

УДК 616.33-002.44-036-06-053.2:612.017

**С.О. Сокольник**Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці**ДОСЛІДЖЕННЯ ЦИТОКІНОВОГО  
ГОМЕОСТАЗУ В ДІТЕЙ ІЗ ШЛУНКОВО-  
КИШКОВИМИ КРОВОТЕЧАМИ****Ключові слова:** діти, шлунково-  
кишкова кровотеча, цитокіни,  
виразкова хвороба.**Резюме.** У статті представлено результати дослідження цитокінового статусу в дітей, хворих на неускладнену та ускладнену шлунково-кишковою кровотечею виразкову хворобу. Встановлено, що порушення цитокінового гомеостазу виразніші в дітей із кровотечами виразкового генезу. Збереження високої концентрації прозапальних інтерлейкінів у дітей після лікування можна розцінювати як несприятливий прогностичний критерій рецидиву виникнення кровотечі.**Вступ**

Останнім часом досягнення в сфері імунології свідчать про важливу роль імунної активації та системного запалення в патогенезі захворювань та характеру їх перебігу [1]. Так, доведено, що при виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки (ВХ) спостерігаються розлади місцевого та системного імунітету [3]. При цьому компоненти імунної системи виступають в якості маркерів ризику розвитку захворювання, прогресування і рецидивування перебігу та несприятливого прогнозу з розвитком ускладнень [4]. Така реакція на запальний процес в більшості зумовлена активацією та дисбалансом регуляторних та ефекторних імунокомпетентних клітин як в периферичній крові, так і в ділянках запалення, зокрема про- та протизапальних цитокінів [2]. Подальші дослідження показали, що активність цитокінів поширюється не лише на імунокомпетентні клітини, клітини запалення, а й на інші клітини тканин та органів [5].

Вивченню ролі та значення імунної системи при ВХ приділяється велика увага. З тих часів, як показано, що більшість процесів, які супроводжують формування виразкового дефекту, в значній мірі регулюються цитокінами, перш за все інтерлейкінами-1 $\beta$ , -4, -6, -8, -12, ФНП- $\alpha$  [6]. В той же час, у літературі є лише поодинокі дані стосовно вмісту інтерлейкінів у крові дітей із ускладненим перебігом ВХ, зокрема шлунково-кишковими кровотечами (ШКК).

**Мета дослідження**

Дослідити рівень про- та протизапальних інтерлейкінів у сироватці крові дітей із шлунково-кишковими кровотечами виразкового генезу.

**Матеріал і методи**

Після підписання інформованої згоди на участь у дослідженнях комплексне клінічно-па-

раклінічне дослідження проведено в 64 дітей, хворих на ВХ, віком 7-18 років, які знаходились на стаціонарному лікуванні в КУ "ОДКЛ" та КМУ "МДКЛ" м. Чернівці (основна група) та 30 практично здорових дітей відповідного віку (група порівняння). Досліджувані групи були репрезентативні за віком, статтю та місцем проживання ( $p > 0,05$ ). Верифікація клінічного діагнозу та класифікація ВХ проводилися відповідно до протоколів лікування дітей за спеціальністю "Дитяча гастроентерологія" (наказ МОЗ України №59 від 29.01.2013 року). Ступінь тяжкості кровотечі та його стійкість оцінювали за класифікацією S.A. Fogrest et al. (1974): активна кровотеча (FIA, FIB); кровотеча, що відбулася (FIIA, FIIB, FIIC, FIIP), показниками загального аналізу крові та коагулограми. Діти основної групи розподілені на дві підгрупи: I (42 дитини) - особи з неускладненим перебігом ВХ, II (22 дитини) - пацієнти з ШКК різного ступеню тяжкості. Слід зазначити, що до II підгрупи ввійшли 9 дітей без явних ознак активної кровотечі, проте в них, при проведенні ендоскопічного дослідження, діагностовано ступені FIIB, FIIC.

Інтерлейкіновий гомеостаз (інтерлейкін-1 $\beta$  (ІЛ-1 $\beta$ ), інтерлейкін-8 (ІЛ-8), інтерлейкін - 4 (ІЛ-4) та рецепторний антагоніст інтерлейкіна-1 (ІЛ-1РА)) визначали в сироватці крові дітей шляхом імуноферментного аналізу із застосуванням діагностичних тест-систем ЗАТ "Вектор-Бест" (м. Новосибірськ, Росія) за допомогою імуноферментного аналізатора Stat-Fax-303 (США) до початку лікування, під час лікування (на 10-12 добу) та після повного загоєння виразки (на 18-20 добу). Статистична обробка отриманих даних проводилася за допомогою пакету комп'ютерних програм "Statistica 6.0"

**Обговорення результатів дослідження**

Порівняльний аналіз вмісту інтерлейкінів у си-

роватці крові дітей основної групи (на початку лікування) та групи порівняння виявив вірогідно вищі показники як про-, так і протизапальних інтерлейкінів у хворих на ВХ (табл. 1.). Так, концентрація ІЛ-1 $\beta$  в дітей основної групи перевищувала у 7,3 раза ( $p < 0,01$ ), ІЛ-8 - у 7,2 раза ( $p < 0,01$ ), ІЛ-4 - у 7,8 раза ( $p < 0,01$ ), ІЛ-1РА - у 3,2 рази ( $p < 0,05$ ).

