

НОВЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРОДУОДЕНИТА У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА (ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ)

УДК 616.342—002.2—053.2—092

Поступила 06.10.09 г.



Е.А. Галова, к.м.н., научный сотрудник;
Н.Е. Сазанова, д.м.н., главный научный сотрудник

Нижегородский НИИ детской гастроэнтерологии Росмедтехнологии, Н. Новгород

Цель исследования — разработка новых критериев диагностики и лечения хронического гастродуоденита различной этиологии у детей дошкольного возраста на основе изучения его клинико-морфологических и иммунологических особенностей.

Материалы и методы. Клинические наблюдения и лабораторно-инструментальные исследования проведены у 106 детей в возрасте 4—7 лет (52 мальчика и 54 девочки) с хроническим гастродуоденитом (ХГД) с определением содержания цитокинов ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-4 в натощаковой порции желудочного сока.

Результаты исследования. ХГД, ассоциированный с *H. pylori*, характеризуется высокой частотой (100%; $p=0,0389$) болевого абдоминального синдрома, сочетанным поражением антрального отдела желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки (94%; $p=0,0138$) с наличием нодулярных изменений в гастродуоденальной слизистой оболочке у половины больных ($p=0,0076$) и превалированием диффузного воспаления в желудке (80%; $p=0,0018$). ХГД на фоне пищевой аллергии, независимо от наличия *H. pylori*, характеризуется интенсивным болевым синдромом (60%; $p=0,0210$), наличием у трети больных изолированного дуоденита, эрозивных (32%; $p=0,0480$) и субатрофических (25%; $p=0,0348$) изменений в гастродуоденальной слизистой оболочке, преобладанием поверхностных форм гастрита (67%; $p=0,0035$).

Установлено, что ХГД у детей дошкольного возраста сопровождается увеличением концентрации ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-4 в натощаковой порции желудочного сока. Степень повышения ИЛ-1 β , отмечаемого у большинства больных (86%), сопряжена с периодом заболевания ($\gamma=0,36$; $p=0,0101$). Уровень ФНО- α повышен у половины детей (51%), коррелирует с выраженностью ($\gamma=0,50$; $p=0,0049$) и активностью воспаления ($\gamma=0,46$; $p=0,0345$) в слизистой оболочке желудка. Цитокиновый профиль желудочного сока при ХГД, ассоциированном с *H. pylori*, характеризуется повышением ИЛ-1 β и ФНО- α , а при ХГД на фоне пищевой аллергии — увеличением концентрации ИЛ-1 β и ИЛ-4.

Выявленные особенности цитокинового профиля желудочного сока при ХГД, в том числе в зависимости от этиологического фактора заболевания, отражают не только характер взаимосвязей цитокинов с показателями секреторного иммунитета, маркерами аллергии и пищевой сенсibilизации, но и приоритетную направленность местного иммунного ответа в слизистой оболочке желудка: при НВ-ассоциированном гастрите — Th1-тип, при пищевой аллергии — Th2-тип — и могут служить дополнительными диагностическими критериями и являться основой дифференцированного подхода к лечению больных детей.

Ключевые слова: хронический гастродуоденит, гастрит, цитокины.

English

New mechanisms of a chronic gastroduodenitis pathogenesis in children of a preschool age (immunologic aspects)

E.A. Galova, c.m.s., scientific worker;
N.E. Sazanova, MD, chief scientific worker

Nizhny Novgorod SRI of infantile gastroenterology of the Rusmedtechnology, N. Novgorod

Aim of work is elaboration of the different etiology chronic gastroduodenitis diagnosis and treatment new criteria in children of a preschool age on a basis of its clinicomorphological and immunologic peculiarity study.

Materials and methods. The clinical observations and laboratory and instrumental investigations are made in 106 children at the age of 4—7

Для информации: Галова Елена Анатольевна, тел. раб. 8(831)436-03-84; тел. моб. +7 920-295-18-36; e-mail: Galova75@mail.ru.

years (52 boys and 54 girls) with a chronic gastroduodenitis (ChGD) with detection of the cytokine IL-1 β , FNO- α and IL-4 content in a gastric juice portion on an empty stomach.

