

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.33-002-078.33

И. Е. Смирнов, А. Ю. Харитоновна, А. Г. Кучеренко, А. А. Шавров

ЦИТОКИНЫ И МАТРИКСНЫЕ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ ПРИ ПАТОЛОГИИ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ

Научный центр здоровья детей РАМН, 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2/62

Представлены данные обследования 310 детей, средний возраст $11,1 \pm 4,7$ года с воспалительными и деструктивными поражениями слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Всем больным была выполнена диагностическая эзофагогастродуоденоскопия. Одновременно определяли концентрации интерлейкинов (ИЛ): ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, фактора некроза опухолей (ФНО α), матриксных металлопротеиназ: MMP-2, MMP-9, их тканевого ингибитора – TIMP-1 и эндотелина-1 в сыворотке крови методом твердофазного энзим-связанного иммуносорбентного анализа (enzyme-linked immunosorbent assay – ELISA). Эндогенную продукцию оксида азота (NO) гомогенатом слизистой оболочки желудка оценивали спектрофотометрическим методом при длине волны 520 нм. Установлены выраженные изменения цитокинов и MMP при воспалительных и язвенных повреждениях слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, связанные с колонизацией слизистой оболочки *Helicobacter pylori* (Hp). Показано, что цитокины и MMP вовлечены в развитие ее воспалительных и язвенных повреждений и могут быть включены в диагностический алгоритм оценки степени выраженности эрозивно-язвенных поражений верхнего отдела ЖКТ, а также использоваться для определения новых направлений в диагностике и лечении этих форм патологии у детей.

Ключевые слова: гастродуоденит у детей, эрозивно-язвенные поражения слизистой желудка, цитокины, оксид азота, матриксные металлопротеиназы

I. E. Smirnov, A. Yu. Kharitonova, A. G. Kucherenko, A. A. Shavrov

CYTOKINES AND MATRIX METALLOPROTEINASES IN CHILDREN WITH UPPER DIGESTIVE TRACT DISEASES

Children's Health Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, 2/62 Lomonosovsky Prosp., Moscow 119991

The paper gives the data of examination in 310 children (mean age 11.1 ± 4.7 years) with inflammatory and destructive lesions of the gastric and duodenal mucosa. All the patients underwent diagnostic esophagogastroduodenoscopy. The serum concentrations of interleukins (IL) (IL-6, IL-8, and IL-10), tumor necrosis factor- α (TNF- α), matrix metalloproteinases (MMP-2, MMP-9, their tissue inhibitor (TIMP-1), and endothelin-1 were simultaneously measured by a solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Endogenous nitric oxide (NO) production by a gastric mucosal homogenate was estimated by a spectrophotometric assay at a wavelength of 520 nm. Pronounced mucosal *Helicobacter pylori* (Hp) colonization-associated changes in cytokines and MMP were ascertained in inflammatory and ulcerative damages in the gastrointestinal mucosa. The cytokines and MMP were shown to be involved in the diagnostic algorithm to estimate the degree of erosive-ulcerative lesions in the upper gastrointestinal tract and to be used to determine new lines in the diagnosis and treatment of these forms of the diseases in children.

Key words: gastroduodenitis in children, erosive-ulcerative lesions of the gastric mucosa, cytokines, nitric oxide, matrix metalloproteinases

Широкое распространение болезней органов пищеварения у детей, малосимптомное течение, сложность их дифференциальной диагностики и трудности при выборе сроков и способов лечения определяют необходимость поиска малоинвазивных и точных методов оценки функционального состояния слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при ее воспалительных и деструктивных изменениях [2]. Кроме того, несмотря на появление в последние десятилетия большого количества современных эффективных антисекреторных препаратов

и разработку различных схем эрадикации *Helicobacter pylori* (Hp), интерес к раннему формированию язвенной болезни (ЯБ) не ослабевает [4]. Внедрение в широкую врачебную практику современных методов диагностики инфекции Hp, адекватное лечение язвенной болезни антибиотиками и другими препаратами, входящими в состав эффективных схем эрадикационной антихеликобактерной терапии, позволили снизить частоту рецидивирования, уменьшить количество осложнений заболевания [5]. Однако в этиологии и патогенезе воспалительных и деструктивных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) до настоящего времени существует много нерешенных вопросов. При этом следует учитывать, что при повреждении ЖКТ происходит увеличение продукции медиаторов воспа-

