

Медицина

УДК 616.3-018-002-053.2

**Роль САТТ-полиморфизма фактора торможения миграции макрофагов и  $\beta$ -2-дефензина в формировании заболеваний верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у детей**

<sup>1</sup>Элеонора Васильевна Дудникова

<sup>2</sup>Мария Сергеевна Чернова

<sup>3</sup>Александра Сергеевна Бадьян

<sup>4</sup>Елена Алексеевна Беседина

<sup>5</sup>Екатерина Геннадиевна Педченко

<sup>6</sup>Аида Викторовна Сосулина

<sup>7</sup>Владимир Гагикович Зазьян

<sup>8</sup>Эмма Владимировна Зазьян

<sup>9</sup>Наида Умаровна Азиева

<sup>1-9</sup> Ростовский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации

344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

Доктор медицинских наук, профессор

E-mail: eleonora\_dudnikova@mail.ru

<sup>2</sup> E-mail: marysia2005.87.11@mail.ru

<sup>3</sup> E-mail: alex.badyan@rambler.ru

<sup>4</sup> Кандидат медицинских наук

E-mail: besedina-helen@yandex.ru

<sup>5</sup> Кандидат медицинских наук

<sup>6</sup> Кандидат медицинских наук

<sup>7</sup> Кандидат медицинских наук

<sup>8</sup> E-mail: emmazazyan@mail.ru

<sup>9</sup> E-mail: naidaazieva@yandex.ru

**Аннотация.** В статье представлены данные о влиянии генного полиморфизма фактора торможения миграции макрофагов (МИФ), а также  $\beta$ 2-дефензина (HBD2) на формирование морфологических изменений в слизистой оболочке желудка (СОЖ) и риск инфицирования *helicobacter pylori* (НР) у детей. При высокой частоте повторений САТТ и концентрации HBD2 отмечались наиболее тяжелые морфологические изменения СОЖ (учитывались активность воспаления, дистрофические и атрофические процессы) и инфицированность НР. Полученные в нашем исследовании закономерности свидетельствуют о возможности использования данных маркеров для прогнозирования хронических воспалительных заболеваний ЖКТ у детей.

**Ключевые слова:** фактор торможения миграции макрофагов (МИФ);  $\beta$ -2-дефензин; хронический гастрит; гастродуоденит; дети.

**Введение.** Одной из ведущих проблем детской гастроэнтерологии и педиатрии в целом являются хронические воспалительные заболевания верхних отделов пищеварительного тракта (ВОПТ). Несмотря на рост стертых и малосимптомных форм заболеваний в настоящее время, увеличивается и число тяжелых и осложненных случаев течения болезни, включая развитие метапластических процессов в СОЖ у детей [1, 2]. В этом аспекте, с одной стороны, важным является обнаружение ранних признаков атрофии в СОЖ, являющейся стартовой площадкой в многокаскадном процессе канцерогенеза [3]. С другой стороны, актуальной проблемой остается необходимость прогнозирования исхода инфекции НР, играющей ключевую роль в развитии патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [4, 5]. В связи с этим одними из перспективных направлений является изучение генного полиморфизма МИФ, а также катионных антимикробных пептидов, в

частности дефензинов. МИФ был впервые описан в 1960-е годы как один из первых цитокинов, продуцируемый активированными Т-лимфоцитами и способный тормозить миграцию макрофагов *in vitro*, уровень и активность которого зависит от полиморфизма гена, кодирующего МИФ [6]. При носительстве некоторых аллелей синтез, высвобождение и активность МИФ при определенных условиях значительно изменяется, в связи с чем интересным является изучение САТТ- полиморфизма данного цитокина. МИФ – один из иницирующих факторов, «переключающих» хроническое воспаление на канцерогенез [7, 8]. Другим перспективным направлением является изучение катионных антимикробных пептидов (АМП), в частности, дефензинов, играющих значительную роль в качестве регуляторного механизма, гармонизирующего между собой отношения макро и микроорганизмов обладая антибактериальным, противовирусным, антифунгальным, про- и противовоспалительным, ранозаживляющим действием. Учитывая тот факт, что HBD2 синтезируется эпителием желудка в ответ на какой-либо повреждающий фактор, данный АМП можно также рассматривать в качестве молекулярного маркера воспаления слизистой оболочки желудка у взрослых и детей [9]. Кроме того, в работе Bauer B, Wex T. (2012 г.) показано значительное повышение экспрессии HBD2 в биоптате слизистой желудка при НР-ассоциированном гастрите у взрослых [10].