Results of investigation. A ChGD, associated with *H. pylori*, is characterized by a high rate (100%; $p=0.0389$) of a painful abdominal syndrome, a combined lesion of the stomach antral department and duodenal bulb (94%; $p=0.0138$) with nodular changes in a gastroduodenal mucous membrane in half of the patients ($p=0.0076$) and a diffusive inflammation in the stomach prevailing (89%; $p=0.0018$). A ChGD at the background of alimentary allergy, independently from *H. pylori*, is characterized by intensive painful syndrome (60%; $p=0.0210$), an isolated duodenitis in a third of patients, the erosive (32%; $p=0.0480$) and subatrophic (25%; $p=0.0348$) changes in a gastroduodenal mucous membrane, a prevailing of the gastritis superficial forms (67%; $p=0.0035$).

It is established, that a ChGD in children of a preschool age is accompanied by the IL-1 β , FTN- α and IL-4 concentration increase in a gastric juice portion on an empty stomach. A degree of the IL-1 β increase, observed in a majority of patients (86%), is connected with a period of disease ($\gamma=0.36$; $p=0.0101$). A FTN- α level is increased in a half of children (51%) and correlates with expression ($\gamma=0.50$; $p=0.0049$) and activity of inflammation ($\gamma=0.46$; $p=0.0345$) in the stomach mucous membrane. A cytokine profile of a gastric juice at a ChGD, associated with *H. pylori*, is characterized by the IL-1 β and FTN- α increase, and the IL-1 β and IL-4 concentration increase at a ChGD at the background of alimentary allergy.

The revealed peculiarities of a gastric juice cytokine profile at a ChGD, depending on etiologic factor of disease, reflect not only a character of the cytokine relationships with the secretory immunity values, the markers of allergy and alimentary sensibilization, but a priority direction of a local immune response in the stomach mucous membrane: a Th1-type at a HB-associated gastritis, a Th2-type at an alimentary allergy, and can serve as additional diagnostic criteria and be a basis for differential approach to treatment of children.

Key words: chronic gastroduodenitis, cytokine, gastritis.

Высокая распространенность воспалительных заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки у детей со смещением начала болезни на возраст 4—6 лет [1—4], значительный удельный вес их в структуре гастроэнтерологической заболеваемости [5, 6], рецидивирующее и прогрессирующее течение [7] обуславливают актуальность проблемы хронического гастродуоденита у детей дошкольного возраста.

Одним из основных этиологических факторов хронических воспалительных заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки у детей считается инфекция *H. pylori* [8]. Вместе с тем данные о роли этого микроба при хроническом гастродуодените у пациентов дошкольного возраста весьма противоречивы и требуют дальнейшего уточнения [9—11].

Особое место в генезе гастродуоденальной патологии у больных младшей возрастной группы занимает аллергический фактор [12—14]. Значимость его повышается в связи с неуклонным ростом сенсибилизации детского населения в условиях экологического неблагополучия [15].

Активно исследуются особенности течения хронического гастродуоденита при сочетанном действии инфекционного и аллергического факторов в силу их высокой распространенности среди детского населения.

В патогенезе хронического гастродуоденита наименее изучены иммунологические механизмы, в том числе роль цитокинов, не определена их диагностическая и прогностическая значимость [16].

Цитокины, являясь начальным звеном активации иммунного ответа, определяют эффективность и тип иммунологического реагирования на инфекционные и неинфекционные агенты, принимают непосредственное участие в развитии и регуляции местных воспалительных и иммунных реакций [17]. Однако литературные данные, посвященные роли про- и противовоспалительных цитокинов при гастродуоденальной патологии у детей, единичны и касаются, как пра-

вило, их определения в сыворотке крови [18, 19], а у больных младшей возрастной группы — практически отсутствуют [20]. Между тем изучение профиля про- и противовоспалительных цитокинов, синтезируемых непосредственно в очаге воспаления, во взаимосвязи с особенностями клинического течения гастродуоденита, морфофункциональными изменениями в органах гастродуоденальной системы, показателями местной защиты и с учетом ведущего этиологического фактора заболевания (инфекционного, аллергического) позволит расширить знания о патогенезе воспалительных заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки, будет способствовать совершенствованию их диагностики и лечения.

Цель исследования — выявление особенностей клинического течения заболевания и морфофункционального состояния желудка и двенадцатиперстной кишки при хроническом гастродуодените, ассоциированном с *H. pylori*, пищевой аллергией и при их сочетании, у детей дошкольного возраста и установление клинико-патогенетического и диагностического значений изменений уровня про- и противовоспалительных цитокинов в желудочном соке у обследованных больных на основании изучения содержания ИЛ-1 β , TNF- α и ИЛ-4 в пищеварительном секрете.

