

DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1-2.2019.05>  
УДК 616.33-002.2-053.2 :612.017.1

## КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ СИРОВАТКОВИХ ЦИТОКІНІВ І ГЕНОТИПУ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-8-251 T>A У ДІТЕЙ З ХРОНІЧНИМ ГАСТРИТОМ, ІНДУКОВАНИМ *HELICOBACTER PYLORI*

*Лукашук В.Д.* (<https://orcid.org/0000-0002-5425-4482>)

*Бабгяк В.І.* (<https://orcid.org/0000-0001-6279-4190>)

*Бовкун О.А.* (<https://orcid.org/0000-0001-7091-4025>)

*Дмитришин О.А.*

*Бондаренко Н.Ю.*

*Людвік Т.А.*

*Палагнюк Н.О.*

*Вакулич К.В.* (<https://orcid.org/0000-0001-5526-6875>)

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна*  
*p5ntu@ukr.net*

**Актуальність.** У дітей з хронічним гастритом (ХГ), індукованим *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), в стадії загострення виявляється дисбаланс сироваткових інтерлейкінів (ІЛ). Вивчення зв'язку між показниками ІЛ та іншими діагностичними маркерами у дітей з ХГ, індукованим *H. pylori*, дозволить встановити його патогенетичні механізми.

**Мета.** Вивчити зв'язок між показниками ІЛ та генотипом ІЛ-8-251 T>A у дітей з хронічним гастритом, індукованим *H. pylori*.

**Матеріали та методи.** Обстежено 116 дітей з хронічним гастритом, індукованим *H. pylori* (основна група), у віці 7-17 років, які розподілились на 2 групи: І-А група (n=65) – діти з ХГ, асоційованим з *H. pylori* CagA«+»; І-Б група (n=51) – діти з ХГ, асоційованим з *H. pylori* CagA«-». Контрольну групу склали 30 дітей цього ж віку. У 65 дітей в гастробіоптатах в зразках ДНК виявили антиген *H. pylori* методом полімеразної ланцюгової реакції (PCR) та/або сумарні антитіла IgG до антигену CagA сироватки крові. Поліморфізм ІЛ-8 (-251) (T>A) визначали методом PCR-RFLP.

**Результат.** У дітей з ХГ, індукованих *H. pylori*, в стадії загострення виявлено порушення спектру сироваткових інтерлейкінів – значне підвищення показників сироваткових прозапальних ІЛ-1 $\alpha$ , ІЛ-8 та підвищення протизапальних ІЛ-4, ІЛ-10. У всіх 116 дітей виявлено гістологічні зміни, властиві хронічному гастриту, індукованому *H. pylori*. Виявлено наступні генотипи ІЛ-8 -251 (T>A): T/A – у 61 (52,6%) дитини, T/T – у 32 (26,7%) дітей, A/A – у 23 (19,8%) дітей.

**Висновки.** У дітей з хронічним гастритом, індукованим *H. pylori*, в стадії загострення властиве порушення спектру сироваткових інтерлейкінів – значне підвищення прозапальних ІЛ-1 $\alpha$ , ІЛ-8 (p<0,001) та підвищення протизапальних ІЛ-4 (p>0,005) та ІЛ-10 (p>0,05). Інтегральний цитокиновий індекс є додатковим критерієм ефективності антигелікобактерної терапії у дітей з ХГ. Діти з хронічним гастритом, носії генотипу ІЛ-8 T/A, складають групу високого ризику інфікування *H. pylori*, а зазначений генотип може слугувати додатковим діагностичним критерієм *H. pylori*-інфікування.

**Ключові слова:** діти; хронічний гастрит; гелікобактер пілорі; *H. pylori* CagA«+»; *H. pylori* CagA«-»; сироваткові інтерлейкіни; ІЛ-1 $\beta$ ; ІЛ-4; ІЛ-8; ІЛ-10; Th1-імунна відповідь; поліморфізм гену ІЛ-8 -251 (T>A).

**Актуальність.** Хронічний гастрит (ХГ) – це гетерогенне захворювання з різними етіологічними чинниками [9], які далі продовжують вивчати, що знайшло відображення в Кіотському консенсусі (2015) [6], а діагностика і лікування ХГ, індукованого *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), у дітей наведено в оновлених рекомендаціях ESPGHAN та NASPGHAN (2016) [7].

