

УДК: 616.342-002-053.2:612.017

В.М. Дудник,

Н.О. Буглова

Вінницький національний медичний  
університет ім. М.І.Пирогова**Ключові слова:** діти, виразка  
дванадцятипалої кишки, тол-  
подібні рецептори 4, *H. pylori*.**ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ТОЛ-  
ПОДІБНИХ РЕЦЕТОРІВ 4 У ДІТЕЙ ІЗ  
ВИРАЗКОЮ ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ****Резюме.** У статті наведені результати обстеження 69 дітей з виразкою дванадцятипалої кишки (ВДПК): 54 хворих мали загострення захворювання, у 15-ти діагностовано стадію неповної клінічної ремісії. Встановлено, що вміст толл-подібних рецепторів 4 у сироватці крові залежить від стадії, тяжкості перебігу ВДПК та наявності *H. pylori*, проте значне підвищення показників відносно норми було виявлено у дітей з тяжким ступенем захворювання ( $2302,5 \pm 186,99$  пг/мл) ( $p < 0,01$ ). Таким чином, визначення рівня толл-подібних рецепторів 4 може служити діагностичним критерієм несприятливого перебігу ВДПК у дітей.**Вступ**

Захворювання травного тракту займають одне з провідних місць у загальній структурі дитячої захворюваності і становить 106,1 на 1000 населення України. Встановлено, що виразка діагностується у 1,7-16 % дітей із захворюваннями верхніх відділів травного тракту, при цьому переважає виразка дванадцятипалої кишки (ВДПК) і становить 81-87% серед дитячого населення України. ВДПК являє собою серйозну медико-соціальну проблему у зв'язку зі значною поширеністю, схильністю до рецидивів, високою ймовірністю розвитку ускладнень, що призводять до зниження якості життя хворих [3]. Окрім відомих факторів, що зумовлюють поліетіологічність і складність патогенетичного процесу при ВДПК, таких як наявність *H. pylori*, порушення кислотоутворювальної функції, моторики травного тракту, мають значення послаблення захисних властивостей та запальні зміни слизової оболонки дванадцятипалої кишки (СОДПК) [2, 9]. Тривала персистенція *H. pylori* в СОДПК супроводжується запальною інфільтрацією епітеліального шару, що призводить до прогресивного порушення процесів клітинного оновлення з розвитком атрофічних змін уже в дитячому віці.

Останнім часом вагомим значення набуває визначення ролі толл-подібних рецепторів на прояви реакції вродженого імунітету при ВДПК, функцією яких є швидке розпізнавання та елімінація бактерій, вірусів тощо. Сигнальні трансмембранні толл-подібні рецептори займають центральне місце в системі розпізнавання молекулярних структур мікроорганізмів, які були названі патоген-асоційованими молекулярними структурами (pathogen-associated molecular patterns - PAMP) [1, 5].

Особливу роль у розвитку інфекційно-запаль-

ного процесу, викликаного *H. pylori*, відіграє толл-подібний рецептор 4, що володіє реактивністю до ліпополісахаридів (LPS) грамнегативних бактерій [4, 8]. Так, активація толл-подібних рецепторів 4 може стимулювати синтез прозапальних цитокінів або індукувати апоптоз, а також сприяти ушкодженню тканин і прогресу захворювання. Безпосередній контакт толл-подібних рецепторів з лігандом ініціює внутрішньоклітинну передачу сигналу. При цьому, один із шляхів пов'язаний з включенням адаптерного білка MyD 88 (білок первинної відповіді мієлоїдного диференціювання 88), який активує ядерний (нуклеарний) транскрипційний фактор - NF- $\kappa$ B, що ініціює в ядрі транскрипцію генів прозапальних цитокінів і антимікробних пептидів [6, 7]. Дефіцитне збудження рецепторів при взаємодії з лігандами може стати основною причиною хронізації запалення, а надмірне - зумовити розвиток гострої системної запальної відповіді. Саме з цієї причини дослідження толл-подібних рецепторів 4 при ВДПК у дитячому віці, визначення їх змін у сироватці крові залежно від стадії захворювання та тяжкості перебігу є, без сумніву, актуальним.

