение существование взаимосвязи между динамикой НСЕ и развитием НР-ассоциированного ПГД у этой категории больных (табл. 1).

Также было установлено, что у мальчиков с ПГД НР (-) значения НСЕ превышали уровень показателя в крови больных ЭГД НР (-): 12,37 (10,87-13,02) мкг/л и 10,7 (10,61-12,26) мкг/л соответственно ( $p \leq 0,05$ ), что может свидетельствовать о вероятности маркерного эффекта НСЕ при развитии разной по степени тяжести формы заболевания вне зависимости от НР-инфекции у данной категории детей.

У мальчиков с ЭГД НР (+) определялась только некоторая тенденция к росту уровня НСЕ в сравнении с детьми, у которых диагностирован ПГД НР (+): 12,04 (10,78-13,34) мкг/л и 11,18 (9,98-11,54) мкг/л соответственно ( $p \geq 0,05$ ), что также не исключает высказанное предположение (табл. 1).

Исследование динамики НСЕ в крови у девочек установило, что значения показателя у больных с ЭГД НР (+) достоверно превышали его уровень в крови, определяемый при ЭГД НР (-) и в ГК: 10,62 (10,24-10,89) мкг/л; 9,48 (8,74-10,08) мкг/л и 9,0 (7,8-10,0) мкг/л соответственно ( $p \leq 0,05$ ;  $p \leq 0,01$ ). У девочек, страдающих ЭГД, не ассоциированным с НР-инфекцией, уровень НСЕ соответствовал значениям показателя в ГК, имея только тенденцию к возрастанию ( $p \geq 0,05$ ) (табл. 2). Данное обстоятельство позволяет предположить существование определенного взаимодействия фактора НР-инфекции и динамики НСЕ при формировании эрозивного поражения СО ВОПТ у девочек.

Таблица 2

Показатели нейронспецифической енолазы в сыворотке крови у девочек с хроническим гастродуоденитом

Группы	Девочки, n = 34				
	ГК n=11	1 подгруппа I группа ЭГД НР (+) n =4	2 подгруппа I группа ЭГД НР (-) n =8	1 подгруппа II группа ПГД НР (+) n =8	2 подгруппа II группа ПГД НР (-) n =14
Показатели					
НСЕ (мкг/л)	9,0	10,62*, ****	9,48***	10,07**,*****	10,56*****
Ме	[7,8-10,0]	[10,24-10,89]	[8,74-10,08]	[9,91-10,12]	[10,15-11,18]
Квартили					
[25-75]					

Примечание: \* – различия статистически значимы при сравнении девочек 1 и 2 подгруппы I группы ( $p \leq 0,05$ );  
 \*\* – различия статистически значимы при сравнении девочек 1 и 2 подгруппы II группы ( $p \leq 0,01$ );  
 \*\*\* – различия статистически значимы при сравнении девочек 2 подгруппы I и II группы ( $p \leq 0,01$ );  
 \*\*\*\* – различия статистически значимы при сравнении девочек ГК и девочек I группы 1 подгруппы ( $p \leq 0,05$ );  
 \*\*\*\*\* – различия статистически значимы при сравнении девочек ГК и девочек II группы 2 подгруппы ( $p \leq 0,05$ );  
 \*\*\*\*\* – различия статистически значимы при сравнении девочек ГК и девочек II группы 2 подгруппы ( $p \leq 0,01$ ).

У девочек II группы доминировали значения НСЕ при ПГД НР (-) в сравнении с больными ПГД НР (+) и ГК: 10,56 (10,15-11,18) мкг/л; 10,07 (9,91-10,12) мкг/л и 9,0 (7,8-10,0) мкг/л соответственно ( $p \leq 0,01$ ;  $p \leq 0,01$ ) (табл. 2). Данные результаты могут указывать на возможное участие изучаемого фермента в комплексе патогенетических механизмов формирования катарального воспаления СО ВОПТ, ассоциированного с НР-инфекцией.

Уровень НСЕ у девочек с ПГД НР (+) также превышал значения показателя в ГК: 10,07 (9,91-10,12) мкг/л и 9,0 (7,8-10,0) мкг/л соответственно ( $p \leq 0,05$ ), что не противоречит высказанному ранее предположению.

Кроме того, выявленные статистически значимые различия ( $p \leq 0,01$ ) в содержании НСЕ в крови у девочек с ПГД НР (-) в сравнении с больными, имеющими ЭГД НР (-), свидетельствуют о вероятной роли НСЕ в утяжелении морфологических изменений в СО ВОПТ, не связанной с участием НР-инфекции (табл. 2).

