

Интерлейкин-1 в желудочной слизи у детей с функциональной диспепсией как предиктор формирования хронического воспаления слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта

Д.В. Печкуров¹, Н.Б. Мигачева¹, Ю.Е. Алленова²

¹ Самарский государственный медицинский университет, Самара

² Пензенская областная детская клиническая больница имени Н.Ф. Филатова

Interleukin-1 in gastric mucus in children with functional dyspepsia as a predictor of chronic inflammation of gastrointestinal tract mucosa

D.V. Pechkurov, N.B. Migacheva, U.E. Allenova

*Inflammatory potential of the gastrointestinal mucosa is of considerable interest from the point of view of chronic inflammation development in children with functional digestive disorders. Interleukin-1 is a key proinflammatory cytokine. Its level in tissue increases in acute inflammation, and the retention of its active production may be one of the causes and predictors of a chronic inflammation process. In the current study we determined the level of IL-1 in the gastric mucus in children with different variants of functional dyspepsia (*H. pylori*-negative and *H. pylori* positive), as well as in children with identified by esophagogastroduodenoscopy erosions or ulcers of the upper gastrointestinal tract. The data indicate significant differences in the levels of IL-1 in children with different variants of gastrointestinal pathology and dispute the idea that functional dyspepsia can be considered as the initial stage of organic pathology of gastrointestinal tract.*

Воспаление является универсальным патологическим процессом, сформировавшимся в процессе эволюции в качестве приспособительной реакции организма в ответ на действие патогенного фактора. Достижения современной науки дают возможность не только описать тонкие механизмы воспалительной реакции на различ-

ных этапах ее развития, но и определить роль множества клеточных и гуморальных факторов воспаления в формировании и поддержании различных патологических состояний.

В последние годы воспалительный потенциал мукозального гомеостаза, в соответствии с биопсихосоциальной моделью Д. Дроссмана, рассматривается в качестве принципиально нового компонента патогенеза функциональных расстройств пищеварения. Персистирующее воспаление слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) минимальной степени активности, не имея самостоятельного патогенетического значения, в комплексе с психосоциальными, вегетативными и иными факторами может формировать устойчивые симптомокомплексы гастроинтестинальных нарушений [1].

Показано, что выделяемые в процессе воспаления биологически активные вещества (серотонин, лимфокины, эйказаноиды, циклические нуклеотиды) изменяют тонус, моторику гладкой мускулатуры ЖКТ, способствуют повышению висцеральной чувствительности, в том числе по отношению к раздражителям обычной интенсивности. Некоторые из них, в частности серотонин, обладая многообразными эффектами, могут оказывать системное действие и на ЖКТ, и на ЦНС [2, 3].

В развитии, течении и исходе воспаления центральное место придается цитокинам – универсальным регуляторам воспалительной реакции; именно их экспрессия, активный синтез и секреция определяют ход даль-

нейших событий в развитии воспалительной реакции [4]. К цитокинам раннего иммунологического ответа относится семейство интерлейкинов-1 (ИЛ-1), которые вместе с другими цитокинами стимулируют развитие комплекса защитных реакций организма, направленных на восстановление целостности поврежденных тканей. При остром воспалении быстрое, но кратковременное увеличение синтеза ИЛ-1 необходимо, но стойкое повышение его уровня может указывать на формирование хронического воспаления тканей [5].

