

УДК 616.342-002.44-053.7-07

С.В. Сокольник

КЛІНІЧНО-ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ У ДІТЕЙ ІЗ ВПЕРШЕ ВІЯВЛЕНОЮ ВИРАЗКОВОЮ ХВОРОБОЮ ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Проведено дослідження вмісту ІЛ-1 β , -4, -8 та ІЛ-1Ра у сироватці периферичної крові дітей із вперше виявленою виразковою хворобою дванадцятипалої кишки залежно від строків загострення захворювання та практично здорових дітей. Встановлено, що вперше виявлена виразкова хвороба дванадцятипалої кишки характеризується фазністю секреції інтерлейкінів: на ранніх строках загострення переважає підви-

щення ІЛ-1 β та ІЛ-8, у період розпалу – незначне їх зниження та відносно підвищення ІЛ-1Ра та ІЛ-4, у фазу рубцювання – підвищення ІЛ-4 та збереження високого рівня ІЛ-1Ра.

Ключові слова: діти, виразкова хвороба дванадцятипалої кишки, інтерлейкіни-1 β , -8, -4, рецепторний антагоніст інтерлейкіну-1.

Вступ. Цілий ряд клінічних досліджень, що проведені протягом останніх десятиліть, вказують на роль імунних механізмів у розвитку та перебігу виразкової хвороби (ВХ) [2, 4, 7]. Вихідні зміни в імунному статусі виявляються у 85 % хворих на ВХ, а торпідний перебіг асоціюється з лабораторними ознаками вторинного імунodefіциту [1]. Доведено, що в патогенезі ВХ дванадцятипалої кишки (ВХДПК) у дітей певна роль належить порушенню функціональної активності Т-лімфоцитів-хелперів та цитокінів, що ними продукуються [3]. Встановлено, що цитокіни є початковою ланкою активації імунної відповіді, визначають ефективність та тип імунного реагування на інфекційні агенти, беруть безпосередню участь у регуляції імунної відповіді [6]. Оскільки цитокіни поліфункціональні, вони можуть посилювати або пригнічувати продукцію та функцію одне одного, утворюючи тим самим систему, що здійснює взаємодію клітин різного типу в імунній відповіді [5]. Основним різновидом цитокінів є інтерлейкіни, що відповідають за міжклітинні комунікації. У результаті своєї дії інтерлейкіни формують імунну відповідь на патогенний агент [8]. У літературі є дані про вміст окремих інтерлейкінів при ВХ у дорослих. Однак небагато відомостей, присвячених проблемі про- та протизапальних інтерлейкінів у дітей із ВХДПК та співвідношення їх концентрації з показниками клінічної та ендоскопічної активності захворювання. Тому необхідне вивчення вмісту інтерлейкінів із різними функціональними властивостями в сироватці периферичної крові, оскільки вони відображають ступінь розвитку патологічного процесу, характер перебігу та можуть слугувати як лікарські засоби, що скорочують термін загоєння виразки.

Мета дослідження. Оцінити рівень інтерлейкінів-1 β , -4, -8 та рецепторного антагоністу інтерлейкіну-1 у сироватці периферичної крові дітей із вперше виявленою виразковою хворобою дванадцятипалої кишки в динаміці патологічного процесу.

Матеріал і методи. Обстежено 53 дитини віком від 6 до 18 років, хворих на ВХДПК, що