При ХГ, індукованому *H. pylori*, в запаленні слизової оболонки шлунка (СОШ) приймають участь *H. pylori* (чинник агресії) і цитокини (чинник захисту) [2, 22, 21]. Інфікування *H. pylori* відбувається в дитинстві, прояви хвороби шлунка виникають пізніше, найчастіше в шкільному віці та у дорослих [5, 17]. Шляхи *H. pylori*-інфікування різні, але ос-

новним є побутовий – оральне інфікування між членами родини [1, 3, 18]. Після інфікування *H. pylori* проникає у слизову оболонку шлунка і викликає продукцію цитокинів, які викликають запалення в клітинах СОШ та підтримують механізми її пошкодження. Результати інфікування визначаються станом організму хазяїна та токсигенністю *H. pylori* [1, 4, 25, 18]. Зв'язок між токсигенністю *H. pylori* та організмом дитини може визначати реакцію макроорганізму на *H. pylori*. Важливою генетичною складовою організму дитини є інтерлейкіни (ІЛ). Інтерлейкіни – це пептиди, що забезпечують взаємодію між імунною системою та іншими органами. Відомо, що ген ІЛ-8 є найбільш важливим геном макроорганізму і предиктором інфікування *H. pylori* [25].

При ХГ, індукованому *H. pylori*, в стадії загострення виявляють дисбаланс ІЛ, що характеризує механізми системного та локального запалення [2, 5, 7]. Для з'ясування цих механізмів необхідно вивчити зв'язок між показниками прозапальних та проти-запальних інтерлейкінів і генотипами ІЛ-8 у дітей з ХГ, індукованим *H. pylori* CagA «+» та CagA «-», що дозволить встановити патогенетичні механізми ХГ, індукованого *H. pylori*, у дітей.

Оскільки продукція ІЛ-8 є генетично детермінованою, то у дітей з гомозиготним генотипом ІЛ-8-251 А/А виявляли високі показники ІЛ-8 [11, 23]. Крім того, встановлено, що особи з генотипами ІЛ-8-251 Т/А і А/А більш сприйнятливі до інфікування *H. pylori* і складають групу ризику виникнення раку шлунка [25]. Зазначене свідчить, що поліморфізм генів прозапальних цитокінів є важливими генетичним чинником макроорганізму щодо сприйнятливості до *H. pylori* інфікування у дитинстві. Вивчення зв'язку між показниками ІЛ та іншими діагностичними маркерами у дітей з ХГ, індукованим *H. pylori*, дозволить встановити його патогенетичні механізми.

**Мета:** вивчити зв'язок між показниками інтерлейкінів ІЛ та генотипом ІЛ -8-251 T>A у дітей з ХГ, індукованим *H. pylori*.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 116 дітей з хронічним гастритом, індукованим *H. pylori*, (основна група) у віці 7-17 років, які розподілились на 2 групи залежно від токсигенності *H. pylori*: І-А група (n=65) – діти з ХГ, індукованим *H. pylori* CagA«+»; І-Б група (n=51) – діти з ХГ, індукованим *H. pylori* CagA«-». Контрольну групу склали 30 здорових дітей цього ж віку. Діагноз гастриту верифікували за результатами гастроскопії та біопсії: один гастробіоптат використали для гістологічного дослідження за Сіднейськими критеріями [8], а другий – для молекулярного дослідження. Тестування *H. pylori* проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) [5]; у всіх дітей виявлено інфікування *H. pylori*. Генотипу ДНК з шлункових біоптатів отримували згідно з рекоменда-

ціями виробника QIAamp DNA Mini kit® для визначення молекулярного поліморфізму рестрикційних фрагментів ДНК методом ПЛР [23, 14].

В стадії загострення ХГ та через 1 місяць після завершення антигелікобактерної терапії (АГБТ) визначали сироваткові інтерлейкіни (ІЛ-1β, ІЛ-8, ІЛ-4, ІЛ-10) методом імуоферментного аналізу (реагенти ВЕКТОР БЕСТ, Росія) на фотометри-аналізаторі Humareader SINGLE (Німеччина). Проаналізували динаміку прозапальних та протизапальних інтерлейкінів через 1 місяць під впливом АГБТ і розраховували інтегральний цитокіновий індекс (ІЦІ) [5].

Сироватковий пепсиноген-1 визначали з використанням GastroPanel, Biohit Healthcare (Фінляндія); фукозу шлункового соку визначали методом Dische et Shettles, 1969.

Дослідження було проведено відповідно до етичних принципів медичного дослідження, проведеного на людях, які були прийняті Гельсінкською декларацією і Якісною клінічною практикою (GCP).