Проведенное исследование также установило, что у мальчиков с ЭГД НР (+) и ЭГД НР (-) уровень НСЕ существенно превышал значения фермента в сыворотке крови у девочек в аналогичных подгруппах: 12,04 (10,78-13,34) мкг/л и 10,7 (10,61-12,26) мкг/л соответственно мальчикам и девочкам 1 подгруппы,  $p \leq 0,05$ ; 10,7 (10,61-12,26) мкг/л и 9,48 (8,74-10,08) мкг/л соответственно мальчикам и девочкам 2 подгруппы,  $p \leq 0,01$ . Такую же статистически достоверную тенденцию имели изменения уровня НСЕ в соответствующих подгруппах мальчиков и девочек при ПГД (табл. 1, 2).

Однонаправленность изменений исследуемого показателя у больных как с ПГД, так и с ЭГД вне зависимости от наличия НР-инфекции, связанная с гендерным фактором, вероятно, может быть объяснена существованием определенного континуума действия НСЕ и половых гормонов в патогенетической модели ХГД.

### **Выводы**

1. Результаты исследования показали вероятность ассоциации изменений уровня НСЕ в сыворотке крови с эффектами *Helicobacter pylori* в развитии эрозивного гастродуоденита как у мальчиков, так и у девочек.

2. Доказано, что тяжелые (эрозивные) формы ХГД, ассоциированные с *Helicobacter pylori*-инфекцией, чаще выявляются у мальчиков (62,5% и 66,7% соответственно), что свидетельствует о гендерных различиях в течении заболевания.

3. Исследование выявило возрастание уровня НСЕ в сыворотке крови у мальчиков с поверхностным гастродуоденитом вне ассоциации с *Helicobacter pylori*, что ставит под сомнение участие изучаемого фермента в генезе катарального воспаления слизистой оболочки гастродуоденальной области. Также возрастание уровня НСЕ относительно контрольных значений, обнаруженное у девочек с ПГД НР (+), может указывать на существование определенного взаимодействия патологических эффектов *Helicobacter pylori* и специфической динамики НСЕ при формировании поверхностного гастродуоденита у этой категории больных.

4. Выявлены более высокие уровни НСЕ в крови как у мальчиков, так и у девочек с

ПГД НР (-) в сравнении со значением данного показателя у больных с ЭГД НР (-), что позволяет рассмотреть возможность использования НСЕ в качестве вспомогательного неинвазивного маркера тяжести морфологического поражения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны в отсутствии патогенных эффектов *Helicobacter pylori*.

5. Однонаправленность изменений уровня НСЕ в сыворотке крови у мальчиков в сравнении с девочками вне зависимости от тяжести заболевания и участия *Helicobacter pylori*-инфекции указывает на определенную ассоциацию эффектов НСЕ с функциональными особенностями половых гормонов в патогенезе ХГД.

### Список литературы

1. Сапожников В.Г., Воробьева А.В. Клинические проявления хронических болезней органов пищеварения у детей // Вестник новых медицинских технологий. – 2015. – № 1 (22). – С. 23-27.
2. Реука Е.Ю. Особенности клинических проявлений гастродуоденитов, ассоциированных с *H. pylori* у детей // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2013. – № 3 (3). – С. 543-544.
3. Панова И.В. Функциональное состояние щитовидной железы у детей с *Helicobacter pylori*-ассоциированной патологией верхних отделов пищеварительного тракта в период становления пубертата // Медицинские науки. Фундаментальные исследования. – 2013. – № 2 (Т. 1). – С. 36-139.
4. Никифорова Е.М., Полякова О.В., Смыкова С.В. и др. Диагностика и лечение *Helicobacter pylori* – ассоциированных гастродуоденальных заболеваний у детей в рекомендациях международных и национальных согласительных документов // Лекарственный вестник. – 2015. – № 1 (57). - Т. 9. – С. 31-35.
5. Репецкая М.Н., Бурдина О.М. Современные особенности течения хронического гастродуоденита у детей // Пермский медицинский журнал. – 2017. – XXXIV-3. – С. 19-24.
6. Воробьева А.В. Особенности течения хронического гастродуоденита у детей (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2016. – № 1. – С. 229-234. - Режим доступа: Публикация 8-2: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/8-2.pdf> (дата обращения: 15.06.2018). DOI: 10.12737/18573.
7. Домбаян С.Х., Панова И.В. Особенности изменения уровня нейронспецифической енолазы у детей I-II группы здоровья в зависимости от показателей физического развития и

пола // Врач-аспирант. – 2016. – № 2.2 (75). – С. 273-278.

8. Домбаян С.Х., Панова И.В., Летифов Г.М. Показатели физического развития и динамика изменений нейронспецифической енолазы в периферической крови у детей 8-15 лет с хроническим гастродуоденитом // Врач-аспирант. – 2017. – № 3 (82). – С. 73-78.

9. Ашмарин И.П., Антипенко А.Е. Нейрохимия. – М.: Изд-во Института биомедицинской химии РАМН, 1996. – 470 с.