**Мета дослідження**

Визначити вміст толл-подібних рецепторів 4 в сироватці крові дітей з ВДПК залежно від стадії захворювання, тяжкості перебігу та наявності *H. pylori*.

**Матеріал і методи**

Загальну клінічну групу становили 69 дітей віком 7-18 років, хворих на ВДПК. З них 54 дитини із загостренням захворювання та 15 дітей із виразкою в стадії неповної клініко-лабораторної ремісії. Контрольну групу склали 25 практично здо-

рових дітей відповідного віку. Середній вік хворих становив  $13,3 \pm 0,2$  року. Критерієм включення була виразка в стадії загострення та неповної клініко-лабораторної ремісії. У дослідженні були використані клінічні, лабораторні та інструментальні методи обстеження. Усім дітям проведено ЕФГДС за допомогою відеосистеми "VIDEO SYSTEM OTV-SC, OLIMPUS GIF-XPE". Для діагностики інфекції *H. pylori* використовувався уреазний тест (URE-HP-test). Усім дітям проводили інтрагастральну рН-метрію.

Вміст тол-подібних рецепторів 4 у сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором "Human TLR4 ELISA Kit" (NeoBiolab, США) відповідно до інструкції фірми-виробника.

Розподіл рівня тол-подібних рецепторів 4 здійснювали за допомогою статистичного методу поділу варіаційних рядів на квартилі. I квартиль - менше 850 пг/мл, II квартиль - 850-1230 пг/мл, III квартиль - 1230-1560 пг/мл, IV квартиль - понад 1560 пг/мл. Статистична обробка отриманих даних проведена за загальноприйнятими методами варіаційної статистики. Визначалися базові статистичні показники - середня арифметична величина ( $M$ ), середня похибка середньої величини ( $m$ ),  $p$  - досягнутий рівень статистичної значимості,  $n$  - обсяг аналізованої групи. Оцінку вірогідності відмінностей у порівнюваних обстежуваних групах проводили стандартними параметричними та непараметричними методами за допомогою критеріїв Стьюдента, Манна-Уїтні. Різниця між групами вважалася статистично значимою при вірогідності помилки ( $\alpha$ ) нульової гіпотези не більше ніж 5 % ( $p < 0,05$ ).

#### Обговорення результатів дослідження

Діти, що знаходились під наглядом, були роз-

поділені залежно від тяжкості захворювання та інфікування *H. pylori*. Тяжкий ступінь захворювання спостерігався в 16 ( $23,19 \pm 5,08$ ) % дітей, 53 ( $76,81 \pm 5,08$ ) % дитини були з середнім ступенем тяжкості ВДПК. Під спостереженням знаходилось 56 хлопчиків, що становило ( $81,16 \pm 4,71$ ) % від загальної кількості обстежених хворих на ВДПК, та 13 дівчат ( $18,84 \pm 4,71$ )% ( $p < 0,05$ ). Серед обстежених наявність *H. pylori* (+) ВДПК мали 50 ( $74,07 \pm 5,29$ ) % дітей, - у 19 ( $25,93 \pm 5,29$ ) % хворих *H. pylori* інфекція відсутня.

У дітей із загостренням ВДПК звертало на себе увагу збільшення значень тол-подібних рецепторів у сироватці крові в 2,2 раза ( $1476,85 \pm 100,92$ ) пг / мл ( $p < 0,01$ ) порівняно зі здоровими дітьми. У стадії неповної клінічної ремісії, порівняно зі стадією загострення, відбувалося зниження вмісту тол-подібних рецепторів 4 в сироватці крові до ( $968,7 \pm 96,44$ ) пг/мл ( $p < 0,05$ ), проте показники залишалися вищими, ніж у здорових дітей, на 30,63% ( $672 \pm 36,43$ ) пг/мл ( $p < 0,05$ ), що можна пояснити збереженням рівнем інфікування *H. pylori* в дітей, хворих на ВДПК.