Статистична обробка проводилась за допомогою пакета статистичних програм Statgrafics 16.0, первинна база сформована в Excel. Розраховували середню арифметичну – М, середнє квадратичне відхилення – SD, похибку середньої арифметичної – m, відношення шансів (ВШ) та 95% довірчий інтервал. Для кількісних даних проводили оцінку нормальності розподілу за критерієм Шапіро-Уїлка. Порівняння кількісних параметрів проводили з використанням t-тесту та дисперсійного аналізу (ANOVA). У випадку невідповідності первинних даних параметрам нормального розподілу для порівняння кількісних показників у двох незалежних групах використовували критерій Манна-Уїтні. Показники порівнювались при заданому граничному рівні похибки не вище 5% (p<0,05).

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У дітей з ХГ, індукованим *H. pylori*, в стадії загострення проаналізовано показники сироваткових ІЛ; результати наведено в таблиці 1.

В основній групі в стадії загострення хвороби показники прозапальних інтерлейкінів ІЛ-1β, ІЛ-8

**Таблиця 1**  
**Показники сироваткових інтерлейкінів у дітей з хронічним гастритом, індукованим *H. pylori*, в стадії загострення, до та після антигелікобактерної терапії**

Показники ІЛ, пг/мл	Основна група (n=116), М ± m		Контрольна група (n=30), М ± m
	До АГБТ	Після АГБТ	
ІЛ-1β	85,1±1,34*.#	40,2±1,97**	7,59 ± 0,64
ІЛ-8	91,33±2,7*.#	37,1±2,0**	8,5 ± 0,62
ІЛ-4	25,3±0,56**	29,3±0,62**	5,3 ± 0,41
ІЛ-10	16,2±0,68***	24,1±0,5**	6,75 ± 0,59
ІЦІ	1,03±0,048		

Примітки. Відмінності від показників контрольної групи: \* – на рівні значущості P<0,001; \*\* – на рівні значущості P<0,005; \*\*\* – на рівні значущості P<0,05. Відмінності від показників після АГБТ: # на рівні значущості P<0,05.

підвищувались і склали  $85,1 \pm 1,34$  пг/мл і  $91,33 \pm 2,7$  пг/мл, відповідно,  $p < 0,05$  в порівнянні зі здоровими дітьми –  $7,59 \pm 0,64$  пг/мл та  $8,5 \pm 0,62$  пг/мл, відповідно. Показники протизапальних інтерлейкінів – ІЛ-4, ІЛ-10 – також підвищувались і склали  $25,3 \pm 0,56$  пг/мл ( $p < 0,005$ ) та  $16,2 \pm 0,68$  пг/мл ( $p < 0,05$ ), відповідно, в порівнянні зі здоровими дітьми  $5,3 \pm 0,41$  пг/мл та  $6,75 \pm 0,59$  пг/мл, відповідно.

Динаміка прозапальних ІЛ-1в, ІЛ-8 характеризувалася зниженням їх показників до  $40,2 \pm 1,97$  пг/мл та  $37,1 \pm 2,0$  пг/мл, відповідно, в порівнянні зі здоровими дітьми  $7,59 \pm 0,64$  пг/мл та  $8,5 \pm 0,62$  пг/мл, відповідно,  $p < 0,05$ . В динаміці показники протизапальних інтерлейкінів ІЛ-4 та ІЛ-10 підвищувалися до  $29,3 \pm 0,62$  пг/мл та  $24,1 \pm 0,5$  пг/мл, відповідно ( $p < 0,05$ ), в порівнянні зі здоровими дітьми  $5,3 \pm 0,41$  пг/мл та  $6,75 \pm 0,59$  пг/мл, відповідно. Тобто, спостерігається циклічність перебігу хвороби, а в динаміці показники ІЛ далі залишаються підвищеними в стадії загострення.

Проаналізували ефективність АГБТ у 58 дітей і встановили, що вона була ефективною у 40 (69%) дітей. Ефективність АГБТ залежала від токсикогенності Н. рулогі і була ефективною: у 37 (77,1%) із 48 дітей з ХГ, індукованим Н. рулогі CagA«+», та у 3 (30%) із 10 дітей з ХГ, індукованим Н. рулогі CagA«-».

Розрахувавши показник ІЦІ в І (основній) групі під впливом АГБТ, встановили, що він склав  $1,03 \pm 0,048$ . Проаналізували динаміку ІЦІ з урахуванням ефективності АГБТ і виявили, що у дітей з ефективною АГБТ величина його коливається в діапазоні 0,8-1,15, а у дітей з неефективною АГБТ – в діапазоні 0,48-0,77. У разі неефективності АГБТ показники його коливаються в діапазоні 0,48-0,77, що дозволяє рекомендувати ІЦІ в якості предиктора неефективності АГБТ.