Для корреспонденции: Смирнов Иван Евгеньевич, д-р мед. наук, проф., зав. лаб. патофизиологии с блоком радионуклидных исследований НЦЗД, e-mail: smirnov@nczd.ru

ления, которые непосредственно определяют выраженность воспалительных или деструктивных изменений слизистой оболочки [1, 2]. Установлено, что нарушения продукции цитокинов или дисбаланс их оппозиционных пулов могут иметь значение в патогенезе хронических форм патологии верхнего отдела пищеварительного тракта у детей вследствие привлечения в очаг воспаления множества эффекторных клеток, что приводит к усилению цитокиноопосредованного повреждения слизистой оболочки [3, 6]. При инфицировании Нр, как и при любой другой инфекции, первыми включаются в защиту организма факторы неспецифической резистентности – фагоциты и мононуклеарные клетки. Внедрившись в организм, Нр вырабатывают и выделяют вещества, которые распознаются соответствующими рецепторами на поверхности фагоцитов, что приводит к активации этих клеток, их миграции в очаг инфекции, появлению полиморфно-ядерной инфильтрации слизистой оболочки. Нр обладает относительно низкой иммуногенностью, что обуславливает длительное взаимодействие микроорганизма с иммунной системой слизистых оболочек и персистенцию инфекции. Способность индуцировать воспалительный ответ различна у разных штаммов Нр и во многом определяется их стимулирующим влиянием на выработку эпителиальными клетками различных цитокинов [4, 10, 11, 19]. Вместе с тем к настоящему времени значение цитокинов в процессах ульцерогенеза, повреждения, защиты и репарации слизистых оболочек желудка и двенадцатиперстной кишки остается недостаточно ясным. Нужно учитывать также, что к процессам клеточной инфильтрации и дистрофии, вызванным высоким уровнем провоспалительных цитокинов, присоединяется активация макрофагов, фибробластов и других клеточных систем, которые начинают интенсивно синтезировать компоненты внеклеточного матрикса (ВКМ). Волокнистые компоненты ВКМ представлены преимущественно коллагеновыми и эластическими волокнами, поэтому активация процессов фиброгенеза сопровождается, как правило, уменьшением признаков воспаления и нарушениями структуры соединительной ткани ЖКТ, что во многом определяет функциональную несостоятельность последующих процессов рубцевания язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки [3, 7, 9]. Ведущим фактором образования фиброзной ткани является нарушение баланса между синтезом и разрушением белков ВКМ. Этот динамичный процесс контролируют матриксные металлопротеиназы (ММП), активность которых подавляется их тканевыми ингибиторами (ТИМП). ММП принадлежат к многочисленному семейству продуцируемых различными типами клеток Zn^{2+} - и Ca^{2+} -содержащих эндопептидаз, разрушающих протеиновые и протеогликановые компоненты ВКМ, включающие фибриллярный и нефибриллярный коллагены, фибронектин, ламинин и гликопротеины базальной мембраны [3, 9, 15].

В связи с этим при формировании воспалительных и деструктивных изменений слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта у детей определенное значение могут иметь изменения активности ММП-2, ММП-9 и их ингибитора ТИМП-1. Однако до настоящего времени недостаточно изучены изменения

ММП и участие различных регуляторов воспаления в формировании повреждений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, поэтому изучение динамики продукции этих соединений представляется важным для диагностики и прогнозирования течения этих форм патологии у детей.

Материалы и методы

Обследовано 310 детей в возрасте от 1 мес до 18 лет (средний возраст $11,1 \pm 4,7$ года) с воспалительными и деструктивными поражениями слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Всем больным была выполнена диагностическая эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) после предварительной беседы с родителями и подписания информированного согласия. Исследования верхнего отдела ЖКТ были выполнены ультратонкими видеогастроскопами «OLYMPUS» GIF N180 с помощью цифровой видеоэндоскопической системы EVIS EXERA-II фирмы «Olympus» (Япония).

