

ГЕНЕТИЧНИЙ ПОЛІМОРФІЗМ ТА КЛІНІЧНА ГЕТЕРОГЕННІСТЬ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ В ДІТЕЙ

С.В. Сокольник

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Вивчено особливості клінічного перебігу, ендоскопічні зміни та ступінь активності запального процесу виразкової хвороби дванадцятипалої кишки (ВХДПК) в дітей залежно від алейного поліморфізму поліморфного локусу гена інтерлейкіну-8(-251А/Т) — ІЛ-8(-251А/Т). Виявлено, що генетичний поліморфізм гена ІЛ-8(-251А/Т) зумовлює клінічну гетерогенність захворювання.

Ключові слова: діти, виразкова хвороба дванадцятипалої кишки, поліморфізм генів, аallel, інтерлейкін-8.

Вступ

ВХДПК у дітей — це поліетіологічне, генетично і патогенетично неоднорідне захворювання. Протягом останніх десятиліть докорінно змінилася точка зору на етіологію, патогенез та клінічний перебіг захворювання [5]. Розвиток ВХДПК пов'язують із *Helicobacter pylori* (НР), ульцерогенність якого безперечно залежить від значної кількості ендогенних і екзогенних факторів ризику [2, 5]. Серед несприятливих преморбідних факторів, які підвищують ризик розвитку ВХДПК, важливе місце займає спадково зумовлена особливість імунної відповіді на вплив інфекційного агента. В ушкодженні слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки в дітей із НР приймають участь дві групи факторів: інфекційна та опосередкована, яка реалізується через агресивні властивості імунної системи та характер запального інфільтрату [1, 11]. У нормі слизова оболонка знаходиться в стані контролюючого запалення. Утрата контролю реалізується через різні механізми, одним із яких є порушення регулювального балансу про- та протизапальних цитокінів, що призводить до зростання агресивних властивостей запального інфільтрату з наступними дисрегуляторними змінами в слизовій оболонці, втраті захисних її властивостей та виникненню дефектів стінки шлунка та дванадцятипалої кишки [10, 12]. Усе це зумовлює гетерогенність клінічно-ентоскопічних проявів захворювання: поодинокі та множинні виразки, часто та рідко рецидивні, ускладнені. У літературі є дані про те, що виразки різного розміру вирізняються за клінічним перебігом, частотою та характером ускладнень [4, 7]. У дитячому віці у 85% випадках ВХДПК зустрічаються виразки маленького (до 0,5 см) і середнього (0,5–1,0 см) розмірів [3].

Мета роботи — вивчити особливості клінічного перебігу ВХДПК залежно від алейного поліморфізму гена ІЛ-8(-251А/Т) та ступеня активності запального процесу.

Матеріал і методи дослідження

Нами обстежено 86 дітей, хворих на ВХДПК, віком 6–18 років, із них 49 хлопчиків та 37 дівчаток. Діти були розподілені на 2 групи залежно від частоти алейя поліморфного локусу -251А/Т ІЛ-8: до 1-ї групи увійшло 24 дитини, носії «дикого» (Т алейя) ІЛ-8 (-251А/Т); до 2-ї групи — 62 дитини із наявністю мутантного (А алейя) ІЛ-8 (251А/Т). Усім дітям проведено комплексне клінічно-параклінічне дослідження за загальноприйнятими методиками та багатопланове анкетування з уточненням анамнестичних соціальних, побутових, екологічних, спадкових та інших особливостей дітей. Діагноз ВХДПК верифікувався за допомогою клінічного, ендоскопічного та морфологічного дослідження. Езофагогастроудоденоскопію виконували за загальноприйнятою методикою фіброгастроудоденоскопом «Pentax FG-24P» для верифікації діагнозу, оцінки морфологічних змін слизової оболонки за візуально-аналоговою шкалою, визначення ендоскопічних критеріїв наяв-