К настоящему времени роль семейства ИЛ-1 в регуляции кишечного иммунного гомеостаза довольно хорошо изучена. Доказано, что эти цитокины обладают свойствами аларминов, сигнализирующих о повреждении клеток или тканей и запускающих развитие защитной реакции, что определяет их провоспалительные свойства [6]. На модели животных показано, что эпителиальные клетки слизистой оболочки кишечника продуцируют провоспалительные цитокины (ИЛ-1 и ИЛ-8) в ответ на воздействие инфекционного агента, что обусловлено стимуляцией мукозальных стромальных клеток ихемотаксисом ИЛ-22 секретирующих нейтрофилов в ответ на бактериальную инфекцию [7]. При этом активация рецептора ИЛ-1 регулирует чувствительность кишечного эпителия к повреждениям, вызванным преимущественно инфекционным поражением, но не химическими раздражителями [8]. Многочисленными исследованиями показано, что ИЛ-1 является важнейшим регулятором кишечного иммунитета, защитная роль которого в ответ на повреждение слизистой оболочки обусловлена различными механизмами, связанными как с влиянием на резидентную микробиоту [9], так и на популяцию иммунокомпетентных клеток и локальную продукцию IgA [10].

В последние годы все больше внимания привлекают работы, связанные с изучением роли ИЛ-1 в развитии хронических воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Доказано, что цитокины этого семейства являются ключевыми продуктами некроти-

ческих интестинальных эпителиальных клеток, усиливающими воспаление в кишечнике за счет индуцирования продукции других провоспалительных цитокинов мезенхимальными клетками. ИЛ-1 α -опосредованная активация фибробластов также является причиной усиления и поддержания воспаления, даже без очевидного повреждения слизистой оболочки кишечника [11]. Необходимо отметить, что роль различных цитокинов в семействе отличается при индуцированном колите: так, ИЛ-1 α , являясь продуктом преимущественно клеток кишечника, обладает провоспалительными свойствами, тогда как ИЛ-1 β , преимущественно продуцируемый миелоидными клетками, способствует заживлению и восстановлению [12]. Выяснение сложного взаимодействия цитокинов в нормальной слизистой оболочке и в процессе острого и хронического воспаления может стать важнейшим шагом в понимании патогенеза иммуноопосредованных заболеваний ЖКТ и создания эффективных стратегий их лечения.

Однако в настоящее время недостаточно данных об уровне и роли провоспалительных цитокинов в слизистой ЖКТ у пациентов с функциональными расстройствами пищеварения, а также о возможности их участия в формировании хронического воспалительного процесса и реализации органической патологии пищеварительного тракта. Наличие воспаления минимальной степени активности при функциональной диспепсии (ФД) является очевидным, и наличие у пациента *H. pylori*, в соответствии с Римскими критериями, не противоречит данному диагнозу [13]. Можно предположить, что персистенция *H. pylori* в слизистой оболочке желудка будет сопровождаться повышением уровня ИЛ-1 как фактора защиты и маркера воспаления. Кроме этого значительный теоретический и практический интерес представляет изучение динамики уровня ИЛ-1 в процессе протекания функциональных расстройств ЖКТ. Его нарастание могло бы свидетельствовать в пользу возможности трансформации функциональной патологии в органическую [4].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

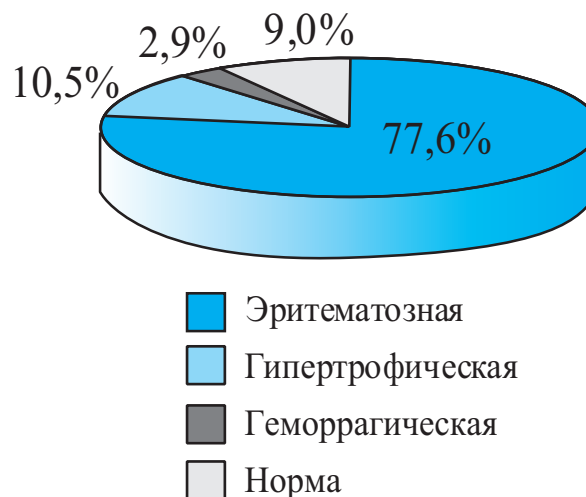
Нами был исследован уровень ИЛ-1 в желудочной слизи у 79 детей в возрасте от 4 до 17 лет с функциональной диспепсией. Забор желудочной слизи осуществлялся в процессе проведения ЭГДС, также у этих детей было проведено исследование на *H. pylori*, что позволило нам по комплексу клинических и лабораторно-инструментальных данных сформировать 3 основные группы. В первую основную группу вошло 49 детей с ФД, у которых тесты на *H. pylori* были отрицательны (ФД+НР-), во вторую – 18 детей с *H. Pylori*-позитивной ФД (ФД+НР+), в третью основную группу было отнесено 12 детей, у которых при проведении ЭГДС были обнаружены эрозии или язвы желудка или двенадцатиперстной кишки (ДПК). Группу сравнения составили 23 ребенка 1 и 2 групп здоровья без патологии ЖКТ и абдоминальных болей.