При співставленні показників інтерлейкінів ІЛ-1в, ІЛ-8, ІЛ-4, ІЛ-10 в І-А та в І-Б групі не виявлено статистично значимої різниці,  $p > 0,05$ . Тобто, у дітей з ХГ, індукованим Н. рулогі, показники інтер-

лейкінів не залежать від патогенності Н. рулогі CagA«+».

Результати визначення молекулярного поліморфізму гену ІЛ-8-251 Т/А в основній групі наведено в таблиці 2.

Серед дітей з хронічним гастритом частіше зустрічається генотип ІЛ-8-251 А/Т, а рідше – ІЛ-8-251 А/А та ІЛ-8-251 Т/Т. Отже, у обстежених дітей з ХГ переважають носії гену ІЛ-8-251 А/Т.

Не виявлено статистичної різниці між генотипами ІЛ-8 у хворих на гастрит і у здорових дітей без гістологічних змін слизової оболонки шлунка,  $p > 0,05$ .

Співставлення показників сироваткового інтерлейкіну-8, залежно від генотипу ІЛ-8, наведено в таблиці 3.

Аналіз показника сироваткового ІЛ-8, з урахуванням генотипів ІЛ-8, у дітей з ХГ показав, що частіше виявляли значне або помірне підвищення показника сироваткового ІЛ-8 у осіб з генотипом ІЛ-8-251 А/Т. Показники ВІШ свідчать, що у носіїв генотипу ІЛ-8-251 А/Т підвищується ймовірність помірного і значного підвищення показника ІЛ-8 у дітей з ХГ, індукованим Н. рулогі.

У І групі (основній) виявлено порушення спектру запальних та протизапальних ІЛ у дітей у стадії загострення ХГ, індукованого Н. рулогі, у вигляді імунної відповіді Th-1 типу. Виявлене порушення спектру показників ІЛ у вигляді дисбалансу прозапальних і протизапальних інтерлейкінів у дітей з ХГ, індукованим Н. рулогі, вказує на участь Н. рулогі в запаленні слизової оболонки шлунка і на зміну імунної відповіді в стадії загострення хвороби [2, 5]. У дітей з ХГ, індукованим Н. рулогі, стадія загострення хвороби маніфестує підвищенням сироваткових показників ІЛ-1в та ІЛ-8, а в подальшому циклічно підвищуються показники протизапальних ІЛ-4 та ІЛ-10 на тлі підвищених показників прозапальних цитокінів ІЛ-1в та ІЛ-8. Зазначене узгоджується з результатом іншого дослідження [21].

Таблиця 2

Розподіл генотипу інтерлейкіну-8 у дітей з хронічним гастритом, індукованим Н. рулогі

Поліморфізм ІЛ-8-251 Т>А	Хронічний гастрит, n=116	Здорові діти, n=30
А/А	23 (19,8%)	7 (23,3%)
Т/А	61 (52,6%)	12 (40%)
Т/Т	32 (27,6%)	11 (36,7%)

Таблиця 3

Показники сироваткового інтерлейкіну-8, залежно від генотипу ІЛ-8, у дітей з ХГ, асоційованим з Н. рулогі, на початок стадії загострення

Показник ІЛ-8	І група (n = 116)			ВІШ, 95% ДІ
	Генотип ІЛ-8			
	ІЛ-8-251 А/Т	ІЛ-8-251 А/А	ІЛ-8-251 Т/Т	
Значне підвищення	39 (63,9 %)	3 (13,0 %)	8 (25,0%)	14,00 (11,2-89,7)
Помірне підвищення	14 (23,0 %)	5 (21,7 %)	10 (31,3%)	6,35 (8,24-53,1)
Незначне підвищення	8 (13,1%)	15 (65,3 %)	14 (43,7%)	4,12 (7,5-31,4)

На початок стадії ремісії у дітей з циклічним перебігом ХГ, індукованим *H. pylori*, підвищуються показники протизапальних і залишаються підвищеними показники прозапальних ІЛ та в порівнянні з такими на початку стадії загострення. Тобто в динаміці показники протизапальних та протизапальних ІЛ залишаються підвищеними в порівнянні зі здоровими дітьми. Зазначене свідчить, що у дітей з ХГ, індукованим *H. pylori*, загострення хвороби має циклічний перебіг і супроводжується дисбалансом ІЛ – спочатку підвищуються показники прозапальних інтерлейкінів, а завершується стадія загострення встановленням рівноваги між підвищеними показниками протизапальних та прозапальних інтерлейкінів, тому показник ІЦІ відображає динаміку ІЛ в стадії загострення хвороби під впливом АГБТ і є критерієм оцінки ефективності АГБТ [5, 10].