Кореляційний аналіз встановив вірогідні кореляційні зв'язки між концентрацією інтерлейкінів у периферичній крові дітей, хворих на ВХ та характером перебігу захворювання (ІЛ-1 $\beta$  -  $r = 0,73$ ,  $p < 0,01$ ; ІЛ-8 -  $r = 0,51$ ,  $p < 0,05$ ; ІЛ-4 -  $r = 0,48$ ,  $p < 0,05$  та ІЛ-1РА -  $r = 0,56$ ,  $p < 0,05$ ), вираженістю запальних змін (ІЛ-1 $\beta$  -  $r = 0,60$ ,  $p < 0,05$ ; ІЛ-8 -  $r = 0,73$ ,  $p < 0,01$ ; ІЛ-4 -  $r = 0,47$ ,  $p < 0,05$ ; ІЛ-1РА -  $r = 0,54$ ,  $p < 0,05$ ) та активністю запалення (ІЛ-1 $\beta$  -  $r = 0,72$ ,  $p < 0,01$ ; ІЛ-8 -  $r = 0,68$ ,  $p < 0,05$ ; ІЛ-4 -  $r = 0,54$ ,  $p < 0,05$ ; ІЛ-1РА -  $r = 0,63$ ,  $p < 0,05$ ).

Отже, значне підвищення вмісту інтерлейкінів у сироватці крові хворих на ВХ дітей сприяє реалізації запального, ульцерозного процесів у сли-

зовій оболонці з поступовим компенсаторним включенням цитопротективних і репаративних механізмів.

Аналіз показників концентрації інтерлейкінів у крові дітей основної групи залежно від наявності ШКК теж виявив відмінності (табл.2). Вміст ІЛ-1 $\beta$  у хворих із ШКК був у 1,8 раза ( $p < 0,05$ ), а ІЛ-8 - у 1,7 раза вищий, ніж в дітей I підгрупи ( $p < 0,05$ ). Однак, рівень протизапальних інтерлейкінів у останніх був дещо нижчий за такий у хворих із ШКК (ІЛ-4 - у 2,1 раза ( $p < 0,05$ ), ІЛ-1РА - у 1,4 раза ( $p > 0,05$ ).

Виражені порушення цитокінового гомеостазу в сироватці крові дітей із ШКК підтверджують патогенетичну роль прозапальних інтерлейкінів у механізмі прогресування імунних порушень, підтримці запального процесу в вогнищі ураження та збільшенню цитотоксичної активності клітин.

Вміст інтерлейкінів у дітей із ШКК різнився залежно від ступеня крововтрати. Істотні зміни гомеостазу виявляли в дітей із II і III ступенем

Таблиця 1

Вміст інтерлейкінів у дітей, хворих на виразкову хворобу ( $M \pm m$ )

Інтерлейкіни, пг/мл	Основна група (n=64)	Група порівняння (n=30)
ІЛ-1 $\beta$	74,9 $\pm$ 4,2	10,3 $\pm$ 2,6
ІЛ-8	82,6 $\pm$ 5,3	11,4 $\pm$ 2,4
ІЛ-4	28,2 $\pm$ 2,6	3,6 $\pm$ 2,3
ІЛ-1РА	1221 $\pm$ 48,2	382 $\pm$ 13,2

Примітка. - різниця вірогідна щодо показників у дітей групи порівняння ( $p < 0,05$ )

Таблиця 2

Вміст інтерлейкінів у дітей із шлунково-кишковими кровотечами ( $M \pm m$ )

Інтерлейкіни, пг/мл	I підгрупа (n=42)	II підгрупа (n=22)
ІЛ-1 $\beta$	53,4 $\pm$ 3,3	96,4 $\pm$ 5,1*
ІЛ-8	61,9 $\pm$ 4,4	103,3 $\pm$ 6,2*
ІЛ-4	38,1 $\pm$ 3,2	18,3 $\pm$ 2,0*
ІЛ-1РА	1430 $\pm$ 53,6	1012 $\pm$ 42,8