Материалы и методы. Обследовано 106 детей (52 мальчика и 54 девочки) в возрасте 4—7 лет с воспалительными заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки: хроническим гастродуоденитом — 76 больных, хроническим дуоденитом — 26 и хроническим гастритом — 4 ребенка. Диагноз основного заболевания устанавливали в соответствии с рабочей классификацией хронического гастрита, дуоденита, гастродуоденита у детей, утвержденной на IX съезде педиатров России «Детское здравоохранение России: стратегия развития» (Москва, 19—22 февраля 2002 г.), диагноз сопутствующей патологии — согласно МКБ-X (1995).

В зависимости от ведущего этиологического фактора болезни выделены 3 группы больных с воспалительными заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки:

1-я группа — 17 детей с хроническим гастритом и гастродуоденитом, ассоциированными с *H. pylori* — ХГД+НР;

2-я группа — 46 больных с воспалительными заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки на фоне пищевой аллергии в виде атопического дерматита (легкого или среднетяжелого течения) или дерматоинтестинальной ее формы — ХГД+ПА;

3-я группа — 43 пациента с хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с *H. pylori* и пищевой аллергией — ХГД+НР+ПА.

Наличие инфицирования желудка хеликобактериями подтверждалось морфологическим методом — путем бактериоскопии при гистологическом исследовании слизистой оболочки желудка.

С целью выявления пищевой аллергии выполнялось комплексное аллергологическое обследование, включавшее сбор аллергологического анамнеза, анализ пищевого дневника, скарификационные кожные пробы с пищевыми аллергенами, определение в сыворотке крови уровня общего IgE и специфических IgG-антител к пищевым аллергенам. При клинической характеристике пищевой аллергии пользовались рабочей классификацией И.М. Воронцова и О.А. Матальгиной (1986). При постановке диагноза «атопический дерматит» применялась современная рабочая классификация, приведенная в научно-практической программе «Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика» (Москва, 2000).

Проведено определение цитокинов: интерлейкинов — ИЛ-1 β и ИЛ-4 и туморонекротического фактора — TNF- α — в натошковой порции желудочного сока после его нейтрализации NaHCO₃ с помощью тест-системы ООО «Протеиновый контур» (С.-Петербург, Россия).

Результаты иммунологического исследования желудочного сока сравнивали с аналогичными показателями, полученными сотрудниками института при обследовании детей без воспалительных изменений в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки, составивших группу контроля и принятых условно за норму.

Статистическая обработка полученных данных проведена в соответствии с современными методами статистического анализа (Реброва О.Ю., 2002), интегрированными в ряде прикладных программ — Statistica 6.0 и «Биостат» — в соответствии с общепринятыми методами медицинской статистики. Проверка нормальности распределения проводилась методом Колмогорова—Смирнова. В связи с отсутствием нормального распределения признака в группах использовали непараметрические методы медицинской статистики. Описательная статистика количественного признака включала медиану (Me), интерквартильный размах (Q25—Q75). Для сравнения количественных и качественных показателей между группами использовали со-

ответственно метод Манна—Уитни (U) для несвязанных групп и критерий χ^2 Пирсона, в том числе с поправкой Йетса (χ^2_{Yates}) в случаях с малыми частотами. Рассчитывали коэффициенты корреляции γ . Нулевые гипотезы отвергались при достигнутом уровне значимости соответствующего статистического критерия $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Наиболее существенными факторами риска, способствующими формированию хронических заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки у детей дошкольного возраста, явились: наследственная отягощенность по гастродуоденальной (38%) и аллергической (30%) патологии, неблагоприятное течение беременности (52%), осложнения интранатального и перинатального периодов (55%), раннее искусственное вскармливание (45%), перенесенные детские инфекции (69%), острые воспалительные заболевания (61%) и кишечные инфекции (27%).