Статистическая обработка данных проведена с использованием Microsoft Excel 7.0 для Windows 7. Для сравнения качественных данных в двух группах рассчитывался 95% доверительный интервал (ДИ). Количественные признаки представлены в виде среднего арифметического значения $\pm$ стандартная ошибка. Нормальное распределение определялось при помощи теста Колмогорова-Смирнова. Проверка гипотез о равенстве средних величин проведена с помощью параметрического критерия t-Стьюдента. Полученные результаты оценивались как статистически значимые при уровне вероятности $p < 0,05$.

Полученные результаты и обсуждение. Эндоскопическая картина оценивалась согласно современной Международной стандартной терминологии. Изменения слизистой оболочки (СО) желудка и ДПК классифицировались как эритематозная (при наличии очаговой или диффузной гиперемии), гипертрофическая (при сочетании гиперемии с отеком СО, гипертрофией складок), геморрагическая гастропатия (наличие подслизистых кровоизлияний). Перечисленные изменения были выявлены у 61 из 67 обследованных детей с ФД, у 6 детей СО желудка и ДПК была без изменений (9,0%). В структуре

гастропатий преобладали эритематозные (77,6%), реже встречались гипертрофические, в единичных случаях геморрагические гастропатии (рисунок 1). У 17 детей при проведении

Рисунок 1. Структура гастропатий по данным эзофагогастродуоденоскопии



ЭГДС были выявлены двигательные нарушения в виде дуодено-гастрального рефлюкса (25,4%). Кроме этого у 6 детей (9,0%) был диагностирован эзофагит.

По нашим данным, среднее значение уровня ИЛ-1 в желудочной слизи у детей группы сравнения $4,8 \pm 0,8$ пг/мл, от этого значения достоверно не отличалось среднее содержание ИЛ-1 в группе детей ФД+НР-, где оно составило $4,4 \pm 0,7$ пг/мл. Наиболее высокий уровень ИЛ-1 среди обследованных групп мы отметили у детей с эрозивно-язвенными поражениями верхних отделов пищеварительного тракта (ВОПТ) и с *H. Pylori*-позитивной ФД (ФД+НР+). При этом в двух последних группах различия не были достоверными ($p > 0,05$), но достоверно отличались и от группы сравнения, и от группы детей с *H. pylori*-негативной диспепсией ($p < 0,05$).

При морфологическом исследовании биоптата слизистой оболочки антрального отдела желудка в собственном слое у детей с ФД+НР+ выявлялась умеренная или выраженная лимфоплазмочитарная инфильтрация, полнокровие сосудов, а у четверти детей этой группы морфологические критерии вос-

Таблица. Среднее содержание ИЛ-1 в желудочной слизи

Основные группы	Уровень ИЛ-1 (пг/мл)	Группа сравнения	Достоверность различия
ФД+НР- (n=49)	4,4±0,7	4,8±0,8	p>0,05
ФД+НР+ (n=18)	8,4±1,8	4,8±0,8	p<0,05
Эрозивно-язвенные поражения ВОПТ (n=12)	8,8±2,2	4,8±0,8	p<0,05

паления слизистой оболочки желудка отсутствовали (таблица).