ності НР, проведення щиткової біопсії слизової оболонки шлунка (антрум і тіло шлунка) та дванадцятипалої кишки за загальноприйнятими правилами забору з наступним приготуванням мазка-відбитка, фарбуванням та бактеріоскопією з метою діагностики НР. Інфікування НР підтверджували імуноферментним методом шляхом кількісного визначення ІgG-антитіл до НР у сироватці крові (UBI MAYIWELL™, США). Дослідження концентрації антигену НР в калі з визначенням токсигенних штамів НР проводили методом полімеразної ланцюгової реакції. Зразки геномної ДНК для вивчення поліморфізму гена ІЛ-8(-251А/Т) виділяли з лейкоцитів периферичної крові, стабілізованої за допомогою антикоагулянта ЕДТА з наступною ампліфікацією поліморфної ділянки за допомогою полімеразної ланцюгової реакції з використанням індивідуально підібраної температурної програми та відповідних праймерів. Аналіз ампліфікаційних продуктів проводили за допомогою електрофорезу в 3-процентному агарозному гелі з етидіумбромідом та візуалізували при УФ-випромінюванні з використанням комп'ютерної відеозйомки. Для вивчення стану суміжних органів системи травлення, хворим проводилось ультразвукове дослідження черевної порожнини.

Для оцінки тяжкості симптомомплексу використовували шкалу оцінки вираженості симптомів зі сторони шлунково-кишкового тракту (GSRS — Gastrointestinal Symptom Rating Scale), розроблену відділом вивчення якості життя в ASTRA Hassle (I. Wiklund, 1998) [9]. Для оцінки відповідності розподілення алейя очікуваним значенням при рівновазі Колмогорова-Смірнова використовували критерій Пірсона (χ^2). За відсутності нормального розподілення застосовували критерій Вілкосона та Манна-Уїтні. Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою пакету комп'ютерних програм «Statistica 6.0» [6].

Результати досліджень та їх обговорення

Середній вік виникнення ВХДПК склав $13,6 \pm 2,1$ року. Аналіз віку виникнення захворювання залежно від алейного поліморфізму гена ІЛ-8 (-251А/Т) показав, що в носіїв А алейя середній вік виникнення ВХДПК $11,4 \pm 1,2$ року, у носіїв Т алейя — $14,5 \pm 1,4$ року. Достовірної різниці в розподілі алейя гена ІЛ-8 (-251А/Т) залежно від статі ми не виявили ($p > 0,05$).

Обтяжений генеалогічний анамнез (наявність ВХДПК в родичів I—II—III ступеня спорідненості) зафіксовано в 52 (60,5%) дітей обох груп. Причому достовірно частіше ВХДПК ми виявляли у родичів дітей II групи порівняно із дітьми 1-ї групи (69,3% та 37,5% відповідно, $P < 0,05$).

Виявлено особливості розвитку захворювання в дітей залежно від алейного поліморфізму гена ІЛ-8 (-251А/Т). Так, у частини дітей обох груп розвитку ВХДПК передували хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту, однак достовірно частіше преморбідний стан спостерігався серед носіїв «дикого» Т алейя (70,8% та 45,2% відповідно, $P < 0,05$). Причому як в 1-й, так і в 2-й групах на диспансер-

ному обліку з приводу гастроудоденальної патології частіше знаходились дівчатка, ніж хлопчики (1-а група — 87,5% та 43,8%, $P < 0,05$, 2-а група — 44,8% та 30,3%, $P > 0,05$).

Проаналізовано зв'язок між алейним поліморфізмом гена ІЛ-1β(-511С/Т) та особливостями клінічного перебігу ВХДПК у дітей. Особливу увагу приділяли таким ознакам: початкові симптоми та термін їх появи, локалізація виразки, показники кислотності шлункового соку, тривалість захворювання, сезонність загострень, гострота та тривалість рецидивів захворювання, наявність ускладнень, цитотоксичність штамів НР.

Клінічна симптоматика в дітей характеризувалася наявністю трьох провідних синдромів: больового (1-а група — 97,2±4,6% хворих, 2-а група — 100%), диспепсичного (1-а група — 92,46±6,2% хворих, 2-а група — 86,4±5,9% хворих) та неспецифічної інтоксикації та нейроциркуляторної дистонії (1-а група — 62,3±5,4% хворих, 2-а група — 74,6±7,5% хворих).