У больных ХГД+НР, в отличие от детей 2-й и 3-й групп, отмечена высокая частота (41%, $p=0,0176$; $p=0,0052$) язвенной болезни желудка и/или двенадцатиперстной кишки у родственников I линии родства наряду с низкой (6%, $p=0,0187$; $p=0,0344$) частотой аллергических заболеваний в семейном анамнезе, ранних (до 3 мес) перевод на искусственное вскармливание большинства детей (71%, $p=0,0386$; $p=0,0345$), наличие анемии на первом году жизни у трети больных ($p=0,0246$). Выявленные особенности согласуются с литературными данными о значении указанных факторов в формировании НР-ассоциированного гастрита у детей [21].

Для больных 2-й и 3-й групп по сравнению с 1-й были характерны высокая наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям (37%, $p=0,0187$ и 33%, $p=0,0344$) и низкая — по язвенной болезни желудка и/или двенадцатиперстной кишки (13%, $p=0,0176$ и 9%, $p=0,0052$), манифестация на первом году жизни атопического дерматита (72%, $p=0,0001$ и 74%, $p=0,0001$) и аллергического гастроинтестинального синдрома в виде метеоризма, кишечных коликов, диареи или запоров, срыгиваний (43%, $p=0,0252$ и 40%, $p=0,0406$), что, несомненно, могло указывать на раннее формирование аллергического поражения желудочно-кишечного тракта у детей обеих групп.

Клиническая картина хронического гастродуоденита у больных наблюдаемых групп характеризовалась различной степенью выраженности болевым и диспептическим синдромами в сочетании с признаками хронической интоксикации и начальными проявлениями астеновегетативного синдрома.

Характерным было наличие болей после еды (58%), реже (24%) связь болевого синдрома с приемом пищи отсутствовала или отмечались боли натощак (18%). Диспептический синдром проявлялся тошнотой (31%), рвотой (39%), отрыжкой (14%) и редко изжогой (2%). Нарушения стула в виде склонности к запорам наблюдались у половины (53%) больных, разжижение стула и периодические поносы выявлялись в 47% случаев. При объективном осмотре установлены пальпаторная болезненность в эпигастральной и/или пилорoduоденальной областях (83%), реже (51%) — в правом под-

реберье и/или положительные пузырьные симптомы. Обнаруживались признаки хронической интоксикации (56%) в виде бледности кожных покровов, периорбитальных теней, начальные проявления вегетативной дисфункции (13%).

При изучении функционального состояния желудка методом слюварного ацидотеста у большинства больных (80%) выявлена гиперацидность с сохранением ощелачивающей функции антрального отдела желудка натошак или тенденция к гиперацидности.

Определены некоторые особенности клинической картины хронического гастродуоденита в каждой из изучаемых групп больных.

Так, для 1-й группы по сравнению со 2-й и 3-й группами характерными были: высокая частота (100%) болевого синдрома, натошачевый характер болей у четверти (24%) пациентов, наличие неприятного запаха изо рта у трети больных (29%, $p=0,0492$; $p=0,0119$) и сниженный аппетит у большинства детей (82%, $p=0,0469$; $p=0,0118$).

Хронический гастродуоденит на фоне пищевой аллергии во 2-й и 3-й группах характеризовался большей выраженностью болевого синдрома (интенсивные, приступообразные боли в животе) у большинства (64%, $p=0,0210$ и 60%, $p=0,0383$) больных, с преобладанием болей после еды (56% и 58%). Наряду с этим отмечались признаки, характерные для пищевой аллергии: кожные проявления атопического дерматита легкого или среднетяжелого течения, преходящие зудящие кожные аллергические сыпи при употреблении аллергенных продуктов, также определялись изменения сосочкового слоя слизистой оболочки языка по типу «географического» (20%, $p=0,0495$ и 26%, $p=0,0233$), периферическая эозинофилия ($\geq 5\%$) более чем у половины (56 и 51% соответственно) обследованных детей, повышение уровня общего IgE ($130,5 \pm 14,47$ МЕ/мл, $p=0,0001$ и $102,2 \pm 21,35$ МЕ/мл, $p=0,0010$) и частое выявление повышенных титров специфических IgG-антител к пищевым аллергенам в сыворотке крови (78 и 64% соответственно). Результаты кожного тестирования подтверждали наличие пищевой сенсibilизации у больных этих групп. Наиболее значимыми аллергенами для них являлись коровье молоко (71 и 72%), куриное яйцо (57 и 84%, $p=0,0490$), мясо курицы (38 и 76%, $p=0,0124$), репе рис (33 и 56%), пшеница (29 и 56%), гречиха (38 и 36%), овес (35 и 48%), свинина (24 и 52%), рыба (38 и 36%), рожь (29 и 36%) и говядина (5 и 48%, $p=0,0024$).