**Цель исследования.** Выявить взаимосвязь между характером морфологических изменений слизистой оболочки желудка (СОЖ), наличием НР, уровнем HBD2 и генным полиморфизмом МИФ у детей с хроническими воспалительными заболеваниями верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

**Материалы и методы исследования.** В проведенном исследовании приняли участие 42 ребенка, из них 22 мальчика и 20 девочек. С целью верификации диагноза всем детям была проведена эзофагогастродуоденоскопия с прицельной биопсией слизистой оболочки антрального отдела желудка, с последующим гистологическим исследованием биоптатов. Диагностика НР проводилась с использованием бактериоскопического метода и полимеразной цепной реакции (ПЦР) в биоптатах СОЖ, уреазного теста и иммуноферментного анализа (ИФА) в сыворотке крови. Критерии включения в исследование: 1. Возраст 8–14 лет; 2. Самостоятельно и родители подписали информированное согласие на участие в исследовании; 3. Наличие хронического воспалительного заболевания верхнего отдела пищеварительного тракта (гастрит, гастродуоденит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)) в стадии клинико-эндоскопического обострения. Критерии исключения: 1. Нежелание дать информированное согласие на участие в исследовании; 2. Наличие у пациента клинически значимых сопутствующих заболеваний, требующих активного лечения; 3. Наличие противопоказаний для проведения процедур, входящих в комплекс обследования; 4. Наличие заболеваний толстого кишечника и легких, в связи с тем, что HBD2 (кроме эпителия желудка) синтезируется и клетками вышеперечисленных органов.

В зависимости от степени активности гастрита, установленном при морфологическом исследовании биоптатов СОЖ, были сформированы 2 клинические группы: I – дети с низкой степенью активности гастрита (21 ребенок); II – с высокой степенью воспаления (21 человек). Группы сопоставимы по возрасту, полу и стадиям полового развития.

Кратность повторов в факторе ингибиции миграции нейтрофилов определяли на базе ФКУЗ Ростовский противочумный институт Роспотребнадзора при помощи ПЦР. Материал для исследования – соскоб со слизистой оболочки щеки. Уровень HBD2 определялся в кале методом ИФА на анализаторе «TECAN Sunrise» (Швейцария) тест-системами «Immundiagnostik», Германия.

Для изучения особенностей клиники воспалительных заболеваний верхнего отдела ЖКТ использовали метод клинической оценки заболевания, разработанный Л.К. Андрищевой, С.М. Макеевым (1985 г.). Статистическая обработка данных проводилась с использованием критериев  $\chi^2$ , Вилкоксона-Манна-Уитни (ВМУ), точного теста Фишера для таблиц сопряженности (ТТФ), корреляции Спирмена (S) и расчетом коэффициентов ранговой корреляции (Tau Кендалла –  $\tau$ ).

**Результаты исследования и их обсуждение.** На основании данных комплекса клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования, включая ЭГДС с прицельной биопсией антрального отдела желудка, ГЭРБ диагностирована у 95 % обследуемых I группы и II группы. Эрозивные изменения слизистой пищевода чаще ( $\chi^2$ :  $p < 0,05$ ) отмечалась у детей из II группы (14 %) по сравнению с I группой (5 %). Характерной

особенностью было сочетанное поражение желудка и 12-перстной кишки. В обеих группах отмечалось преобладание катарального гастродуоденита (I – 100 %, II – 80,9 %), в то время как эрозивный встречался только у детей из II группы ( $\chi^2$ :  $p < 0,05$ ).