При дослідженні вмісту тол-подібних рецепторів 4 було виявлено, що рівень у сироватці крові був вищим у *H. pylori* (+) дітей в 1,97 раза порівняно з *H. pylori* (-) пацієнтами в стадії загострення ( $1693,5 \pm 115,85$ ) та ( $857,9 \pm 73,05$ ) пг/мл ( $p < 0,01$ ) відповідно (табл. 1).

Встановлено, що кількість дітей, які мали вміст тол-подібних рецепторів 4 понад 1560 пг/мл (на рівні IV квартилю) була на 67,28% більше із загостренням виразки ДПК, ніж тих, що знаходились у стадії неповної клініко-лабораторної ремісії захворювання (табл. 2).

При аналізі змін показників тол-подібних рецепторів 4 в сироватці крові у дітей з різною

Таблиця 1

Вміст тол-подібних рецепторів 4 в сироватці крові в дітей, хворих на ВДПК при різних стадіях захворювання, залежно від наявності або відсутності *H. pylori*

Група хворих	Вміст тол-подібних рецепторів 4, пг/мл		
	( $M \pm m$ )	Me	25-75-й перцентилі
<b>Загострення</b>			
<b><i>H. pylori</i> (+), n =40</b>	$1693,5 \pm 115,85^{**}$	1455,0	1230-2085
<b><i>H. pylori</i> (-), n =14</b>	$857,9 \pm 73,05^*$	845,0	675-1040
<b>Неповна клініко-лабораторна ремісія</b>			
<b><i>H. pylori</i>(+), n =10</b>	$1097,0 \pm 126,75$	780	695-1180
<b><i>H. pylori</i> (-), n =5</b>	$712,0 \pm 25,57$	720	670-750
<b>Контроль n =25</b>	$672 \pm 36,43$	658	528-768

Примітка. \* - вірогідність різниці щодо групи здорових дітей,  $p < 0,05$ . \*\* - вірогідність різниці щодо дітей, хворих на *H. pylori* (-) виразку ВДПК в стадії загострення,  $p < 0,05$ .

Таблиця 2

Кількість дітей, хворих на ВДПК, при різному вмісті тол-подібних рецепторів 4 залежно від стадії захворювання

Тол-подібний рецептор 4, пг/мл	Стадія загострення ВДПК n =54		Стадія неповної клініко-лабораторної ремісії ВДПК n =15	
	абсолютна кількість	%	абсолютна кількість	%
I квартиль (<850)	6	11,11±4,27	4	26,67±11,78
II квартиль (850-1230)	13	24,07±5,81	5	33,33±12,16
III квартиль (1230-1560)	15	27,78±6,09	4	26,67±11,78
IV 4 квартиль >1560	23	40,74±6,68*	2	13,33± 8,77

Примітка. \*- вірогідність різниці щодо дітей, хворих на *H. pylori* (+) ВДПК з середнім ступенем тяжкості захворювання,  $p < 0,05$ .

тяжкістю перебігу захворювання встановлено, що при тяжкому ступені захворювання рівень рецепторів становив ( $2302,5 \pm 186,99$ ) пг/мл і був вищим на 70,81% відносно норми ( $p < 0,001$ ). При середньому ступені тяжкості їх вміст був нижчим у 2,12 раза, ніж у хворих із тяжким перебігом, і становив ( $1083,77 \pm 52,13$ ) пг/мл ( $p < 0,001$ ), однак пе-

ревищував значення порівняно зі здоровими дітьми в 1,61 раза (рис.).