Отсутствие различий в характере и частоте основных клинических проявлений гастродуоденита у пациентов 2-й и 3-й групп наряду с преобладанием в клинической картине признаков, характерных для пищевой аллергии, а не для НР-ассоциированного гастрита, могло свидетельствовать об общности патогенетических механизмов формирования заболевания у этих детей с ведущей ролью пищевой аллергии.

По данным эзофагогастродуоденоскопии, для хронического гастродуоденита у детей наблюдаемых групп было характерно сочетанное поражение слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (71%), преобладавшее над изолированным дуоденитом (25%)

и изолированным гастритом (4%), редкое выявление эзофагита (14%), преимущественно эритематозные и/или экссудативные формы воспаления в гастродуоденальной слизистой оболочке, наличие моторных нарушений в виде дуоденогастрального и гастроэзофагального рефлюксов у 21% обследованных.

Особенностями эндоскопической картины у больных ХГД+НР являлись высокая частота пангастрита (65%, $p=0,0175$; $p=0,0390$) и сочетанного поражения антрального отдела желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки (94%, $p=0,0138$) с обнаружением в слизистой оболочке этих отделов у половины пациентов (53 и 44% соответственно) нодулярных изменений, характерных для НР-ассоциированного гастродуоденита [11, 21].

При ХГД+ПА, наряду с меньшей по сравнению с ХГД+НР частотой сочетанного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, особенно антрального отдела и луковицы двенадцатиперстной кишки (54%, $p=0,0011$), с выявлением в этих отделах эритематозных и/или экссудативных форм воспаления слизистой оболочки (54 и 50% соответственно), в 2 раза реже диагностирован пангастрит (30%, $p=0,0175$). Вместе с тем у трети больных (37%, $p=0,0047$) выявлялся изолированный дуоденит, отмечались эрозивные изменения в слизистой оболочке антрума (32%, $p=0,0480$) и субатрофические — в луковице (25%, $p=0,0348$) и постбульбарных отделах двенадцатиперстной кишки (29%, $p=0,0138$), характерные для пищевой аллергии [13, 22].

Эндоскопические изменения в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки у больных 3-й группы были аналогичны таковым при ХГД+ПА за исключением меньшей частоты выявления эрозивных (9%, $p=0,0294$) и субатрофических (8%, $p=0,0209$) изменений.

По данным гистологического исследования, у пациентов 1-й группы наибольшая выраженность воспалительного процесса отмечалась в слизистой оболочке антрального отдела желудка, где преобладал диффузный (80%, $p=0,0018$; $p=0,0220$) и активный (73%, $p=0,0024$; $p=0,0180$) гастрит. У детей 2-й и 3-й групп, напротив, преобладали поверхностные (67%, $p=0,0035$ и 54%, $p=0,0286$) и неактивные (75%, $p=0,0024$ и 64%, $p=0,0180$) формы воспалительного процесса в слизистой оболочке антрума, а наибольшие изменения выявлялись в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки в виде диффузного (65 и 61%) и активного (60 и 54%) дуоденита.

Выявленные особенности морфологических изменений в гастродуоденальной слизистой оболочке по данным эндоскопического и гистологического исследований: наибольшая их выраженность в слизистой оболочке желудка у больных ХГД+НР и, напротив, в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки у пациентов 2-й и 3-й групп, очевидно, обусловлены неоднородностью этиологических факторов и патогенетических механизмов гастродуоденита — ведущей ролью инфекции *H. pylori* в 1-й группе и вторичной ее значимостью в двух других группах, где основными являются аллергические механизмы.

Впервые был изучен профиль про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , TNF- α , ИЛ-4) в натощаковой порции желудочного сока у детей дошкольного возраста при хроническом гастродуодените. Отмечено повышение их содержания по сравнению с показателями у детей контрольной группы. Уровень ИЛ-1 β (медиана и интерквартильный размах) составил 38,6 пг/мл (от 29,3 до 67,4 пг/мл), $p=0,0002$; TNF- α — 31,3 пг/мл (от 25,0 до 40,7 пг/мл), $p=0,0322$ и ИЛ-4 — 18,8 пг/мл (от 12,3 до 23,6 пг/мл), $p=0,0012$.