Для более точной оценки клинической картины в зависимости от активности гастрита мы использовали интегральный показатель патологии. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии корреляционной связи между выраженностью клинических симптомов и степенью активности гастрита ( $p > 0,05$ ), в связи с чем необходимо подчеркнуть значимость эндоскопического исследования со взятием гастробиоптатов, а также поиска неинвазивных методик для своевременного диагностирования и последующего лечения ХГД.

При корреляционном анализе данных морфологии была выявлена значительная связь между активностью гастрита и наличием НР ( $\tau = 0,66$ ,  $p < 0,0001$ ), так в первой группе достоверно чаще встречались пациенты, не имеющие НР, в то время как во II – НР-позитивные ( $\chi^2$ :  $p < 0,0001$ ).

При рассмотрении данных САТТ-полиморфизма и степени выраженности воспалительных изменений в СОЖ обнаружена средней силы прямая связь ( $\tau = 0,33$ ,  $p < 0,005$ ). Нами установлено наличие статистически значимой прямой зависимости между генотипом МИФ и наличием НР ( $\tau = 0,32$ ,  $p < 0,005$ ). При увеличении числа повторений указанного полиморфизма возрастала степень обсемененности НР и активность воспаления. Проведенное нами исследование показывает наличие прямой связи между частотой повторов МИФ и наличием атрофических ( $\tau = 0,23$ ,  $p < 0,005$ ), склеротических ( $\tau = 0,30$ ,  $p < 0,005$ ), а также дистрофических изменений СОЖ ( $\tau = 0,28$ ,  $p < 0,005$ ). Генотип 7/7 САТТ был ассоциирован с наличием умеренной степени активности гастрита, НР «+++», развитием атрофических, дистрофических, склеротических изменений СОЖ, и, напротив, при числе повторений 5/5 указанные проявления отсутствовали.

При анализе данных концентрации НВД2 в кале было выявлено, что средний уровень НВД2 в первой группе составил 27,180 нг/г, во второй – 94,25 нг/г. При этом содержание НВД2 в кале у второй группы обследуемых было статистически выше, чем в первой (ВМУ:  $p = 0,01$ ). Нами установлено наличие статистически значимой прямой зависимости между НВД2 и наличием НР ( $\tau = 0,74$ ,  $p < 0,001$ ), а также дистрофических изменений СОЖ ( $S = 0,28$ ,  $p < 0,0001$ ). При увеличении уровня НВД2 возрастала степень обсемененности НР и выраженность дистрофии.

Синтез НВД2 СОЖ повышается только индуцибельно под действием различных факторов, в том числе НР, вероятность заражения которым растет при высоком числе повторений САТТ-полиморфизма МИФ. В нашем исследовании выявлена средней силы положительная связь между частотой повторов МИФ и уровнем НВД2 ( $S = 0,8$ ,  $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Выявленные взаимосвязи между характером морфологических изменений слизистой оболочки желудка, наличием *Helicobacter pylori*, генным полиморфизмом фактора торможения миграции макрофагов и уровнем дефензина  $\beta 2$  в кале у детей с хроническими воспалительными заболеваниями верхнего отдела желудочно-кишечного тракта свидетельствуют о значимости дефензина  $\beta 2$  и САТТ-полиморфизма фактора ингибиции миграции макрофагов в качестве потенциального биомаркера неблагоприятного течения *Helicobacter pylori*-ассоциированного гастрита.

#### Примечания:

1. Запруднов А.М. Современные особенности подростковой гастроэнтерологии / А.М. Запруднов, К.И. Григорьев // Педиатрия. 2011. №2.
2. Герасимова Н.В., Мызин А.В., Бельмер С.В., Полюдов С.А. Гетерогенность метапластических изменений в пищеводе: дифференцированный диагностический и лечебный подходы. // Вопросы детской диетологии. 2006. Т.4. №3. С. 42-47.
3. Леонтьева Н.И. Влияние разных форм пилорических хеликобактеров на морфологические изменения в слизистой оболочке желудка / Н.И. Леонтьева, И.Т. Щербаков, Н.М. Грачева, Б.Н. Хренников, Э.Г. Щербакова. // Медицинский альманах. 2011. №2(15).
4. Маев И.В., Голубев Н.Н. Принципы диагностики и рациональной фармакотерапии хронического гастрита // Русский медицинский журнал. Болезни органов пищеварения. 2008. № 28. С. 1702–1706.