Примітка. \* - різниця вірогідна щодо показників у дітей I підгрупи ( $p < 0,05$ )

тяжкості кровотечі, а також за наявності активної кровотечі. Так, встановлено вірогідні кореляційні зв'язки між концентрацією інтерлейкінів у дітей із ШКК та ступенем крововтрати (ІЛ-1 $\beta$  -  $r = 0,65$ ,  $p < 0,05$  ІЛ-8 -  $r = 0,62$   $p < 0,05$ ; ІЛ-4 -  $r = -0,51$ ,  $p < 0,05$ ; ІЛ-1РА -  $r = -0,52$ ,  $p < 0,05$ ) і наявністю активної кровотечі (ІЛ-1 $\beta$  -  $r = 0,57$ ,  $p < 0,05$  ІЛ-8 -  $r = 0,59$   $p < 0,05$ ; ІЛ-4 -  $r = -0,46$ ,  $p < 0,05$ ; ІЛ-1РА -  $r = -0,43$ ,  $p < 0,05$ ).

Крім того, у переважної більшості дітей основної групи в динаміці розвитку захворювання спостерігали зниження вмісту прозапальних та зростання концентрації протизапальних інтерлейкінів ( $t = 2,43$ ,  $p < 0,05$ ). Однак, у 11 (26,2 %) осіб

I підгрупи та в 4 (18,2 %) дітей II підгрупи ми спостерігали збереження високого рівня прозапальних інтерлейкінів у фазі рубцювання виразки (або загоєння післяопераційної рани), що можна розцінювати як несприятливий прогностичний критерій рецидиву захворювання та виникнення кровотечі.

Таким чином, проведені нами дослідження кількісного вмісту інтерлейкінів у сироватці крові підтвердили відомі дані літератури щодо саморегулюючої здатності інтерлейкінової сітки, порушення в якій сприяють надлишковому або недостатньому синтезу певних цитокінів, що призводить до розвитку різних наслідків захво-

рювання [1].

### Висновок

У дітей, хворих на виразкову хворобу, спостерігаються порушення цитокинового гомеостазу. За наявності шлунково-кишкової кровотечі ці зміни виразніші, що залежить від ступеня крововтрати та активності кровотечі.

### Перспективи подальших досліджень

Необхідно провести порівняльний аналіз вмісту інтерлейкінів у сироватці крові дітей із шлунково-кишковими кровотечами залежно від етіологічного фактору.

**Література.** 1. Железнякова Г.Ф. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекции / Г.Ф. Железнякова // Цитокины и воспаление. - 2009. - Т. 8, №1. - С. 10-17. 2. Соколова В.Н. Интерлейкины при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / В.Н. Соколова // Современные подходы к лечению язвенной болезни: науч.-практ. конф., 2012: матер. - М., 2012. - С. 66. 3. Уровень про- и противовоспалительных цитокинов, фенотип окислительного метаболизма у больных язвенной болезнью, ассоциированной с различными штаммами *Helicobacter pylori* / А.А. Степанченко, Н.Г. Филиппенко, Н.Н. Прибылова, С.В. Поветкин // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". - 2010. - №3. - С. 135-139. 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.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИТОКИНОВОГО ГОМЕОСТАЗА У ДЕТЕЙ С ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ

*С.О. Сокольник*

**Резюме.** В статье представлены результаты исследования цитокинового статуса у детей с неосложненным и осложненным желудочно-кишечным кровотечением язвенной болезнью. Установлено, что нарушение цитокинового гомеостаза более выражены у детей с кровотечениями язвенного генеза. Сохранение высокой концентрации провоспалительных интерлейкинов у детей после лечения следует расценивать в качестве неблагоприятного прогностического критерия рецидива возникновения кровотечения.

**Ключевые слова:** дети, желудочно-кишечное кровотечение, цитокины, язвенная болезнь.

## RESEARCH OF CYTOKINE HOMEOSTASIS IN CHILDREN WITH GASTROINTESTINAL BLEEDING

*S.A. Sokolnyk*

**Abstract.** The article presents the investigation of cytokines in children with uncomplicated and complicated by gastrointestinal bleeding peptic ulcer has been established that violation of cytokine homeostasis is more pronounced clearly in children with bleedings of ulcerous genesis. Maintaining a high concentration of proinflammatory interleukins in children after treatment should be considered as an adverse prognostic criterion of recurrence of bleeding.

**Key words:** children, gastrointestinal bleeding, cytokines, peptic ulcer disease.

**Bukovyna State Medical University (Chernivtsi)**

*Clin. and experim. pathol.* - 2015. - Vol.14, №1 (51). - P.146-148.

Надійшла до редакції 20.03.2015

Рецензент – проф. О.К. Колоскова

© С.О. Сокольник, 2015