У дітей 2-ї групи біль носив переважно нападаподібний, різкий характер, локалізувався в пілородуоденальній ділянці (78,2% та 24,1% відповідно, $P < 0,05$) на відміну від дітей 1-ї групи, в яких біль достовірно частіше носив ниючий характер, локалізувався переважно в епігастральній ділянці (65,3% та 26,9% відповідно, $P < 0,05$). У решти дітей спостерігалась поєднана локалізація. Встановлено різницю в інтенсивності проявів диспепсичного та інтоксикаційного синдромів між носіями Т — та А алей. Так, у носіїв А алей відмічався більш виражений інтоксикаційний синдром, в той час у носіїв Т алей переважав диспепсичний синдром ($P < 0,05$).

Аналіз розподілу НР показав генетичну гетерогенність штамів у дітей обох груп. Нами встановлено, що цитотоксичні штами НР зустрічалися достовірно частіше в носіїв мутантного А алей ($\chi^2=17,38$, $p < 0,001$). При наявності цитотоксичних штамів НР у переважній більшості дітей обох груп дещо змінюється класична симптоматика перебігу ВХДПК. Так, у них синдром неспецифічної інтоксикації і нейроциркуляторної дистонії виходить на друге місце після больового, причому ця закономірність більш виражена в носіїв А алей ($\chi^2=3,21$, $p > 0,05$).

Вираженість симптомів, яка оцінювалася за шкалою GSRS, у носіїв мутантного А алей достовірно різнилася від носіїв Т алей (3,68±0,45 та 2,23±0,12, $p < 0,05$).

Отже, наявність А алей зумовлює більш виражену клінічну симптоматику ($p < 0,05$), що можна пояснити підвищеною експресією ІЛ-8 за наявності даного алей.

Отримані нами дані співпадають із даними багатьох авторів щодо впливу мутантного А алей ІЛ-8-251А/Т на клінічні прояви ВХДПК [1, 7, 8].

У результаті проведеного ендоскопічного дослідження встановлено, що в переважній більшості дітей обох груп ендоскопічна картина характеризувалася наявністю виразкового дефекту слизової оболонки дванадцятипалої кишки (І–ІІ–ІІІ стадій), в'язкого пристінкового слизу, мутного вмісту шлунка, набрякlostю, горбистістю, плямистою гіперемією, тьмяністю слизової оболонки. У дітей 2-ї групи ми спостерігали більш виражені ознаки хронічної запальної відповіді в слизовій оболонці та посилення активності запального процесу ($\chi^2=9,42$, $p < 0,01$), але рідше відмічали наявність слизу в шлунковому вмісті. Проте ендоскопічна картина загострення ВХДПК у носіїв Т алей характеризувалась більш вираженими порушеннями моторики (дуоденогастральний рефлюкс ІІ–ІІІ ступеня виявлявся в 41,7% дітей 1-ї групи та лише в 29,0% дітей 2-ї групи, $p < 0,05$).

Виявлено, що наявність дефектів слизової І–ІІ та ІІ–ІІІ стадій зустрічалось практично з однаковою часто-

тою в дітей обох груп ($\chi^2=2,12$, $p > 0,05$). Поодинокі виразки в слизовій оболонці дванадцятипалої кишки в дітей визначалися достовірно частіше, ніж множинні дефекти ($\chi^2=6,78$, $p < 0,05$). Причому дана закономірність спостерігалася в носіїв як А, так і Т алей ІЛ-8(-251А/Т).