Для описания эндоскопической картины использовали эндоскопический раздел Сиднейской классификации (1990) и общепринятую минимальную стандартную терминологию Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии (ESGE). В соответствии с этим все обследованные дети были распределены на 3 группы: 1-ю группу составили 209 больных с воспалительными изменениями верхнего отдела ЖКТ (68%), 2-ю группу – 91 пациент с эрозивными и язвенными дефектами слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (29%), референтную группу составили 10 (3%) детей с визуально неизменной слизистой оболочкой верхнего отдела ЖКТ. Для оценки изменений цитокинового профиля при патологии верхних отделов ЖКТ у детей определяли концентрации интерлейкинов (ИЛ): ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, фактора некроза опухолей (ФНО α), матриксных металлопротеиназ: ММП-2, ММП-9, их тканевого ингибитора – ТИМП-1 и эндотелина-1 в сыворотке крови методом твердофазного энзимсвязанного иммуносorbентного анализа (enzyme-linked immunosorbent assay – ELISA).

Эндогенную продукцию оксида азота (NO) гомогенатом слизистой оболочки желудка оценивали по уровням его метаболитов (NO_2^- и NO_3^-), определенных спектрофотометрическим методом при длине волны 520 нм на спектрофотометре DU-50 ("Beckman", США).

При изучении динамики ММП-2, ММП-9 и ТИМП-1 больные с эрозивно-язвенными поражениями были распределены на две подгруппы: 1-я – 12 больных с эрозивно-язвенными поражениями слизистой оболочки в стадии эпителизации и 2-я – 8 детей с признаками состоявшегося кровотечения из эрозивных и язвенных дефектов слизистой оболочки.

Содержание этих цитокинов определялось в сыворотке крови 45 больных, из них у 15 детей во время эндоскопического исследования были диагностированы воспалительные изменения, а у 20 больных визуализировались эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки. Референтная

группа описана выше. У всех детей с воспалительными и деструктивными изменениями слизистой оболочки определяли инфицирование *Helicobacter pylori* (Hр) с помощью быстрого уреазного теста на основе твердого волокнистого носителя – Хелпил-теста.

Все полученные данные обработаны статистически с использованием прикладного пакета Statistica 6.0. Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Проведенные эндоскопические исследования показали, что воспалительные изменения слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ у детей имели преимущественно перифокальный характер. Высокая выраженность воспалительного процесса была диагностирована у 29% больных. Перифокальное воспаление умеренной выраженности было выявлено у 57% обследованных детей, низкая степень активности воспаления отмечена у 14% пациентов. Эрозивно-язвенное поражение слизистой оболочки было представлено эрозивными дефектами желудка у 63 (82%) детей и эрозиями двенадцатиперстной кишки у 14 (18%) больных. Только у 4 (5%) больных эрозии наблюдались и в желудке, и в двенадцатиперстной кишке. Эрозии желудка чаще локализовались в антральном отделе – у 51 (81%) ребенка, тогда как в фундальном отделе они были диагностированы у 5 (8%) больных. Сочетанная локализация эрозивных дефектов слизистой в двух отделах желудка и более наблюдалась у 7 (11%) детей.

ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки была диагностирована у 13,5% детей. Активные язвенные дефекты желудка и двенадцатиперстной кишки были выявлены у 33% детей, а эндоскопическая картина неактивных язвенных дефектов отмечалась у 67% обследованных больных. В большинстве случаев (64%) активные язвенные дефекты слизистой оболочки у детей были единичными, множественные язвы были выявлены у 36% пациентов.

Анализ изменений содержания ИЛ-6 в сыворотке крови обследованных больных выявил существенное увеличение его концентраций при воспалительных и деструктивных изменениях слизистой оболочки по сравнению с уровнями у детей референтной группы в 5,7 и 8 раз соответственно. При этом уровень ИЛ-6 в сыворотке крови у детей с эрозивными и язвенными изменениями был в 1,4 раза выше по сравнению с гастродуоденитами (табл. 1). Содержание ИЛ-8 в сыворотке крови у всех обследованных больных также было увеличено более чем в 10 раз у детей с гастродуоденитами и в 13 раз у больных с эрозивными и язвенными поражениями на фоне выраженного инфицирования Hр по сравнению с референтной группой. Отмечено, что концентрации ИЛ-8 у больных с деструктивными изменениями слизистой оболочки были в 1,2 раза выше, чем у детей с гастродуоденитами. Такие существенные изменения уровней ИЛ-8 обусловлены тем, что ИЛ-8 секретируется в базолатеральных отделах эпителия, связывается с гликозаминогликанами тканевого матрикса, результатом чего является создание его биоактивного тканевого градиента, необходимого для клеточного притока. При