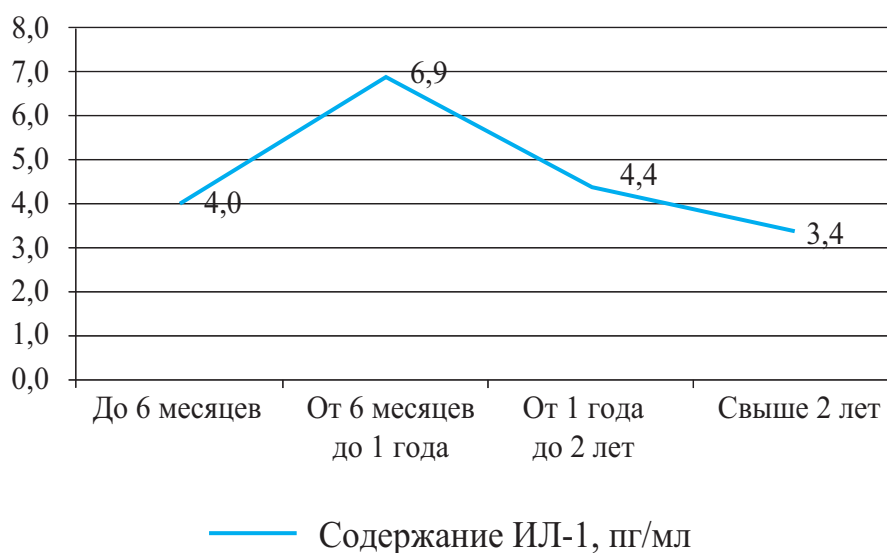
Полученные нами данные подтверждают значение *H. pylori* в хроническом воспалении слизистой оболочки желудка, в то же время мы не смогли по уровню ИЛ-1 в желудочной слизи подтвердить повышение воспалительного потенциала мукозального слоя при *H. pylori* негативной диспепсии.

В группе детей с ФД+НР- мы изучили динамику ИЛ-1 в желудочной слизи в зависимости от длительности ФД. В соответствии с анамнестическими данными, полученными от пациентов и их родителей на приеме, нами были сформированы 4 подгруппы: длительностью ФД до 6 месяцев (15 детей), от 6 до 12 месяцев (12 детей), от 1 до 2 лет (14 детей) и свыше 2 лет (8 детей). Согласно полученным данным, после некоторого подъема в период с 6 месяцев до 1 года содержание провоспалительного цитокина затем возвращается к базовым значениям и

не отличается достоверно от исходных данных и показателей группы сравнения (рисунок 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные демонстрируют значительные различия в уровнях ИЛ-1 у детей с различными вариантами гастроинтестинальной патологии, обусловленными, в первую очередь, с наличием или отсутствием инфицирования *H. pylori*. На наш взгляд, результаты исследования свидетельствуют об отсутствии тенденции к прогрессированию и хронизации функциональных расстройств ЖКТ, они подвергают сомнению тезис о том, что функциональная патология может рассматриваться как начальный этап органической. В то же время *H. pylori*-позитивная ФД изначально протекает с повышенным уровнем провоспалительного цитокина, что может указывать на менее благоприятный прогноз в плане формирования

Рисунок 2. Содержание ИЛ-1 желудочной слизи у детей с *H. pylori*-негативной функциональной диспепсией в зависимости от длительности расстройства