Інші дослідники встановили зв'язок між показником прозапального ІЛ-8 з генотипом ІЛ-8-251 А/Т і пояснили важливу роль зазначеного генотипу ІЛ-8 у *H. pylori*-інфікованих дітей [23]. Важливо зазначити, що у дітей з ХГ, індукованим *H. pylori*, також спостерігали зв'язок між показником сироваткового ІЛ-8 та генотипом ІЛ-8-251 А/Т [19]. У проведеному нами дослідженні у дітей з ХГ, індукованим *H. pylori*, виявлено значне та помірне підвищення показника ІЛ-8 у носіїв генотипу ІЛ-8-251 А/Т та ІЛ-8-251 Т/Т. Таким чином, у дітей з ХГ, асоційованим з *H. pylori*, у частини дітей спостерігалось помірне і значне підвищення показника ІЛ-8.

В інших дослідженнях також встановлено, що підвищений показник ІЛ-8 спостерігається у хворих з алелем А [23]. Крім того, високі показники ІЛ-8 виявлялися у носіїв зазначеного алелю, в яких виявлено виражену активність запалення СОШ [23]. Інші дослідники виявили, що у носіїв генотипу АА більш високий ризик атрофічного гастриту, ніж при генотипі ТТ [9]. Крім того, інші автори також спостерігали високі показники ІЛ-8 і високу активність запалення СОШ при дуоденальній виразці у дітей з генотипами АА та ТА, ніж з генотипом ТТ. Встановили зв'язок між генотипом ІЛ-8 та інфікуванням *H. pylori*, що розцінили як високий ризик виникнення дуоденальної виразки [5].

Ми проаналізували ефективність АГБТ, залежно від генотипу ІЛ-8 Т/А, і виявили, що її неефективність була у носіїв генотипу ІЛ-8 Т/А: у 11 (61,1%) із 18 дітей. Отже генотип ІЛ-8-251 Т/А може слугувати додатковим критерієм неефективності АГБТ. Проте в інших дослідженнях отримали протилежні результати: у хворих на гастрит не виявили зв'язку між генотипом ІЛ8-251 Т>А і не виявили високого ризику розвитку гастриту [20]; також не виявили зв'язку між поліморфізмом ІЛ-8-251 Т>А та інфекцією *H. pylori* [14]. Інші дослідники у дорослих з гастритом виявили суттєву різницю між генотипом Т/А і ТТ щодо інфікування *H. pylori*, але

не виявили зв'язку між генотипом А/А і інфікуванням *H. pylori*, і заключили, що генотип Т/А є чинником ризику інфікування *H. pylori*, а генотип Т/Т є захисним чинником проти *H. pylori* [21].

В майбутніх дослідженнях доцільно проаналізувати поліморфізми ІЛ-8 і показники сироваткового ІЛ-8 у дітей з хронічним гастритом ідіопатичним, не індукованим *H. pylori*, щоб визначити чутливість і специфічність діагностичного маркера генотипу ІЛ-8 при хронічному гастриті.

## ВИСНОВКИ

Дітям з хронічним гастритом, індукованим *H. pylori*, в стадії загострення властиве порушення спектру сироваткових інтерлейкінів – збільшення прозапальних ІЛ-1в та ІЛ-8 ( $p < 0,001$ ) та підвищення протизапальних ІЛ-4 ( $p > 0,005$ ) та ІЛ-10 ( $p > 0,05$ ).

Інтегральний цитокіновий індекс може слугувати критерієм ефективності АГБТ у дітей з ХГ.