Концентрация ИЛ-1 β в секрете была увеличена почти у всех больных (86%) как в период обострения ($p=0,0005$), так и при неполной клинической ремиссии ($p=0,0014$) хронического гастродуоденита, что указывало на незаконченность воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка. При этом степень его повышения прямо коррелировала с периодом заболевания ($\gamma=0,36$; $p=0,0101$). Содержание ИЛ-1 β в желудочном соке у больных отражало наличие воспаления в слизистой оболочке желудка ($\gamma=0,73$; $p=0,0001$) и не зависело от его распространенности, выраженности и активности. Полученные данные легли в основу изобретения «Способ диагностики гастрита у детей» (патент №2331364 от 20.08.2008). Определение содержания ИЛ-1 β в натощаковой порции желудочного сока у детей рекомендовано в качестве дополнительного метода выявления воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка; его диагностируют при значении ИЛ-1 β выше 28,6 пг/мл.

Концентрация TNF- α в желудочном соке превышала таковую в контрольной группе у половины обследованных больных (51%, $p=0,0003$). Установлена отчетливая зависимость его уровня от распространенности воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка: при пангастрите преобладали значения $\leq 31,3$ пг/мл (67 против 33%; $\chi^2=5,33$; $p=0,0209$), а при гастрите только антрального отдела желудка — $\leq 31,3$ пг/мл (64 против 36%; $\chi^2=3,92$; $p=0,0477$). Положительная связь между наличием пангастрита и более высоким содержанием TNF- α в секрете была подтверждена методом корреляционного анализа ($\gamma=0,61$; $p=0,0014$).

Уровень TNF- α в желудочном соке был сопряжен с гистологической формой гастрита. Диффузный гастрит сопровождался значительным увеличением его концентрации по сравнению с показателем в контрольной группе (Me=43,9 пг/мл; Q25—Q75: 29,3—89,7 пг/мл; $p=0,0071$) и таковым при поверхностном гастрите (Me=28,5 пг/мл; Q25—Q75: 25,0—34,3 пг/мл; $p=0,0200$). Выявленная зависимость подтверждалась методом корреляционного анализа ($\gamma=0,5$; $p=0,0049$).

Одновременно установлено, что концентрация TNF- α в секрете сопряжена с активностью воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка ($\gamma=0,46$; $p=0,0345$). Известно, что этот медиат в очаге воспаления наряду с цитотоксическим, цитолитическим эффектом запускает процессы апоптоза, увеличивает окислительный стресс, расстройство гемодинамики [23], что, очевидно, приводит к более тяжелому поражению слизистой оболочки желудка.

Выявлена связь между уровнем провоспалитель-

ных цитокинов ИЛ-1 β и TNF- α в желудочном соке и моторно-эвакуаторными нарушениями желудка и двенадцатиперстной кишки в виде дуоденогастрального и гастроэзофагеального рефлюксов ($\gamma=0,47$; $p=0,0251$ и $\gamma=0,54$; $p=0,0119$ соответственно). При этом повышение в секрете содержания обоих медиаторов сопровождалось увеличением частоты обоих рефлюксов до 56% против 44% при увеличении концентрации одного из цитокинов и до 9% ($p=0,0351$) — при сочетании нормальных показателей ИЛ-1 β и TNF- α . Полученные данные могут быть связаны с активацией в очаге воспаления под влиянием провоспалительных цитокинов синтеза оксида азота [16], опосредованно влияющего на регуляцию моторики желудочно-кишечного тракта [24].

Обнаружены определенные особенности цитокинового профиля желудочного сока в группах пациентов с хроническим гастродуоденитом в зависимости от этиологического фактора заболевания. Для ХГД+НР характерно повышение уровней ИЛ-1 β ($p=0,0478$) и TNF- α ($p=0,0025$), выявляемое у большинства детей (78%, $p=0,0184$ и 89%, $p=0,0010$). При этом повышенный уровень TNF- α коррелировал с наличием диффузного гастрита ($\gamma=0,8$; $p=0,0036$) и активного ($\gamma=0,67$; $p=0,0115$) гастрита. Содержание ИЛ-4 в секрете существенно не отличалось от показателей контрольной группы, что могло быть отражением недостаточной активации противовоспалительных защитных механизмов в очаге воспаления или снижения местной иммунной защиты, так как ИЛ-4 принимает активное участие в синтезе высокоаффинных защитных IgA [25].