Асоціативних зв'язків між алейним поліморфізмом гена ІЛ-8(-251А/Т) та локалізацією виразкового дефекту нами не встановлено ($r=0,176$, $p > 0,05$). Як у дітей 1-ї, так і 2-ї груп виразковий дефект локалізувався переважно в цибуліні дванадцятипалої кишки, а саме по передній стінці (56,9%) та по задній стінці (33,7%). У переважній більшості дітей спостерігалися виразкові дефекти малого та середнього розміру ($\chi^2=7,89$, $p < 0,05$). Однак достовірно частіше виразки великого розміру відмічалися у носіїв А алей ($\chi^2=11,65$, $p < 0,01$). У цій же групі дітей спостерігалось більш тривале збереження ознак запалення слизової оболонки дванадцятипалої кишки після загоєння виразкового дефекту (в середньому на 11,2±3,8 дня), причому строки збільшувалися в дітей із наявністю цитотоксичних штамів НР. Строки загоєння виразкового дефекту в носіїв Т алей становили 19,2±3,6 дня, в носіїв А алей — 21,4±2,3 дня.

Встановлено позитивний корелятивний зв'язок між розміром, глибиною виразки, вираженістю запального процесу та алейним поліморфізмом ІЛ-8(-251А/Т), ($r=0,683$, $p < 0,05$).

Кислотоутворювальна функція шлунка підвищена в більшості дітей незалежно від алейного поліморфізму (83,7%), причому більш низькі значення максимального рН в антральному відділі шлунка виявляли в дітей із цитотоксичними штамми НР (2,5±0,6 і 4,4±0,2, $p < 0,05$). Причому у носіїв Т алей відмічали більш високі показники підвищеної кислотопродукувальної функції шлунка (у 79,2% випадків — стан субкомпенсації, у 20,8% — стан компенсації) порівняно з носіями А алей, в яких реєстрували гіперацидність лише в стані компенсації (66,1%) та випадки нормо- та гіпоацидності (24,2% і 9,7%). Цей факт свідчить про другорядне значення кислотно-пептичного фактору в розвитку ВХДПК в дітей 2-ї групи, однак провідне — у дітей 1-ї групи.

У 60,4% дітей відзначали відсутність періодичності загострення. Основну частину дітей, які вказували на наявність періодичності загострень, становили носії А алей (77,4%). Причому в них ми спостерігали більшу частоту загострень (в середньому 2–3 рази на рік) порівняно з носіями Т алей, в яких відмічалось загострення захворювання лише один раз на рік. Тобто рецидив захворювання може бути пов'язаний із наявністю мутантного А алей поліморфного локусу -251 А/Т гена ІЛ-8.

Висновки

Аналіз клінічних проявів та ступеня запальної інфільтрації слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки у дітей із ВХДПК показав різноманітність клінічно-ендоскопічної симптоматики залежно від розподілу алейів гена ІЛ-8 (-251А/Т). Так, у носіїв мутантного А алей відмічалась достовірно більш виражена клінічна симптоматика та найбільший ступінь запальної інфільтрації слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки порівняно з носіями «дикого» Т алей.

Перспективи подальших досліджень

Різноманіття клінічно-ендоскопічної картини ВХДПК у дітей зумовлює необхідність подальшого ретельного її вивчення з урахуванням комплексу ендогенних та екзогенних факторів.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агеева Е.С. Ассоциация полиморфизмов генов G-174 ИЛ6 и T-251A ИЛ8 с язвенной болезнью у Хакасов / Е.С. Агеева, О.В. Штыгашева, Н.В. Рязанцева // Иммунология. — 2010. — №3. — С. 131—133.
2. Гетерогенность хронического гастродуоденита у детей / И.Ю. Мельникова, В.П. Новикова, М.М. Горюнова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2010. — Т. 55, №2. — С. 81—86.
3. Жукова Е.А. Эндоскопические и иммунологические аспекты пролонгированного рубцевания язвенных дефектов двенадцатиперстной кишки у детей / Е.А. Жукова // НМЖ. — 2008. — №4. — С. 11—15.
4. Клинико-морфологические особенности течения пилорического хеликобактериоза у детей Республики Башкортостан / А.А. Нижевич, В.У. Сатаев, М.М. Туйгунов [и др.] // Вопросы детской диетологии. — 2007. — Т. 5, №1. — С. 57—60.
5. Сучасні погляди на етіопатогенез виразкової хвороби в дітей / Т.В. Сорокман, Д.Р. Андрійчук, С.В. Сокольник [та ін.] // Здоров'є ребенка. — 2009. — №2(17). — С. 85—89.
6. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер; пер. с англ. Ю.Б. Шевелева. — М.: МедиаСфера, 2004. — 3-е изд. — 352 с.
7. Штыгашева О.В. Роль иммунорегуляторных цитокинов в патогенезе хронического гастрита и язвенной болезни, поиск предикторов заболевания / О.В. Штыгашева, Е.С. Агеева, В.М. Иптышев // Сибирский медицинский журнал. — 2011. — №1. — С. 88—90.
8. Svedlund J. GRS-A clinical rating scale for gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer disease / Jan Svedlund, Ingemar Sjodin, Gerhard Dotevall // Scandinavian J. of Gastroenterol. — 1995. — Vol. 30, №11. — P. 1046—1052.
9. Sung J.J. Systematic review: the global incidence and prevalence of peptic ulcer disease / J.J. Sung, E.J. Kuipers, H.B. El-Serag // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2009. — Vol. 29. — P. 938—946.
10. The effects of genetic polymorphisms of IL-6, IL-8 and IL-10 on Helicobacter pylori-induced gastroduodenal diseases in Korea / J.M. Kang, N. Kim, D.H. Lee [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 43(5). — P. 420—8.
11. 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.
12. Venkateshwari A. Genetic heterogeneity in duodenal ulceration / A Venkateshwari, A Vidyasagar, N Pratibha // Indian J. of Human Genetics. — 2006. — Vol. 12, №3. — P. 116—119.