Діти з хронічним гастритом, носії генотипу ІЛ-8 Т/А, складають групу високого ризику інфікування *H. pylori*, а зазначений генотип може слугувати додатковим діагностичним критерієм *H. pylori*-інфікування.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють, що не мають конфлікт інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

**Джерело фінансування.** Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

## REFERENCES

1. Abaturov O.Ye., Shponka I.S., Zavgorodnya N.Yu., Poslavska O.V. Local immune homeostasis of the gastric mucosa in chronic CagA-positive HP-associated gastritis in children // Child health. 2012; 4 (39): 19-24. [Ukrainian] <http://www.mif-ua.com/archive/article/29967>
2. Ageyeva E.S. Effekts of cytokines in the pathogenesis of Helicobacter pylori -associated chronic gastritis in children // Sybirian medicine journal. 2012; 27 (2): 5-8. [Russian] DOI: 10.29001/2073-8552-2014-29-2
3. Kyoto global consensus report on HYPERLINK “<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26187502>” Helicobacter pylori HYPERLINK “<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26187502>” gastritis / K. Sugano, J. Tack, E.J. Kuipers [et al.] / Faculty members of Kyoto Global Consensus Conference // Gut. 2015. 64 (9):1353-67. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252.
4. Jones N., Koletzko S., Goodman K. et al. Joint ESPGHAN / NASPGHAN Guidelines for the Management of Helicobacter pylori in Children and Adolescents (Update 2016) // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017. 64 (6): 991-1003. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001594.
5. Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H. et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney

- system. International workshop on the histopathology of gastritis, Houston 1994 // *Am J Surg Parhol.* 1996. Vol 20: 1161-81. DOI: 10.1097/00000478-199610000-00001
6. Bonamico M., Mariani P., Magliocca F.M., Petrozza V., Montuori M., Pezzella C. et al. *Helicobacter pylori* duodenal colonization in children // *Acta Paediatr.* 1997. 86 (4): 356-60. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1997.tb09022.x
  7. Cheng H.H., Chang C.S., Wang H.J., Wang W.C. Interleukin-1beta and -10 polymorphisms influence erosive reflux esophagitis and gastritis in Taiwanese patients // *J Gastroenterol Hepatol.* 2010. 25 (8): 1443-51. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06310.x.
  8. Fabris R.C., Rasmussen L.T., Neto A.C., de Labio R.W., Orcini W., Ximenez J.P.B., et al. Polimorfismo da Interleucina-8 -251 T>A e *Helicobacter pylori* // *ACM.* 2012. 40 (3): 1-5.
  9. Hamajima N., Katsuda N., Matsuo K., Saito T., Hirose K., Inoue M. et al. High anti-*Helicobacter pylori* antibody seropositivity associated with the combination of IL-8-251TT and IL-10-819TT genotypes // *Helicobacter.* 2003. 8 (2): 105-10. DOI: 10.1046/j.1523-5378.2003.00130.x
  10. Hofner P., Gyulai Z., Kiss Z.F., Tiszai A., Tiszlavicz L., Toth G. et al. Genetic polymorphisms of NOD1 and IL-8, but not polymorphisms of TLR4 genes, are associated with *Helicobacter pylori*-induced duodenal ulcer and gastritis // *Helicobacter.* 2007. 12 (2): 124-31. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2007.00481.x
  11. Hull J., Ackerman H., Isles K., Usen S., Pinder M., Thomson A. et al. Unusual haplotypic structure of IL8, a susceptibility locus for a common respiratory virus // *Am J Hum Genet.* 2001; 69 (2): 413-9. DOI: 10.1086/321291
  12. Kamali-Sarvestani E., Bazargani A., Masoudian M., Lankarani K., Taghavi A.R., Saberifiroozi M. Association of *H. pylori cagA* and *vacA* genotypes and IL-8 gene polymorphisms with clinical outcome of infection in Iranian patients with gastrointestinal diseases // *World J. Gastroenterol.* 2006; 12 (32): 5205-10. PMID: PMC4088021 DOI: 10.3748/wjg.v12.i32.5205
  13. Kivi M., Rodin S., Kupersmidt I., Lundin A., Tindberg Y., Granstrom M. Engstrand L. *Helicobacter pylori* genome variability in a framework of familial transmission // *BMC Microbiol.* 2007; 7: 54. PMID: PMC1899507 DOI: 10.1186/1471-2180-7-54
  14. Kusters J.G., van Vliet A.H.M., Kuipers E.J. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection // *Clin Microbiol Rev.* 2006; 19 (3): 449-90. doi:10.1128/CMR.00054-05
  15. Lehours P., Yilmaz O. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection // *Helicobacter.* 2007. 12 Suppl 1: 1-3. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2007.00541.x
  16. Lu H., Xiao S.D. New ideas for future studies of *Helicobacter pylori* // *J Dig Dis.* 2014. 15 (1): 1-4. DOI: 10.1111/1751-2980.12105.
  17. Matveeva L.V., Mosy'na L.M., My'ty'na E.A. Interleukinov profile of the blood, in comparison with the severity of the inflammatory, atrophic and ulcerative processes in the gastric mucosa // *Basic research. Medical sciences.* 2013. 7: 133-7. [Russian] <https://www.fundamental-research.ru/ru/page/policy>
  18. Nyzhevych A.A., Kuchyna E.S., Axmadeeva E.N. The value of anti-cag, and serological immune response in children with gastric ulcer and duodenal ulcer associated with HP // *Basic research. Medical sciences.* 2012. 4: 212-5. [Russian] <https://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=29746>
  19. Ohyauchi M., Imatani A., Yonechi M., Asano N., Miura A., Iijima K. et al. The polymorphism interleukin 8-251 A/T influences the susceptibility of *Helicobacter pylori* related gastric diseases in the Japanese population // *Gut.* 2005. 54 (3): 330-5. DOI: 10.1136/gut.2003.033050.
  20. Rizzuti D., Ang M., Sokollik Ch., Wu T., Abdullah M., Greenfield L., Fattouh C., Reardon R., Tang M., Diao Ju., Schindler Ch., Cattral M., Jones N.L. *Helicobacter pylori* Inhibits Dendritic Cell Maturation via Interleukin-10-Mediated Activation of the Signal Transducer and Activator of Transcription 3 Pathway // *J Innate Immun* 2015. 7: 199-211. DOI: 10.1159/000368232.
  21. Rudnicka K. et al. *Helicobacter pylori* antigens as potential modulators of lymphocytes cytotoxic activity // *Microbiology and Immunology.* 2012. 56 (1): 62-75. DOI: 10.1111/j.1348-0421.2011.00399.x.
  22. Saes M., de Labio R.W., Rasmussen L.T., Payro S.L.M. Interleukin 8 (-251 T>A) polymorphism in children and teenagers infected with *Helicobacter pylori* // *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis.* 2017. 23: 23. DOI: 10.1186/s40409-017-0113-z.
  23. Sokolnyk S.V. Features of the cytokine profile in children with ulcers of the duodenum depending on endoscopic and morphometric indices // *Child health.* 2012. 8 (43). 87-90. [Ukrainian] <http://www.mif-ua.com/archive/article/34996>
  24. Warren R, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis // *Lancet.* 1983. 1 (8336):1273-5. PMID: 6134060
  25. Zabaglia L.M., Ferraz M.A., Pereira W.N., Orcini W.A., de Labio R.W., Neto A.C. et al. Lack of association among *TNF*-alpha gene expression, -308 polymorphism (G>A) and virulence markers of *Helicobacter pylori* // *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis.* 2015; 21: 54. DOI: 10.1186/s40409-015-0054-3.

