

УДК 616.342-002.-053.2

С.В. Сокольник

КОМПЛЕКСНА ОЦІНКА РОЛІ ЦИТОКІНІВ У ПАТОГЕНЕЗІ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ В ДІТЕЙ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. У роботі наведено аналіз даних літератури щодо ролі цитокінів у розвитку виразкової хвороби дванадцятипалої кишки в дітей.

Ключові слова: виразкова хвороба дванадцятипалої кишки, діти, цитокіни, інтерлейкіни.

У теперішній час не викликає сумнівів те, що патогенез виразкової хвороби дванадцятипалої кишки (ВХДПК) багатофакторний, функціонування системи регуляції якого забезпечується станом імунітету та специфічної резистентності організму, що відповідають за активність загальних та місцевих захисних реакцій і необхідні для розуміння закономірностей розвитку захворювання, обґрунтування критеріїв прогнозування його перебігу та показів для імунокорективної терапії. Тому, в останні роки з'являються все більше публікацій щодо ролі в патогенезі ВХДПК не лише факторів агресії, але й імунних порушень [2, 5]. Участь імунних механізмів у патогенезі ВХДПК визнано багатьма вченими, оскільки вихідні зміни імунного статусу виявляються у 85-87 % хворих, а тяжкий перебіг асоціюється з ознаками вторинного імунодефіциту [4, 8, 9].

Однак ряд учених вважають, що імунні процеси не є визначальними у формуванні початкових проявів ВХДПК, оскільки в осіб із вперше виявленою патологією та коротким анамнезом відзначається збереженість показників імунітету і лише при хронізації процесу і наявності ускладнень відбувається зниження кількості імунокомпетентних клітин та їх активності, підвищується сенсibilізація лімфоцитів до тканин слизової оболонки [1, 3, 5]. Так, дослідження стану клітинного імунітету у хворих на ВХДПК показало, що із хронізацією захворювання та більш тяжкому перебігу спостерігається зміна імунної відповіді в бік її пригнічення та збереження цієї закономірності після рубцювання виразкового дефекту [6]. Контроль за цим процесом здійснюється широким спектром імунокомпетентних клітин та цитокінами, що ними продукуються. Останні беруть безпосередню участь практично в кожній ланці імунітету та запалення. Однак їх значення в процесах улцерогенезу, пошкодження, захисту та репарації слизових оболонок шлунка та ДПК залишається недостатньо вивченим.

Цитокіни – це група поліпептидних медіаторів, що беруть участь у формуванні та регуляції захисних реакцій організму. До системи цитокінів на сьогодні відноситься більше ніж 200 індивідуальних поліпептидних речовин. До них належать інтерферони, колоніестимулювальні фактори, хемокіни, трансформуючі ростові фактори, фактор некрозу пухлин, інтерлейкіни тощо. Загальними головними властивостями цитокінів є

плейотропізм, відсутність антигенної специфічності, саморегуляція продукції та формування цитокінової сітки [1]. У зв'язку з цим, цитокіни можна виділити в самостійну систему регуляції функції організму поруч із нервовою та гормональною. У межах імунної системи вони здійснюють взаємозв'язок між неспецифічними захисними реакціями та специфічним імунітетом, діючи в обох напрямках [5]. На рівні організму цитокіни здійснюють зв'язок між імунною, нервовою, ендокринною та іншими системами, включаючи їх у регуляцію захисних реакцій. Цитокіни є найбільш універсальною системою регуляції, оскільки проявляють біологічну активність як дистанційно, після секреції клітиною-продуцентом, так і при міжклітинному контакті [2]. Синтезуючись у вогнищі запалення, вони впливають практично на всі клітини, що беруть участь у розвитку запального процесу.

Історія вивчення цитокінів почалася в 40-ві роки ХХ століття з опису перших ефектів кахектину [6]. У 60-70-х роках відмічається відкриття багатьох природних молекул та всебічна характеристика їх біологічної дії [5]. Наприкінці 70-х років запропонований термін «інтерлейкіни», однак у зв'язку з більш широким впливом даних речовин на організм людини, що виходить за межі імунної системи, зберігся термін «цитокіни» [5]. Хоча в наш час використовують обидва терміни, визначаючи тим самим широту їх впливу.

Важливим етапом у вивченні цитокінів були 80-ті роки, коли, після клонування генів інтерферону миші та людини, отримали рекомбінантні молекули, що повністю повторювали біологічні властивості природних цитокінів [1]. У 90-ті роки, після відкриття субодичної будови рецепторів цитокінів, сформовано поняття «цитокінова сітка» та відкрито нові цитокіни шляхом генетичного аналізу [6].