перебували на стаціонарному лікуванні в гастроентерологічних відділеннях ОДКЛ та МДКЛ м. Чернівці (основна група), та 46 практично здорових дітей відповідного віку (група порівняння). Середній вік хворих – (12,3 \pm 3,1) років. Досліджувані групи репрезентативні за віком, статтю та місцем проживання ($p > 0,05$). Критерії включення дітей у дослідження: місце проживання (м. Чернівці, Чернівецька область); вперше виявлена ВХДПК (для дітей основної групи); вік 6-18 років; інформована згода на дослідження. Критерії виключення: антибактеріальна терапія впродовж трьох останніх місяців; шкідливі звички. Всі дослідження проводилися за загальноприйнятими методиками. Результати суб'єктивного, об'єктивного та інструментальних досліджень заносилися в анкети. Інструментальні методи дослідження включали езофагогастроуденоскопію за допомогою фіброгастроуденоскопа "Pentax FG – 24P" для верифікації діагнозу та визначення ендоскопічних критеріїв наявності гелікобактерної інфекції (НР). Інфікування НР підтверджували імуноферментним методом шляхом якісного визначення ІgG-антитіл до НР у сироватці крові (UBI MAYIWEWELL™, США). Для вивчення стану суміжних органів системи травлення, хворим проводилось ультразвукове дослідження черевної порожнини. Визначення вмісту інтерлейкінів-1 β , 4, 8 (ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-8) та рецепторного антагоністу інтерлейкіна-1 (ІЛ-1Ра) у сироватці крові дітей проводили шляхом імуноферментного аналізу із застосуванням діагностичних тест-систем ЗАТ «Вектор-Бест» (м. Новосибірськ, Росія) за допомогою імуноферментного аналізатора Stat-Fax-303 (США) у день госпіталізації, на 10-12-у добу та після повного загоєння виразки (18-20-а доба). Статистична обробка отриманих даних проводилась за допомогою пакета комп'ютерних програм «Statistica 6.0».

Результати дослідження та їх обговорення. Тривалість захворювання на ВХДПК становила від трьох днів до двох тижнів. Госпіталізовані впродовж перших 3-5 днів із моменту появи клінічних ознак захворювання 22 дитини основної групи,

решта – від шести до восьми діб. Особливостями перебігу вперше виявленої ВХДПК у дітей були виражені клінічні прояви загострення захворювання. Так, у 47 (88,7 %) дітей виявлено інтенсивний больовий, інтоксикаційний та помірний диспепсичний синдроми. У 5 (9,4 %) дітей больовий та інтоксикаційний синдроми середнього ступеня інтенсивності, однак відмічався виражений диспепсичний синдром. В однієї дитини були виражені диспепсичні прояви на тлі відсутності больового синдрому. Ендоскопічна картина характеризувалася чисельними ураженнями, виразками переважно середнього та великого розмірів (у середньому, коливалися в межах 0,4-1,2 см у діаметрі) та глибиною виразкових дефектів, 46 (86,8 %) дітей мали середню та велику глибину ураження. НР виявлено у 84,9 % дітей основної групи.

Аналіз рівня інтерлейкінів не виявив вірогідної різниці між їх значеннями в дітей обох груп залежно від статі та віку ($p > 0,05$). Однак отримані результати показали, що вміст інтерлейкінів при ВХДПК зазнає значних змін у динаміці патологічного процесу. Індивідуальні коливання ІЛ-1 β становили 25-760 пг/мл. Підвищений вміст ІЛ-1 β відзначено у 36 (67,9 %) дітей основної групи, у середньому $162 \pm 65,7$ пг/мл, що вірогідно вирізнялось від відповідних показників у дітей групи порівняння – $32 \pm 12,7$ пг/мл ($p < 0,01$). Максимальні значення ІЛ-1 β виявлено лише в п'яти дітей, що були госпіталізовані на 2-3-й день клінічних проявів захворювання. Збільшення концентрації ІЛ-1 β при загостренні ВХДПК відмічають і деякі дослідники [5,7].

Індивідуальні коливання ІЛ-8 становили 35-850 пг/мл. Підвищені показники цього інтерлейкіну виявлено в 39 (73,6 %) дітей основної групи, у середньому $171 \pm 54,6$ пг/мл, що вірогідно вирізняється від дітей групи порівняння, в якій середнє значення ІЛ-8 становило $22 \pm 8,7$ пг/мл ($p < 0,001$). Максимальний вміст ІЛ-8 також визначався у хворих лише на ранніх строках госпіталізації. Аналогічні результати оприлюднені іншими науковцями [5, 7].

Підвищена кількість ІЛ-4 встановлена у 45 (84,9 %) дітей. Індивідуальні коливання ІЛ-4 у дітей основної групи становили 34-730 пг/мл, при середніх значеннях $196 \pm 82,0$ пг/мл, які вірогідно

вищі, ніж у групі порівняння – $16 \pm 11,3$ пг/мл ($p < 0,001$). Максимальне підвищення ІЛ-4 відзначено на 10-14-й день появи клінічних ознак захворювання.