Отримано: 09.03.2019

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СЫВОРОТОЧНЫХ ЦИТОКИНОВ И ГЕНОТИПА  
ИНТЕРЛЕЙКИНА-8-251 T>A У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ,  
ИНДУЦИРОВАННЫМ *HELICOBACTER PYLORI***

*Лукашук В.Д., Бабьяк В.И., Бовкун О.А., Дмитришин О.А., Бондаренко Н.Ю.,  
Людвик Т.А., Палагнюк Н.А., Вакулич Е.В.*

*Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина  
p5nmu@ukr.net*

**Актуальность.** У детей с хроническим гастритом (ХГ), индуцированным *H. pylori*, в стадии обострения выявляется дисбаланс сывороточных интерлейкинов (ИЛ). Изучение связи между показателями ИЛ и другими диагностическими маркерами у детей с ХГ, индуцированным *H. pylori*, позволит установить патогенетические механизмы.

**Цель.** Изучить связь между показателями ИЛ и генотипом ИЛ-8-251 T>A у детей с хроническим гастритом, индуцированным *H. pylori*.

**Материалы и методы.** Обследовано 116 детей с хроническим гастритом, индуцированным *H. pylori*, (основная группа) в возрасте 7-17 лет. Сформировано 2 группы: I-A группа (n = 65) – дети с ХГ, индуцированным *H. pylori* CagA «+»; I-B группа (n = 51) – дети с ХГ, индуцированным *H. pylori* CagA «-». Контрольную группу составили 30 детей этого же возраста. У 65 детей в гастробиоптатах в образцах ДНК обнаружен антиген *H. pylori* методом полимеразной цепной реакции (PCR) и / или суммарные антитела IgG к антигену CagA сыворотки крови. Полиморфизм ИЛ-8 (-251) (T> A) определяли методом PCR-RFLP.