этом на синтез ИЛ-8 желудочным эпителием определенно влияют ФНО α и ИЛ-1 β [4, 8]. Установлено, что ИЛ-8 стимулирует адгезию нейтрофилов к эндотелию и последующую их экстравазацию, усиливая экспрессию нейтрофилами интегринов, которые связываются с межклеточными адгезивными молекулами (ICAM-1), продуцируемыми эндотелием [12, 16]. ИЛ-8 в 10 раз увеличивает экспрессию на поверхности нейтрофилов адгезивных молекул семейства β 2-интегринов и в 200 раз повышает их аффинитет к связываемым лигандам ICAM1,2,3, благодаря чему возрастает адгезивность нейтрофилов и облегчается их миграция в очаг воспаления. Активируя нейтрофилы, ИЛ-8 приводит к их дегрануляции, выбросу лизосомальных ферментов, эйкозаноидов (лейкотриенов) и активных метаболитов кислорода, которые обладают повреждающим слизистую оболочку действием [11]. Активированные нейтрофилы и сами начинают продуцировать ИЛ-8, усугубляя имеющиеся нарушения [13, 14]. Большинство исследователей отмечают увеличение экспрессии гена, кодирующего синтез ИЛ-8, усиление продукции и повышение содержания внутриклеточного ИЛ-8-протеина на поверхностном эпителии и lamina propria при инфицировании Hр [4, 13, 14, 19, 22]. Учитывая подтвержденную взаимосвязь CagA(+) штаммов Hр с риском развития ЯБ (особенно дуоденальных язв), можно полагать, что динамика продукции ИЛ-8 может быть одним из факторов, определяющих исход инфицирования [4, 8, 13].

Ранее было установлено, что после проведения успешной эрадикации Hр в течение месяца после завершения лечения у больных отмечалось достоверное снижение продукции ИЛ-8 клетками гастродуоденальной слизистой, сопровождавшееся редукцией воспалительного клеточного инфильтрата и более выраженное у пациентов с ЯБ двенадцатиперстной кишки [4, 5, 20]. Это позволяет также использовать определение уровней ИЛ-8 для оценки эффективности эрадикации Hр и прогноза развития рецидивов патологии гастродуоденальной зоны, что особенно важно у детей.

Динамика содержания ФНО α в сыворотке крови у обследованных детей характеризовалась повышением его уровня более чем в 5 и 6 раз у детей с эрозив-

Таблица 1
Динамика содержания ИЛ в сыворотке крови детей с воспалительными и деструктивными изменениями желудка и двенадцатиперстной кишки ($M \pm m$)

Изученные соединения, пг/мл	Гастродуоденит (n = 17)	Эрозии и язвы (n = 18)	Референтная группа (n = 10)
ИЛ-6	45,1 \pm 4,7*	63,4 \pm 6,1*	7,91 \pm 0,8
ИЛ-8	146,2 \pm 11,9*	178,6 \pm 9,2*	14,14 \pm 2,43
ИЛ-10	64,3 \pm 8,15*	41,9 \pm 5,7*	13,86 \pm 0,7
ФНО α	15,7 \pm 0,2*	19,13 \pm 0,9*	3,05 \pm 0,36

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3 звездочкой обозначены уровни значимости различий показателей ($p < 0,05$) по сравнению с контролем, * – уровни значимости различий показателей ($p < 0,05$) между всеми группами.

ными и язвенными процессами соответственно по сравнению с референтными значениями. При этом уровень ФНО α в крови у больных с эрозиями и язвами слизистой ЖКТ был в 1,2 раза выше, чем у детей с гастродуоденитами (см. табл. 1).

Эти данные свидетельствуют, что при Нн-колонизации слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки ФНО α оказывается вовлеченным в развитие ее воспалительных изменений и повреждение эпителия [21]. Установлено также, что ФНО α вместе с интерфероном γ (ИФ- γ) стимулирует экспрессию молекул класса II основного комплекса гистосовместимости на поверхности эпителиоцитов, которые в дальнейшем при распознавании их CD4⁺ Т-клетками способствуют разрушению эпителия [23]. У Нр-инфицированных лиц обнаруживается достоверное повышение продукции ФНО α клетками гастродуоденальной слизистой наряду с другими провоспалительными цитокинами. Более того, ФНО α -синтезирующие клетки обнаруживают только у Нр-инфицированных лиц [10, 11, 19, 21].