Полученные данные согласуются с результатами исследований данных цитокинов в крови и слизистой оболочке желудка у детей с НР-ассоциированным гастродуоденитом и могут свидетельствовать об активации тканевого иммунного ответа с гиперактивностью Т-хелперов 1-го типа и недостаточной активностью Th2-клеток, что характерно для НР-ассоциированного гастрита. Это позволяет некоторым авторам рассматривать Th1-лимфоциты как эффекторы инфекции, вызванной *H. pylori* [26, 27].

Цитокиновый профиль желудочного сока при ХГД+ПА характеризовался увеличением концентрации ИЛ-1 β ($p=0,00243$) и ИЛ-4 ($p=0,0328$), выявляемым у большинства (79 и 71% соответственно) обследованных. Повышенные уровни последних были сопряжены с периодом обострения заболевания ($\gamma=0,60$; $p=0,0176$ и $\gamma=0,40$; $p=0,0328$). Содержание TNF- α в секрете не отличалось от такового в контрольной группе, что могло быть обусловлено преобладанием у этих больных в слизистой оболочке желудка Th2-типа иммунного ответа, играющего ведущую роль в патогенезе atopических аллергических реакций [28, 29]. В пользу высказанного предположения свидетельствовала прямая корреляционная связь ИЛ-4 с эозинофилией в периферической крови ($\gamma=0,76$; $p=0,0130$), общим IgE ($\gamma=0,70$; $p=0,0470$) и повышенными титрами специфических IgG-антител к β -лактоглобулину ($\gamma=0,85$; $p=0,0420$) в сыворотке крови.

При ХГД+ПА+НР характер изменений изучаемых

цитокинов в желудочном соке у детей был аналогичен таковому при ХГД+ПА: отмечалось увеличение содержания ИЛ-1 β ($p=0,0009$) и ИЛ-4 ($p=0,0063$) при отсутствии повышения ТНФ- α , а концентрация ИЛ-4 в секрете прямо коррелировала с активностью воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка ($\gamma=0,74$; $p=0,0120$) и повышенными титрами специфических IgG-антител к β -лактоглобулину в сыворотке крови ($\gamma=0,83$; $p=0,0479$).

Отсутствие различий в цитокиновом профиле желудочного сока у больных, имеющих хронический гастродуоденит на фоне пищевой аллергии, независимо от наличия инфицирования слизистой оболочки желудка *H. pylori* очевидно свидетельствовало об общности патогенетических механизмов формирования заболевания у пациентов 2-й и 3-й групп с преобладающей ролью аллергических механизмов и о вторичном значении *H. pylori* в его развитии.

Заключение. Новые данные об особенностях клинического течения заболевания и морфофункционального состояния желудка и двенадцатиперстной кишки при хроническом гастродуодените, ассоциированном с *H. pylori*, пищевой аллергией и при их сочетании, позволяют разработать дополнительные критерии диагностики и оценки воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка, основанные на определении в желудочном соке провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ФНО- α , научно обосновать дифференцированный подход к терапии хронического гастродуоденита различной этиологии у детей младшей возрастной группы.

Литература

1. Волков А.И. Хронические гастродуодениты и язвенная болезнь у детей. Русский медицинский журнал 1999; 4: 179—186.
2. Катаев И.В. и др. Заболеваемость органов пищеварения у детей в ставропольском крае. В кн.: Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. Материалы XIV конгресса детских гастроэнтерологов России, Москва, 13—15 марта 2007 г. М; 2007; с. 25—26.
3. Ямолдинов Р.Н. Возрастная структура заболеваний органов пищеварения у детей. В кн.: Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. Материалы XIV конгресса детских гастроэнтерологов России, Москва, 13—15 марта 2007 г. М; 2007; с. 43—44.
4. Щербаков П.Л. Вопросы педиатрической гастроэнтерологии. Русский медицинский журнал 2003; 11(3): 107—113.
5. Бурлацкая А.В., Карпенко Л.В., Левицкая Н.В. Структура заболеваемости верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей г. Краснодара по данным детского стационара. В кн.: Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. Материалы XIII конгресса детских гастроэнтерологов России, Москва, 21—23 марта 2006 г. М; 2006; с. 104—105.
6. Гончар Н.В., Соколова М.И. Взгляд на проблему хронического гастродуоденита у детей спустя 30 лет.