Таким чином, розвиток запальної реакції в СО ДПК супроводжується підвищенням рівня тол-подібних рецепторів 4, що достовірно залежить від тяжкості та стадії захворювання. У дітей із ВДПК у стадії загострення показник вмісту тол-

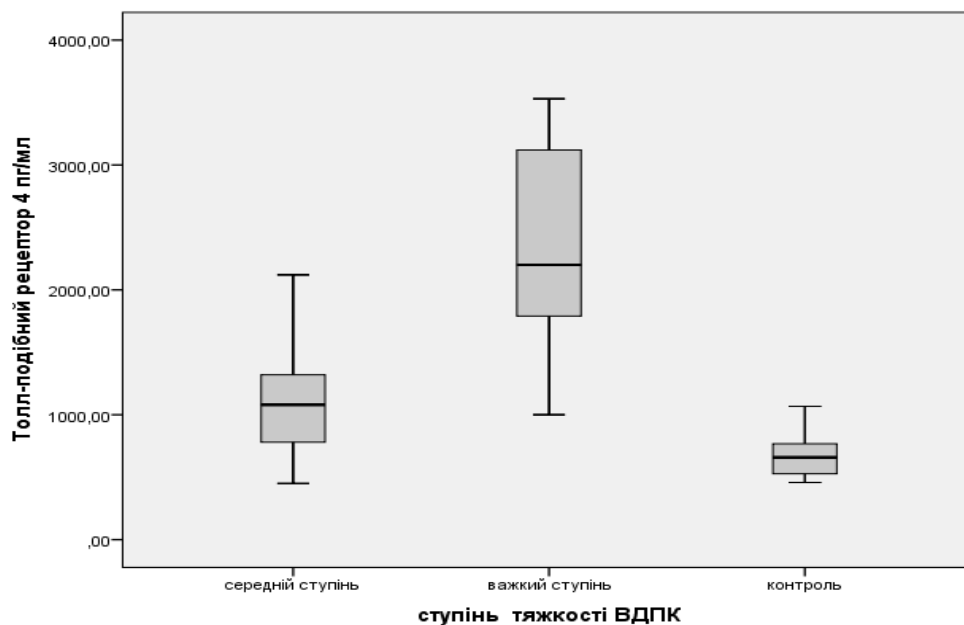


Рис. Вміст тол-подібних рецепторів 4, пг/мл у сироватці крові в дітей, хворих на ВДПК, залежно від тяжкості захворювання

подібних рецепторів 4 в сироватці крові може слугувати діагностичним маркером щодо визначення характеру перебігу захворювання.

### Висновки

Визначаються зміни показників вмісту тол-подібних рецепторів 4 в сироватці крові залежно

від стадії захворювання, тяжкості перебігу та наявності *H. pylori* інфекції.

У дітей із загостренням ВДПК виявлено підвищення показників тол-подібних рецепторів 4 у 2,2 раза порівняно з контрольною групою ( $1476,85 \pm 100,92$ ) пг/мл ( $p < 0,01$ ). Встановлено, що тол-подібних рецепторів рівень у сироватці крові був

вищим у *H. pylori* (+) дітей в 1,97 рази порівняно з *H. pylori* (-) пацієнтами в стадії загострення ВДПК.

При несприятливому протіканні захворювання рівень толл-подібних рецепторів 4 був достовірно вищий на 70,81% щодо норми та у 2,12 рази більшим, ніж у хворих із середнім ступенем тяжкості ВДПК ( $p < 0,001$ ).

### Перспективи подальших досліджень

Важливим є визначення в подальшому рівня толл-подібних рецепторів 4 у дітей з ВДПК, як діагностичного критерію тяжкості перебігу захворювання, і має враховуватись при лікуванні та диспансерному спостереженні.