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ И КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ

С.В. Сокольник

Резюме. Изучены особенности клинического течения, эндоскопические изменения и степень активности воспалительного процесса язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей в зависимости от аллельного полиморфизма полиморфного локуса гена интерлейкина-8 (-251A/T). Установлено, что генетический полиморфизм гена интерлейкина-8 (-251A/T) обуславливает клиническую гетерогенность заболевания.

Ключевые слова: дети, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, полиморфизм генов, аллель, интерлейкин-8.

GENETIC POLYMORPHISM AND CLINICAL HETEROGENEITY OF PEPTIC ULCER TO CHILDREN

S.V. Sokolnyk

Summary. Studied the clinical features, endoscopic changes and the degree of inflammatory activity of duodenal ulcer in children, depending on the allelic polymorphism of the polymorphic locus of the gene interleukin-8 (-251A/T). Found that the genetic polymorphism of the gene interleukin-8 (-251A/T) causes the clinical heterogeneity of the disease.

Key words: children, duodenal ulcer, gene polymorphism, allele, interleukin-8.

НОВОСТИ

Жар во время беременности может быть причиной аутизма у ребёнка

Женщины, перенесшие высокую температуру во время беременности, в два раза больше прочих рискуют родить детей-аутистов, утверждают учёные из Калифорнийского университета в Дэвисе (США).

Для исследования специалисты отобрали 538 детей, страдающих расстройством аутистического спектра, 163 — с задержками развития и 421 — с нормальным развитием без каких-либо проблем. Матери испытуемых предоставили информацию о состоянии своего здоровья во время вынашивания плода.

После того как во внимание были приняты различия в расовой принадлежности, возрасте детей, страхе, курении, материнском образовании и месте жительства на момент родов, выяснилось следующее: у женщин, перенесших неконтролируемый рост температуры во время беременности, дети заболели аутизмом

в два раза чаще, чем отпрыски мам, не имевших жара в период гестации. Жар во время вынашивания плода был также связан с повышенным в два раза риском задержек в развитии.

Воспаление сопровождается повышением температуры в организме, и воспалительные белки цитокины могут проникать сквозь плаценту в плод. Это проникновение может представлять риск, если повлияет на развитие мозга у эмбриона на ключевом этапе. Эксперименты на животных показали, что воздействие провоспалительных цитокинов во время беременности вызывает впоследствии поведенческие проблемы у животных. Кроме того, жар может чрезмерно активизировать нейроны, что приводит к нарушению роста мозга плода.

Результаты исследования опубликованы в Journal of Autism and Developmental Disorders.

Подготовлено по материалам ScienceNews.

Источник: medexpert.org.ua