На сьогодні проведено значну кількість досліджень із вивчення ролі цитокінів у формуванні та характері перебігу ВХДПК, однак значна більшість робіт присвячена вивченню даної проблеми в дорослих. Доведено, що серед цитокінів, що відіграють важливу роль у координації імунологічних реакцій при ВХДПК, значне місце відводиться інтерлейкінам - білкам, що продукуються активованими клітинами імунної системи та відповідають за міжклітинні комунікації. Найбільш

типовий ефект – індукція проліферації. Володіючи широким спектром біологічних властивостей, вони представляють потужну комунікативну систему, котра ініціює та регулює запальні процеси усіх органів та систем, зокрема органів травлення, регулюючи тим самим стан рівноваги між факторами агресії та захисту слизової оболонки шлунка та ДПК, порушення якої призводить до формування виразок.

Інтерлейкіни (їх біля 20) мають порядкові номери, не відносяться до однієї підгрупи цитокінів, пов'язаних спільністю функцій. Назва «інтерлейкін» надається медіатору відповідно до критеріїв, розроблених номенклатурним комітетом Міжнародного союзу імунологічних суспільств: молекулярне клонування та експресія гена фактора, що вивчається; наявність унікальної нуклеотидної та відповідної до неї амінокислотної послідовності; отримання нейтралізуючих моноклональних антитіл; продукція клітинами імунної системи; наявність важливої біологічної функції в регуляції імунної відповіді.

Доведено, що в регуляції перебігу ВХ активну роль відіграють певні інтерлейкіни: інтерлейкін-1 β (ІЛ-1 β), інтерлейкіни-4, 6, 8 (ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8).

ІЛ-1 – прозапальний інтерлейкін широкого спектра дії, що продукується переважно макрофагами та представлений двома молекулярними формами (ІЛ-1 α та ІЛ-1 β). Він зумовлює пускові реакції імунітету; відіграє визначальну роль у розвитку запалення, відповідаючи за розвиток місцевої запальної реакції слизової оболонки шлунка та ДПК на рівні гострофазової відповіді; є регулятором взаємодій між імунною та нервовою системами.

ІЛ-8 – хемокін, що є індуктором гострої запальної реакції, викликає міграцію нейтрофілів у вогнище патогенного агента, підвищує секреторну активність макрофагів та викликає хемотаксис еозинофілів, беручи участь у розвитку хронічного запалення.

ІЛ-6 – поліфункціональний інтерлейкін, що продукується переважно фібробластами та макрофагами. Бере участь у розвитку запального процесу, пригнічує утворення ІЛ- β , тому відноситься до цитокінів, що завершують розвиток запальної реакції.

ІЛ-4 володіє протизапальним ефектом, як і ІЛ-6. Синтезується Т-хелперами 2-го типу, гістіоцитами та В-лімфоцитами, стимулює В-лімфоцити, викликає проліферацію В-клітин. Продукція ІЛ-4 посилюється під впливом ІЛ-1 β .

Встановлено, що при ВХДПК, внаслідок дії вищеперерахованих інтерлейкінів, формується імунна відповідь на патогенний агент, що в результаті призводить до регенерації тканин та утворення рубця [2]. Ступінь регенерації слизової оболонки шлунка та ДПК має чітку залежність від стану імунної системи, що зумовлено здатністю міжепітеліальних Т-лімфоцитів до передачі регенераторної інформації та синтезу фактору росту [7]. Саме порушення балансу прозапа-

льних та протизапальних інтерлейкінів, рівень їх продукції та вплив на імунорегуляторні й ефекторні імунні механізми визначає вираженість та спрямованість системної запальної реакції при ВХДПК, що зумовлює в подальшому клінічну симптоматику і характер перебігу захворювання [3]. Порушення продукції, секреції та рецепції протизапальних цитокінів призводить до глибоких дефектів протиінфекційного захисту й поглиблює пряму пошкоджувальну дію мікроорганізмів та їх токсинів на слизову оболонку шлунка та ДПК. Тому, збільшення продукції прозапальних цитокінів або дисбаланс співвідношення опозиційних пулів відіграють важливу роль у патогенезі ВХДПК [6].

Існує думка, що підвищена концентрація ІЛ-1 β та ІЛ-8 у слизовій оболонці шлунка може сприяти рецидивуванню ВХДПК, оскільки вони регулюють взаємодію між лейкоцитами та ендотеліальними клітинами, що призводить до оклюзії мікроциркуляторного русла та ішемії, а відповідно – до гіпоксії та пошкодження ендотеліально-епітеліальних клітин [8].

Деякі дослідники встановили, що при ВХДПК, окрім місцевої реакції слизової оболонки на пошкодження у вигляді підвищення рівня прозапальних інтерлейкінів, спостерігається і зростання їх концентрації в сироватці крові [2, 4], що є проявом загальної реакції. Отже, при ВХДПК спостерігається активація як місцевих, так і загальних імунних механізмів. Окрім того, відзначено, що при проведенні адекватної терапії спостерігається нормалізація рівня прозапальних та підвищення рівня протизапальних інтерлейкінів [7].

Враховуючи те, що інфекція *Helicobacter pylori* (НР) вважається одним із головних етіопатогенетичних факторів ВХДПК, вченими досліджено зв'язок між обсіменінням НР та характером імунної відповіді.