В кн.: Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. Материалы юбилейного XV Международного конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ, Москва, 18—20 марта 2008 г. М; 2008; с. 126—127.

7. Дублина Е.С. Динамика клинической симптоматики хронического гастродуоденита в детском возрасте. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Хабаровск; 2002.
8. Корсунский А.А., Щербаков П.Л., Исаков В.А. Хеликобактериоз и болезни органов пищеварения у детей. М: ИД Медпрактика; 2002; 168 с.
9. Martinez-Gomez M.J. et al. Low re-infection rate after *Helicobacter pylori* eradication in children. In: European *Helicobacter* Study Group: XVth International workshop gastrointestinal pathology and *helicobacter*: accepted abstracts. Athes, September 11—14. 2002; p. A82.
10. Jagadish C. Das., Nibedita P. Epidemiology and pathophysiology of *helicobacter pylori* infection in children. Indian Journal of Pediatrics 2007 March; 74: 75—78.
11. Koh H. et al. Nodular gastritis and pathologic findings in children and young adults with *Helicobacter pylori* infection. Yonsei Med J 2007 Apr 30; 48(2): 240—246.
12. Балаболкин И.И. Современная концепция патогенеза и принципы терапии аллергических заболеваний у детей. Педиатрия 2003; 4: 52—57.
13. Сазанова Н.Е. Механизмы формирования и клинические варианты хронических заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки у детей дошкольного возраста. Дис. ... докт. мед. наук. Н. Новгород; 2002.
14. Наринская Н.Н. Особенности клиники и течения хронических болезней верхних отделов пищеварительного тракта при пищевой аллергии у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М; 2004.
15. Родионов В.А., Сусликов В.Л., Матвеева Н.А. Здоровье детей на территориях экологобиогеохимического риска. Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та; 2003; 168 с.
16. Царегородцева Т.М., Серова Т.И. Цитокины в гастроэнтерологии. М: Анахарсис; 2003; 96 с.
17. Фрейдлин И.С., Назаров П.Г. Регуляторные функции провоспалительных цитокинов и острофазовых белков. Вестник Российской академии медицинских наук 1999; 5: 28—32.
18. Щербак В.А., Витковский Ю.А. Значение цитокинов в патогенезе хронического гастродуоденита, ассоциированного с *H. pylori* у детей. Педиатрия 2005; 5: 11—13.
19. Кильдиярова Р.Р., Шараев П.Н. Показатели обмена коллагена и фактор некроза опухоли человека у детей с хроническими гастродуоденитами. Педиатрия 2000; 2: 48—50.
20. Maciorkowska E., Panasiuk A., Kaczmarek M. Concentrations of gastric mucosal cytokines in children with food allergy and *Helicobacter pylori* infection. World Gastroenterol 2005; 11(43): 6751—6756.
21. Корсунский А.А., Щербаков П.Л., Исаков В.А. Хеликобактериоз и болезни органов пищеварения у детей. М: ИД Медпрактика; 2002; 168 с.
22. Ревякина В.А., Боровик Т.Э. Пищевая аллергия у детей. Современные аспекты. Российский аллергологический журнал 2004; 2: 71—77.
23. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функ-

- ционирования в норме и при патологии. Иммунология 1997; 5: 7—13.
24. Видманова Т.А. Клиническое значение изменения содержания производных оксида азота при гастродуоденальной патологии у детей и вопросы терапии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Н. Новгород, 2002.
25. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммунная система желудочно-кишечного тракта: особенности строения и функционирования в норме и патологии. Иммунология 1997; 5: 4—7.
26. Кононов А.В. Местный иммунный ответ на инфекцию *Helicobacter pylori*. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 1999; IX(2): 15—22.
27. Ющук Н.Д., Маев И.В., Гуревич К.Г. Иммуитет при геликобактерной инфекции. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2002; XII(3): 37—44.
28. Беклемишев Н.Д. Т-хелпер2 — ключевая клетка противометазойного иммунитета и реакций немедленного типа. Иммунология 1995; 5: 4—9.
29. Медуницын Н.В. Цитокины и аллергия. Иммунология 1999; 5: 5—9.