Концентрація ІЛ-1 α у дітей основної групи характеризувалася великим розмахом індивідуальних показників – від 48 до 3000 пг/мл. Середні значення концентрації ІЛ-1 α становили $560 \pm 105,2$ пг/мл і вірогідно вищі, ніж у дітей групи порівняння – $160 \pm 22,8$ пг/мл ($p < 0,01$). Підвищений вміст ІЛ-1 α спостерігався в 32 (60,4 %) дітей, хворих на ВХДПК з максимальним значенням на 10-14-у добу захворювання.

Результати аналізу вмісту інтерлейкінів у сироватці крові дітей основної групи залежно від фази перебігу захворювання представлено на рисунку. Виявлено, що на ранніх строках загострення в периферичній крові переважало підвищення концентрації ІЛ-1 β та ІЛ-8 (у середньому $241 \pm 79,4$ та $182 \pm 54,8$ пг/мл відповідно). Це дозволяє розцінювати дані інтерлейкіни як маркери гострої фази захворювання. Концентрація ІЛ-4 та ІЛ-1 α становила 76 та 45 пг/мл відповідно. У розпалі загострення концентрація ІЛ-1 β та ІЛ-8 дещо знижувалася, сягаючи $132 \pm 50,3$ пг/мл та $101 \pm 33,2$ пг/мл відповідно, а концентрація ІЛ-4 та ІЛ-1 α вірогідно підвищилася (у сім та дев'ять разів відповідно). У фазу рубцювання констатовано вірогідне зниження вмісту прозапальних інтерлейкінів та збереження відносно високого рівня ІЛ-4 та ІЛ-1 α .

Аналогічні закономірності вмісту інтерлейкінів отримані низкою вчених у дорослих осіб [1, 4]. Однак не у всіх дітей основної групи виявлено таку закономірність. Так, у частини дітей у початковій фазі не визначено високого рівня ІЛ-1 β та ІЛ-8. Мабуть, це можна пояснити двома обставинами: пізніше звернення за медичною допомогою (пізніше 7-ї доби від початку клінічної симптоматики) та, можливо, послаблене реагування імунної системи. Привертає увагу й той факт, що у 8 (15,1 %) дітей вміст прозапальних інтерлейкінів знаходився на високому рівні впродовж тривалого часу, що можна розцінити як факт вираженого та затяжного запального процесу. У 2 (3,8 %) дітей основної групи не спостерігалось підвищення всіх груп інтерлейкінів, що може свідчити

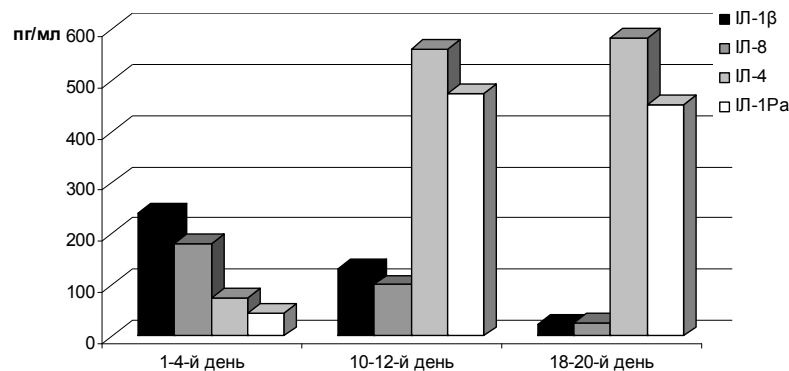


Рис. Показники інтерлейкінів у динаміці патологічного процесу

про відсутність значимої реакції з боку імунної системи. Причому ці діти були НР-негативні.

Встановлено прямі кореляційні зв'язки між ІЛ-1 β та ІЛ-4 ($r=0,72$, $p<0,01$), ІЛ-1 β та ІЛ-8 ($r=0,67$, $p<0,01$), ІЛ-8 та ІЛ-4 ($r=0,54$, $p<0,05$), що можна пояснити каскадним характером дії цитокінів та компенсаторним характером дії протизапальних інтерлейкінів щодо прозапальних.