При этом большее увеличение продукции ФНО α у обследованных нами детей с эрозиями и язвами слизистой ЖКТ согласуется с данными, указывающими на участие ФНО α в активировании процессов апоптоза клеток гастродуоденальной слизистой оболочки. При этом одним из стимулирующих апоптоз факторов является уреазы Нр. Тесная корреляция между активностью уреазы Нр и уровнем апоптоза в антральном отделе желудка у больных ЯБ двенадцатиперстной кишки была выявлена в фазе рецидива [16, 18].

В связи с этим особый интерес представляет анализ продукции ФНО α гастродуоденальной слизистой у больных с регенерирующими эрозиями и язвами, так как установлена митогенная активность ФНО α по отношению к клеткам слизистой оболочки желудка человека *in vitro* (в совокупности с ростовыми факторами) [14]. Выявлено, что ФНО α стимулирует образование и рост грануляционной ткани, участвует в процессах ангиогенеза при ЯБ, определяет динамику восстановления слизистой оболочки, контролирует взаимодействие эпителия и окружающих его клеток [14, 15]. Кроме того, ФНО α потенцирует синтез ИФ- γ и ИЛ-10, а также способствует дифференцировке наивных CD4⁺-клеток в Th1-субпопуляцию.

Важно отметить, что наибольший подъем уровня ИЛ-10 в сыворотке крови наблюдался нами у детей с гастродуоденитами и был в 4,6 раза выше по сравнению с таковым в референтной группе. С прогрессированием заболевания и развитием эрозий и язв слизистой оболочки отмечалось снижение ИЛ-10 в 1,5 раза по сравнению с его уровнями у больных гастродуоденитами, при этом концентрации ИЛ-10 у детей с эрозивными и язвенными процессами были увеличены в 3 раза по сравнению с уровнем у детей референтной группы.

При анализе соотношений провоспалительных и противовоспалительных цитокинов нами было выявлено их значительное повышение у детей с воспалительными и деструктивными изменениями гастродуоденальной слизистой в 1,3 и 2,3 раза соответственно по сравнению с референтными данными преимущественно за счет выраженного преобладания продук-

Таблица 2
Динамика соотношений уровней цитокинов с воспалительными и деструктивными изменениями желудка и двенадцатиперстной кишки ($M \pm m$)

Изученные параметры, усл. ед.	Гастродуоденит	Эрозии и язвы	Референтная группа
ИЛ-6/ИЛ-10	0,73 \pm 0,03*	1,5 \pm 0,25*	0,57 \pm 0,07
ИЛ-8/ИЛ-10	2,36 \pm 0,15*	4,31 \pm 0,4*	1,02 \pm 0,12
ФНО α /ИЛ-10	0,28 \pm 0,01*	0,48 \pm 0,05*	0,22 \pm 0,04

ции провоспалительных цитокинов над противовоспалительными (табл. 2).

Наряду с этим проведенные нами исследования показали, что при воспалительных и деструктивных изменениях слизистой оболочки концентрации эндотелина-1 в сыворотке крови увеличивались более чем в 2 и 3 раза соответственно по сравнению с его референтными значениями. Причем уровень эндотелина-1 в сыворотке крови у детей с эрозивно-язвенными поражениями был в 1,3 раза выше по сравнению с его содержанием у больных гастродуоденитами. Такая высокая экспрессия эндотелина-1 в системном кровообращении указывает на его непосредственное участие в формировании воспалительных и эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной слизистой вследствие развития вазоконстрикции сосудов слизистого и подслизистого слоев, адгезии лейкоцитов, активации тромбоцитов и микроциркуляторных нарушений.

Причем у детей с воспалительными изменениями было выявлено значимое повышение локальных концентраций оксида азота (NO) в гастробиоптатах в 1,3 раза по сравнению с таковым в контрольной группе, а у детей с эрозивно-язвенными поражениями слизистой было определено уменьшение его локальной продукции в 1,4 раза по сравнению с референтным уровнем. Установлено также значимое увеличение уровня NO в крови у больных с воспалительными изменениями гастродуоденальной слизистой, в 1,8 раза превышавшее его локальную продукцию у больных с эрозивно-язвенными поражениями (табл. 3).