органической патологии и, возможно, обосновывает проведение антихеликобактерной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. // *Gastroenterology* 2006; 130 (5): 1377–90.
2. Ашмарин И.П., Ещенко Н.Д., Каразеева Е.П. Нейрохимия в таблицах и схемах. – М.: Экзамен, 2007.
3. Агафонова Н.А. Механизмы формирования моторных нарушений при функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта. От патогенеза к лечению // *Доктор.ру. Гастроэнтерология* – № 2 (103), 2015 – С. 1–5.
4. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека // *Медицинский академический журнал*. – 2013. – Т. 13, № 3. – С. 18–41.
5. Dinarello C. Immunological and Inflammatory Functions of the Interleukin-1 Family // *Ann. Rev. Imm.* – 2009. – Vol. 27. – P. 519–550.
6. Bamias G., Arseneau K.O., Cominelli F. Cytokines and mucosal immunity. // *Curr Opin Gastroenterol.* 2014;30(6):547–52.
7. Lee Y.S., Yang H., Yang J.Y., Kim Y, Lee S.H., Kim J.H., Jang Y.J., Vallance B.A., Kweon M.N. Interleukin-1 (IL-1) signaling in intestinal stromal cells controls KC/ CXCL1 secretion, which correlates with recruitment of IL-22- secreting neutrophils at early stages of *Citrobacter rodentium* infection. *Infect Immun.* 2015;83(8):3257–67.
8. Lebeis S.L., Powell K.R., Merlin D., Sherman M.A., Kalman D. Interleukin-1 receptor signaling protects mice from lethal intestinal damage caused by the attaching and effacing pathogen *Citrobacter rodentium*. // *Infect Immun.* 2009;77(2):604–14.
9. Manzanillo P., Eidenschenk C., Ouyang W. Deciphering the crosstalk among IL-1 and IL-10 family cytokines in intestinal immunity. // *Trends Immunol.* 2015;36(8):471–8.
10. Jung Y., Wen T., Mingler M.K., Caldwell J.M., Wang Y.H., Chaplin D.D., Lee E.H., Jang M.H., Woo S.Y., Seoh J.Y., Miyasaka M., Rothenberg M.E. IL-1 in eosinophil-mediated small intestinal homeostasis and IgA production. // *Mucosal Immunol.* 2015;8(4):930–42.
11. Scarpa M., Kessler S., Sadler T., West G., Homer C., McDonald C., de la Motte C., Fiocchi C., Stylianou E. The epithelial danger signal IL-1 is a potent activator of fibroblasts and reactivator of intestinal inflammation. // *Am J Pathol.* 2015;185(6):1624–37.
12. Bersudsky M., Luski L., Fishman D., White R.M., Ziv-Sokolovskaya N., Dotan S., Rider P., Kaplanov I., Aychek T., Dinarello C.A., Apte R.N., Voronov E. Non-redundant properties of IL-1 and IL-1 during acute colon inflammation in mice // *Gut.* 2014;63(4):598–609.
13. Звягин А.А. Функциональная диспепсия и хронический гастрит у детей: оптимизация диагностики, лечения и реабилитации : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: специальность 14.00.09. // *Педиатрия*. – М., 2006. – 51 с. ■

Guo S, Guo Y, Ergun A et al.

Secreted metabolites of *Bifidobacterium infantis* and *Lactobacillus acidophilus* protect immature human enterocytes from IL-1 β -induced inflammation: a transcription profiling analysis

[Секретированные метаболиты *Bifidobacterium infantis* и *Lactobacillus acidophilus* защищают незрелые человеческие энтероциты от IL-1 β -индуцированного воспаления: анализ транскрипционного профилирования]

PLoS One. 2015 Apr 23;10(4):e0124549.

Было представлено сочетание режимов приема *Bifidobacterium infantis* и *Lactobacillus acidophilus* для профилактики некротического энтероколита (НЭ) в ходе клинических исследований. Однако молекулярные механизмы, ответственные за этот протективный эффект, не до конца изучены. Кроме того, кондиционированные

среды отдельных культур этих двух пробиотиков показали штамм-специфическое модулирование воспаления у моделей НЭ человека *in vitro*. Авторы сообщают об анализе транскрипционного профилирования экспрессии гена в незрелых человеческих эмбриональных эпителиальных клетках кишечника (H4 cells), предварительно

обработанных кондиционированной средой от *B. infantis* (BSM) и *L. acidophilus* (LSM) до IL-1 β стимуляции. По сравнению с контрольной средой, два метода обработки пробиотик-кондиционированной средой (ПКС) изменяют экспрессию сотен генов, вовлеченных в иммунный ответ, апоптоз и клеточное выживание, клеточную адгезию, клеточный цикл, рост и развитие кровеносных сосудов. В IL-1 β -стимулированных клетках обработка ПКС уменьшила повышенную экспрессию генов в каскаде реакций активации транскрипционного фактора (NF- κ B) и пониженную экспрессию генов, связанную с ремоделированием внеклеточного матрикса (BM).