**Література.** 1.Абатуров О.С. Роль механізмів неспецифічного захисту у розвитку запалення слизової оболонки шлунка у дітей з гелікобактерною інфекцією / О.С. Абатурова, О.М. Герасименко // Современная педиатрия. - 2012. - № 5. - С. 120-122. 2.Корниенко Е.А. Инфекция *Helicobacter pylori* у дітей: руководство / Е.А. Корниенко. - М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2011. 3.Маев И.В. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки: диагностика и лечение / И.В. Маев, Т.С. Оганесян, Ю.А. Кучерявый // Consilium Medicum. - 2010. - Т. 12. - №8. - С. 34-37. 4.Сокольник С.В. Стан цитокінового профілю, прооксидантної та антиоксидантної систем у дітей з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки залежно від цитотоксичності штамів *Helicobacter pylori* / С.В. Сокольник // Сучас. гастроентерол. - 2012. - № 6. - С. 33-37. 5.Kawai T., Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors [Text] // Nat. Immunol. - 2010. - №11(5). - P. 373-84. 6.Lagunes-Servin H. Toll-Like Receptors and Cytokines are Upregulated during *Helicobacter pylori* Infection in Children / H. Lagunes-Servin, J. Torres, C. Maldonado-Bernal, M. Pírez-Rodríguez // *Helicobacter*. - 2013. - Vol. 18. - P. 423-432. 7.NF-kappa B activation and potentiation of proinflammatory responses by the *Helicobacter pylori* CagA protein / S. Brandt, T. Kwok, R. Hartig, W. Kunig, [et al.] // Proc. Natl Acad. Sci. USA. - 2005. - № 102(26). - P. 9300-5. 8.Torok A.M. *Helicobacter pylori* Induces Interleukin-8 Secretion by Toll-Like Receptor 2 and Toll-Like Receptor / A.M. Torok // *Infect Immun*. - 2010. - Vol. 73(3). - P. 1523-1531. 9.Zunatas K. Pathogenesis of *Helicobacter pylori*

infection / K. Zunatas, G. Fantry // *Curr. Opin. Gastroenterol.* - 2010. - Vol. 33, № 15. - P. 66-71.

### ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ТОЛЛ-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ 4 У ДЕТЕЙ С ЯЗВОЙ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

**Резюме.** В статье представлены результаты обследования 69 детей с язвой двенадцатиперстной кишки (ЯДПК): 54 больных имели обострение заболевания, у 15 диагностирована стадия неполной клинической ремиссии. Показано, что содержание толл-подобных рецепторов 4 в сыворотке крови зависит от стадии, тяжести ЯДПК и наличия *H. pylori*, однако значительное повышение уровня относительно нормы было обнаружено у детей с тяжелой степенью заболевания ( $2302,5 \pm 186,99$  пг / мл) ( $p < 0,01$ ). Определение уровня толл-подобных рецепторов 4 может служить диагностическим критерием неблагоприятного течения ЯДПК у детей.

**Ключевые слова:** дети, язва двенадцатиперстной кишки, толл-подобные рецепторы 4, *H. pylori*.

### DIAGNOSTIC VALUE TOLL-LIKE RECEPTORS 4 IN CHILDREN WITH DUODENAL ULCER

*V.N. Dudnik, N.A. Buhlova*

**Abstract.** The article presents the results of examination of 69 children with duodenal ulcer: 54 patients had an exacerbation, 15 diagnosed with stage partial clinical remission. It is established that the content of toll-like receptor 4 in serum depends on the stage and severity of duodenal ulcer, presence of *H. pylori*, but a significant increase in performance relative to the norm were detected in children with severe disease ( $2302,5 \pm 186,99$  pg / ml) ( $p < 0,01$ ). Thus, determining the level of toll-like receptors 4 in the blood serum can serve as a predictor of unfavorable course in children.

**Key words:** children, duodenal ulcer, toll-like receptors 4, *H. pylori*.

**Vinnitsya National Pirogov Memorial Medical University**

*Clin. and experim. pathol.* - 2016. - Vol.15, №1 (55). - P.63-66.

Надійшла до редакції 20.02.2016

Рецензент – проф. Т.В. Сорокман

© В.М. Дудник, Н.О. Буглова, 2016