Таким чином, вперше виявлена ВХДПК у дітей має характерні клінічні особливості, супроводжується порушеннями в продукції інтерлейкінів, які є факторами схильності до розвитку захворювання, що необхідно враховувати при виборі тактики лікування.

Висновок

Вперше виявлена виразкова хвороба дванадцятипалої кишки характеризується збільшенням продукції ІЛ-1 β , ІЛ-8, ІЛ-4 та ІЛ-1Ра лімфоцитами периферичної крові, рівень яких відображає динаміку патологічного процесу: на ранніх стадіях загострення переважає підвищення ІЛ-1 β та ІЛ-8, у період розпаду – незначне їх зниження та відносне підвищення ІЛ-1Ра та ІЛ-4, у фазу рубцювання – підвищення ІЛ-4 та збереження високого рівня ІЛ-1Ра.

Перспектива подальших досліджень. Необхідне подальше вивчення вмісту інтерлейкінів у сироватці крові дітей із різними варіантами перебігу ВХДПК для оцінки характеру та ступеня їх порушень із метою підбору адекватної тактики лікування.

Література

1. Галова Е.А. Значение цитокинов в патогенезе хронического гастродуоденита у детей дошкольного возраста / Е.А. Галова // Цитокины и воспаление. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 48-51.
2. Железнякова Г.Ф. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекции / Г.Ф. Железнякова // Цитокины и воспаление. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 10-17.
3. Помыткина Т.Е. Цитокины сыворотки крови у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, работающих на химическом предприятии / Т.Е. Помыткина // Казан. мед. ж. – 2009. – Т. 90, № 6. – С. 893-897.
4. Царегородцева Т.М. Цитокины в гастроэнтерологии / Т.М. Царегородцева, Т.И. Серова. – М.: Анахарсис, 2003. – 96 с.
5. Штыгашева О.В. Роль иммунорегуляторных цитокинов в патогенезе хронического гастрита и язвенной болезни, поиск предикторов заболеваний / О.В. Штыгашева, Е.С. Агеева, В.М. Иптышев // Сибир. мед. ж. – 2011. – № 1. – С. 88-90.
6. 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.
7. Shimada T. Chemokine expression in Helicobacter pylori-infected gastric mucosa / T. Shimada, A. Terano // J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 33, № 5. – P. 613-617.

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ У ДЕТЕЙ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

С.В. Сокольник

Резюме. Проведено исследование концентрации ИЛ-1 β , -4, -8 и ИЛ-1Ра в сыворотке периферической крови детей с впервые выявленной язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в зависимости от сроков обострения заболевания и практически здоровых детей. Установлено, что впервые выявленная язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки характеризуется фазностью секреции интерлейкинов: в ранние сроки обострения преобладает повышение ИЛ-1 β и ИЛ-8, в период разгара – незначительное их снижение и относительное повышение ИЛ-1Ра и ИЛ-4, в фазе рубцевания – повышение ИЛ-4 и сохранение высокого уровня ИЛ-1Ра.

Ключевые слова: дети, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, интерлейкины-1 β , -8, -4, рецепторный антагонист интерлейкина-1.

CLINICAL AND DIAGNOSTIC VALUE OF THE CONTENT OF INTERLEUKINS IN CHILDREN WITH NEWLY DIAGNOSED PEPTIC DUODENAL ULCER

S.V. Sokolnyk

Abstract. An investigation of the concentration of IL-1 β , -4, -8 and IL-1Ra in the peripheral blood serum of children with newly diagnosed duodenal ulcer depending on the terms of an exacerbation of the disease and apparently healthy children has been carried out. It has been found out that newly diagnosed peptic ulcer of the duodenum is characterized by a phasing character of the interleukin secretion: an elevation of IL-1 β and IL-8 prevails during early periods of an exacerbation, at the height of the disease – a slight decrease and relative elevation of IL-1Ra and IL-4, during the phase of scarring – an elevation of a high level of IL-1Ra.

Key words: children, duodenal peptic ulcer, interleukins-1beta, -8, -4, interleukin receptor antagonist.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.К. Колоскова

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 106-108

Надійшла до редакції 03.07.2012 року