По сравнению с LSM, BSM показал более значительное модулирующее влияние на ремоделирование BM, выраженное снижением величины. Продукция IL-6 и IL-8 была значительно снижена в IL-1 β -стимулированных

клетках, предварительно обработанных ПКС ($p < 0,05$), что было совместимо с их измененной экспрессией гена.

Иммуноблоттинг показал, что по сравнению со стимуляцией только IL-1 β , обработка ПКС ослабляла снижение уровней цитоплазматических IkB α и NF- κ B p65, а также снижение уровней нуклеарных NF- κ B p65 в стимулированных клетках ($p < 0,05$). Таким образом, обработка ПКС проявила противовоспалительный эффект в незрелых человеческих эмбриональных энтероцитах прежде всего при помощи модулирования генов в сигнальном пути NF- κ B и ремоделирования BM. Кроме того, некоторые компоненты этих сигнальных путей, особенно ремоделирование BM, были более глубоко связаны с BSM, чем с LSM.

O.P.

Weidlich S, Bulau AM, Schwerdt T et al.

Intestinal expression of the anti-inflammatory interleukin-1 homologue IL-37 in pediatric inflammatory bowel disease

[Интестинальная экспрессия противовоспалительного интерлейкина-1, идентичного интерлейкину-37, при воспалительных заболеваниях кишечника у детей]

J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014 Aug;59(2):e18-26.

Авторы показали в более ранних работах, что интерлейкин (IL)-37 подавляет толстокишечное воспаление у мышей. Чтобы получить больше сведений о его роли при заболеваниях у людей, авторы исследовали экспрессию IL-37 в толстой кишке детей с хроническим воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК).

Биопсия кишечника была проведена при эндоскопическом исследовании детей с ВЗК (18 – с болезнью Крона [БК], 14 – с неспецифическим язвенным колитом [НЯК], 11 – здоровые дети, контрольная группа) и изучена экспрессия IL-37 с помощью иммуногистохимического исследования и полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Результаты были сопоставлены иммуноокрашиванием с IL-18 и IL-17, уровнями мРНК про- и противовоспалительных цитокинов и клиническими симптомами.

Белок IL-37 был обнаружен в эпителиальных клетках и субмукозальных лимфоидных клетках пациентов с БК, НЯК и группы контроля. Экспрессия белка IL-37 имела тенденцию к повы-

шению с инфильтрацией субмукозальных лимфоидных клеток у пациентов с БК и НЯК и коррелировала с гистологической степенью тяжести воспаления.

IL-18 показал, что окрашенный образец подобен такому у IL-37, тогда как окрашивание для IL-17 выявило различные позитивные клетки, рассеянные в подслизистом слое. Экспрессия мРНК IL-8, IL-17 и IL-10 была повышена у пациентов с БК и НЯК. Уровни мРНК IL-18 и IL-37 не были значительно повышены по сравнению с контрольной группой. Уровни мРНК IL-37 и IL-18 показали положительную корреляцию с группой БК.

Таким образом, белок IL-37 экспрессировался в здоровой и пораженной болезнью ткани кишечника. IL-37 и IL-18 показали такой же профиль экспрессии и коррелировали с уровнями мРНК. Будущие исследования необходимы для определения специфического вклада IL-37 с целью создания модели хронического воспаления кишечника у людей.

O.P.