5. Yamaoka Y. Mechanisms of disease: Helicobacter pylori virulence factors. // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2010. №7(11) . С.629–641.
6. Водопьянов А. С., Дудникова Э. В., Дергоусова М. С., Бадьян, А. С. Роль фактора, ингибирующего миграцию макрофагов, в хронизации патологического процесса (обзор литературы). // Медицинский вестник Юга России. №3. 2013.
7. Arisawa T, Tahara T, Shibata T, Nagasaka M, Nakamura M, et. all. Functional polymorphisms in the promoter region of MIF and chronic gastritis. // J Mol Med. 2007.
8. He XX, Yang J, Ding YW, Liu W, Shen QY, Xia HH. Increased epithelial and serum expression of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in gastric cancer: potential role of MIF in gastric carcinogenesis. // Gut. 2006.
9. Ohara T, Morishita T, Suzuki H, Masaoka T, Nishizawa T, Hibi T. Investigation of the possibility of human-beta defensin 2 (hBD2) as a molecular marker of gastric mucosal inflammation // Hepatogastroenterology. 2005 Sep-Oct; 52(65):1320-4. PMID:16201065.
10. Bauer B. Differential expression of human beta defensin 2 and 3 in gastric mucosa of Helicobacter pylori-infected individuals / Bauer B., Wex T., Kuester D. // Helicobacter. 2013. Vol. 18, №1. P. 6-12.

UDC 616.3-018-002-053.2

### **The Role of CATT-polymorphism of the Macrophages Migration Inhibition Factor and $\beta$ -2-Defenzin in the Cause of the Diseases of the Upper Gastrointestinal Tract in the Children**

- <sup>1</sup> Eleonora V. Dudnikova
- <sup>2</sup> Maria S. Chernova
- <sup>3</sup> Alexandra S. Badyan
- <sup>4</sup> Elena A. Besedina
- <sup>5</sup> Ekaterina G. Pedchenko
- <sup>6</sup> Aida V. Sosulina
- <sup>7</sup> Vladimir G. Zazyan
- <sup>8</sup> Emma V. Zazyan
- <sup>9</sup> Naida U. Azieva

<sup>1-9</sup> Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation  
344022, Rostov-on-Don, Nakhichevan Lane, 29

<sup>1</sup> Doctor of Medicine, Professor

E-mail: eleonora\_dudnikova@mail.ru

<sup>2</sup> E-mail: marysia2005.87.11@mail.ru

<sup>3</sup> E-mail: alex.badyan@rambler.ru

<sup>4</sup> PhD (Medecine)

E-mail: besedina-helen@yandex.ru

<sup>5</sup> PhD (Medicine)

<sup>6</sup> PhD (Medicine)

<sup>7</sup> PhD (Medicine)

<sup>8</sup> E-mail: emmazazyan@mail.ru

<sup>9</sup> E-mail: naidaazieva@yandex.ru

**Abstract.** The article presents data, concerning the impact of the genetic polymorphism of the macrophages migration inhibition factor and  $\beta$ -2-defenzin (HBD2) on the cause of morphological changes in the mucous coat of stomach and the risk of helicobacter pylori (HP) infection in the children. The most serious morphological changes in the mucous coat of stomach and HP infection were detected in case of high-repetition rate of CATT and HBD2 concentration (the inflammation activity, dystrophic and atrophic processes were considered). The mechanisms, detected in our study, show that these markers can be used for the prognostication of the chronic inflammatory diseases of the gastrointestinal tract in the children.

**Keywords:** macrophage migration inhibitory factor (MIF);  $\beta$ -2-defenzin; chronic gastritis; gastroduodenitis; children.