При анализе изменений содержания ММП и их соотношений с ТИМП-1 было установлено, что соотношения ММП-2/ТИМП-1 у детей с эрозиями и язвами слизистой ЖКТ в стадии эпителизации были в 2,4 раза ниже по сравнению с пациентами из группы контроля, при этом отмечались высокая активность ТИМП-1 и одновременное снижение уровней ММП-2, приводящие к нарушению баланса между процессами синтеза и распада компонентов ВКМ с преобладанием процессов образования матриксных компонентов, способствующих регенерации эрозивных и язвенных дефектов [17, 24].

У больных детей с состоявшимся кровотечением из эрозивных и язвенных дефектов слизистой было выявлено выраженное снижение уровня ТИМП-1 и исходное значение ММП-2, что было в 2 раза выше, чем у детей референтной группы. Выявленные изменения

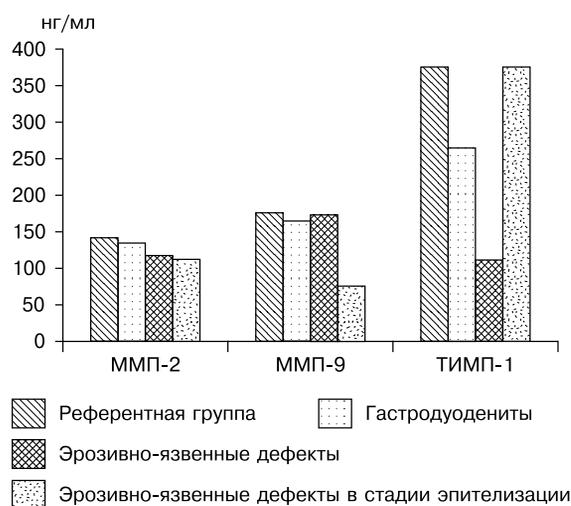
Таблица 3

Динамика содержания эндотелина-1 в сыворотке крови и NO в гомогенате слизистой оболочки детей с воспалительными и деструктивными изменениями желудка и двенадцатиперстной кишки ($M \pm m$)

Изученный параметр	Гастродуоденит (n = 18)	Эрозии и язвы (n = 17)	Референтная группа (n = 10)
Эндотелин-1, ммоль/мл	0,56 ± 0,08*	0,74 ± 0,03*	0,26 ± 0,03
NO, мкМ/л/мг белка	116,5 ± 10,3*	63,6 ± 5,2*	87,1 ± 6,4

содержания матриксных металлопротеиназ и их ингибитора свидетельствуют о преобладании процессов распада компонентов ВКМ и снижении образования матриксных компонентов, способствующих регенерации дефектов слизистой оболочки ЖКТ.

При анализе соотношений ММП-9 и ТИМП-1 были выявлены аналогичные закономерности изученных параметров, как и при определении соотношений ММП-2 и ТИМП-1 (см. рисунок). Высокий уровень ММП-9 при одновременном снижении ТИМП-1 сопровождается нарушением баланса компонентов матрикса слизистой ЖКТ и протеолитическому разложению ее фибриллярных структур, что способствует развитию деструктивных изменений слизистой оболочки, осложняющихся кровотечением. Напротив, увеличение активности ТИМП-1 и снижение уровней ММП-9 приводят к снижению утилизации протеинов ВКМ, способствуют перестройке архитектоники слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки с формированием соединительнотканых рубцов [3, 24]. В связи с этим можно полагать, что снижение фибрирования за счет преобладания ТИМП-1 свидетельствует о высокой активности процессов регенерации эрозивных и язвенных дефектов слизистой оболочки, а его увеличение в 2 раза за счет уменьшения актив-



Изменение содержания ММП и их ингибитора в сыворотке крови детей с воспалительными и деструктивными изменениями слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

ности ТИМП-1 по сравнению с референтным уровнем является дополнительным прогностическим признаком активной стадии деструктивных изменений с возможным развитием желудочно-кишечного кровотечения у детей.