**Результаты.** У детей с ХГ, индуцированным *H. pylori*, в стадии обострения выявлено повышение сывороточных провоспалительных ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8 и противовоспалительных ИЛ-4, ИЛ-10. У всех 116 детей обнаружены гистологические изменения, свойственные хроническому гастриту, индуцированному *H. pylori*. Выявлены следующие генотипы ИЛ-8 -251 (T>A): T/A – у 61 (52,6%) ребенка, T/T – у 32 (26,7%) детей, A/A – у 23 (19,8%) детей.

**Выводы.** У детей с хроническим гастритом, индуцированным *H. pylori*, в стадии обострения свойственно нарушение спектра сывороточных интерлейкинов – значительное повышение провоспалительных ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8 (p<0,001) и повышение противовоспалительных ИЛ-4 (p>0,005) и ИЛ-10 (p>0,05). Интегральный цитокиновый индекс является дополнительным критерием эффективности антигеликобактерной терапии (АГБТ) у детей с ХГ. Дети с хроническим гастритом, носители генотипа ИЛ-8 T/A, составляют группу высокого риска инфицирования *H. pylori*, а указанный генотип может служить дополнительным диагностическим критерием *H. pylori*-инфекции.

**Ключевые слова:** дети; хронический гастрит; хеликобактер пилори; *H. pylori* CagA «+»; *H. pylori* CagA «-»; сывороточные интерлейкины; ИЛ-1 $\beta$ ; ИЛ-4; ИЛ-8; ИЛ-10; Th1-иммунный ответ; полиморфизм гена ИЛ-8 -251 (T>A).

**CLINICAL SIGNIFICANCE OF SERUM CYTOKINES AND GENOTYPE INTERLEUKIN-8-251  
T>A IN CHILDREN WITH CHRONIC GASTRITIS INDUCED *HELICOBACTER PYLORI***

*Lukashuk V.D., Babyak V.I., Bovkun O.A., Dmitrishin O.A., Bondarenko N.Yu.,  
Lyudvik T.A., Palagnyuk N.O., Vakulich K.V.*

*National Medical University named after O.O. Bohomoltsia, Kyiv, Ukraine  
p5nmu@ukr.net*

**Relevance.** In children with *H. pylori*-induced HG, an imbalance in serum IL was detected in the acute phase. The study of the relationship between IL and other diagnostic markers in children with *H. pylori*-induced COGs will allow pathogenetic mechanisms to be established.

**Objective.** Study the relationship between IL and IL-8-251 TBAA genotype in children with chronic *H. pylori*-induced gastritis.

**Materials and methods.** 116 children with chronic *H. pylori*-induced gastritis (the main group) aged 7-17 years were examined and divided into 2 groups: Group IA (n = 65) – children with CG associated with *H. pylori* CagA «+»; I-B group (n = 51) – children with CG, associated with *H. pylori* CagA «-». The control group consisted of 30 children of the same age. In 65 children in gastrobiopsies, *H. pylori* antigen in DNA samples detected *H. pylori* antigen by PCR and / or a total IgG antibody to the serum CagA antigen. The polymorphism of IL-8 (-251) (T>A) was determined by PCR-RFLP.

**Results.** in children with *H. pylori*-induced COG, elevations in serum IL-1 $\beta$  and IL-8 and an increase in IL-4, IL-10 were observed in the exacerbation phase. In all 116 children, histological changes are characteristic of chronic gastritis induced by *H. pylori*. The following genotypes of IL-8 -251 (T>A) were revealed: T/A was 61 (52,6%) children, T/T was 32 (26,7%) children, A/A was 23 (19,8%) children.

**Conclusions.** In children with chronic gastritis induced by *H. pylori*, an increase in pro-inflammatory IL-1 $\beta$  and IL-8 (p<0,001) and increased anti-inflammatory IL-4 (p>0,005) and IL-10 (p>0,05). The integral cytokine index can serve as a criterion for the effectiveness of AGBT in children with HC. Children with chronic gastritis, carriers of the IL-8 T/A genotype form a high-risk group for *H. pylori* infection, and the specified genotype may serve as an additional diagnostic criterion for *H. pylori* infection.

**Key words:** children; chronic gastritis; helicobacter pylori; *H. pylori* CagA+; *H. pylori* CagA «-»; serum interleukins; ИЛ-1 $\beta$ ; ИЛ-4; ИЛ-8; ИЛ-10; Th1-immune response; polymorphism of the gene IL-8 -251 (T>A).