Таким образом, выраженные нарушения эндогенной продукции изученных биологически активных соединений при воспалительных и эрозивно-язвенных изменениях слизистой оболочки ЖКТ у детей свидетельствуют о том, что эти активные факторы могут быть включены в диагностический алгоритм дифференциальной диагностики воспаления и оценки степени выраженности эрозивно-язвенных поражений верхнего отдела ЖКТ, а также использоваться для определения новых направлений в диагностике и лечении этих форм патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Видмина Т. А., Шабунина Е. И., Жукова Е. А. и др. // Рос. педиатр. журн. – 2004. – № 1. – С. 26–29.
2. Галова Е. А. // Цитокины и воспаление. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 48–51.
3. Казачков Е. Л., Казмирова А. А. // Арх. пат. – 2009. – № 4. – С. 43–45.
4. Кондрашина Э. А., Калинина Н. М., Давыдова Н. И. и др. // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 4. – С. 3–11.
5. Лохматов М. М., Рыжкова Л. А., Харитонова А. Ю., Смирнов И. Е. // Рос. педиатр. журн. – 2010. – № 5. – С. 14–17.
6. Щербак В. А. // Вопр. соврем. педиат. – 2007. – Т. 6, № 6. – С. 54–57.
7. Arnould C., Lelièvre-Pégorier M., Ronco P., Lelongt B. // J. Am. Soc. Nephrol. – 2009. – Vol. 20, N 10. – P. 2171–2180.
8. Chavez E., Sarmiento F., Lopez M. et al. // Rev. Med. Chil. – 1998. – Vol. 126, N 2. – P. 139–143.
9. Ganguly K., Swarnakar S. // J. Pineal. Res. – 2009. – Vol. 47, N 1. – P. 43–55.
10. Genta R. M. // Semin. Gastrointest. Dis. – 1997. – Vol. 8. – P. 2–11.
11. Go M. F., Crowe S. E. // Gastroenterol. Clin. – 2000. – Vol. 29, N 3. – P. 123–130.
12. Ding Y., Kim J. K., Kim S. I. et al. // J. Biol. Chem. – 2010. – Vol. 48, N 6. – P. 379–382.
13. Kikuchi T., Kato K., Ohara S. et al. // Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi. – 1999. – Vol. 96, N 8. – P. 933–940.
14. Kim J. M., Kim J. S., Jung H. C. et al. // Scand. J. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 35, N 1. – P. 40–48.
15. Kobayashi K., Kashima K., Higuchi K., Arakawa T. // Nippon Rinsho. – 1998. – Vol. 56, N 9. – P. 2215–2222.
16. Kohda K., Tanaka K., Aiba Y. et al. // Gut. – 1999. – Vol. 44. – P. 456–462.
17. Laishram P., Amartya M., Debjit S. // World J. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 17, N 28. – P. 3310–3321.
18. Laishram P., Anamika V., Snehasikta S. // J. Pineal. Res. – 2011. – Vol. 51, N 1. – P. 61–74.
19. Lindholm C., Quiding P., Lunroth H. et al. // Infect. and Immun. – 1998. – Vol. 66, N 12. – P. 5964–5971.
20. Messa C., DiLeo A., Greco B. et al. // Immunopharmacol. Immunotoxicol. – 1996. – Vol. 18. – P. 1–13.
21. Noach L. A., Bosma N. B., Oansen J. et al. // Scand. J. Gastroenterol. – 1994. – Vol. 29, N 5. – P. 425–429.
22. Sharma S. A., Tummuru M. K., Blaser M. J., Kerr L. D. // J. Immunol. – 1998. – Vol. 160. – P. 2401–2407.
23. Smythies L. E., Waites K. B., Lindsey J. R. et al. // J. Immunol. – 2000. – Vol. 165. – P. 1022–1029.
24. Swarnakar S., Mishra A., Ganguly K., Sharma A. V. // J. Pineal. Res. – 2007. – Vol. 43, N 1. – P. 56–64.

Поступила 08.12.11

Сведения об авторах:

Харитонова Анастасия Юрьевна, врач эндоскопического отделения НИИ педиатрии НЦЗД; Кучеренко Алла Георгиевна, д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. лаб. патофизиологии с блоком радионуклидных исследований НЦЗД; Шавров Андрей Александрович, д-р мед. наук, зав. эндоскопическим отд-нием НИИ педиатрии НЦЗД