Рядом авторів розроблено концепцію імуноульцерогенезу, згідно з якою патологічний вплив НР на слизову оболонку шлунка та ДПК можливий лише в тій частині популяції, в якій сформувалася недостатність захисних імунних механізмів, і лише комплексний вплив інфекції та імунологічних порушень може в певних умовах викликати розвиток ВХДПК [3, 6]. Оскільки більшість осіб, інфікованих НР, завдяки наявному в них проєктивному імунітету, залишаються здоровими, і лише у певного відсотка людей, імунна відповідь яких є неефективною, спостерігається розвиток захворювання [1].

НР володіє відносно низькою імуногенністю, що зумовлює тривалу взаємодію мікроорганізму з імунною системою слизової оболонки та персистенцію інфекції. Здатність індукувати запальну відповідь різноманітна і залежить від штаму НР та його стимулюючим впливом на секрецію епітеліальними клітинами різних цитокінів [6, 7, 9].

Встановлено, що НР індукує локальну імунну відповідь, що супроводжується підвищенням продукції прозапальних цитокінів [3].

Більшість науковців вважає, що ІЛ-8 відіграє важливу роль у розвитку НР-асоційованої ВХДПК [2, 7, 8]. Так, НР, завдяки ліпополісахариду клітинної стінки, стимулює продукцію шлунковим епітелієм і активованими макрофагами ІЛ-8. Проте низька біологічна та імунологічна активність ліпополісахариду НР є причиною персистенції мікроорганізму в організмі людини [5].

Крім того, є ряд суперечливих даних щодо впливу уреазы НР на секрецію ІЛ-8. Так, за даними [7], очищена уреазы стимулює секрецію ІЛ-8, проте інші дослідники [5, 6] не виявили її індукуючого впливу, оскільки ІЛ-8 виявляли і в нормальній, НР-негативній, слизовій оболонці шлунка та ДПК.

Ряд досліджень рівня ІЛ-8, ІЛ-β у слизовій оболонці шлунка та ДПК при НР-асоційованій ВХДПК показали, що адгезія НР до клітин шлунка викликає їх реорганізацію та проявляється експресією генів, що відповідають за їх синтез [1, 2], збільшення концентрації яких асоціюється зі ступенем засівання НР [3]. Вони активують фагоцити для вивільнення активних кисневих радикалів, пошкоджуючи тим самим слизову оболонку [5]. Клітинна імунна активація в слизовій оболонці шлунка у хворих на ВХДПК є зворотною та залежить від ступеня засівання НР [2].

Причому за наявності *CagA* штамів НР збільшується продукція ІЛ-8, ІЛ-β, підтримуючи тим самим інтенсивність запалення [5, 8].

Аналіз ефективності лікування ВХДПК довів, що адекватна противиразкова терапія з включенням імунокорегувальних лікарських засобів призводить до зниження рівня прозапальних інтерлейкінів, пригнічення синтезу яких відбувається за рахунок протизапальних інтерлейкінів (ІЛ-4 та ІЛ-6) [7, 8]. Крім того, доведено, що ступінь активності інтерлейкінів визначає ефективність лікування захворювання [2].

На жаль, у сучасній літературі викладені тільки фрагментарні дослідження патогенетичної ролі та терапевтичної ефективності системи цитокінів при ВХДПК у дітей. Тому визначення ролі цитокінів у розвитку захворювання в дитячому віці має важливе значення, адже поглиблене вивчення імунопатогенезу запалення слизової оболонки шлунка та ДПК дозволить покращити якість діагностики, визначити ступінь активності

запального процесу та прогноз перебігу даного захворювання.

Висновок

Виразкова хвороба дванадцятипалої кишки в дітей супроводжується зміною цитокінового профілю, який визначає ступінь розвитку патологічного процесу, характер перебігу захворювання та може мати прогностичне значення.

Література

1. Галова Е.А. Значение цитокинов в патогенезе хронического гастродуоденита у детей дошкольного возраста / Е.А. Галова // Цитокины и воспаление. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 48-51.
2. Железнякова Г.Ф. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекции / Г.Ф. Железнякова // Цитокины и воспаление. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 10-17.
3. Особенности цитокинового профиля у пациентов с хроническим *H. pylori*-ассоциированным гастритом и язвенной болезнью / Э.А. Кондрашина, Н.М. Калинина, Н.И. Давыдова [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 4. – С. 5-11.
4. Помыткина Т.Е. Цитокины сыворотки крови у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, работающих на химическом предприятии / Т.Е. Помыткина // Казан. мед. ж. – 2009. – Т. 90, № 6. – С. 893-897.
5. Царегородцева Т.М. Цитокины в гастроэнтерологии / Т.М. Царегородцева, Т.И. Серова. – М.: Анахарсис, 2003. – 96 с.
6. Штыгашева О.В. Роль иммунорегуляторных цитокинов в патогенезе хронического гастрита и язвенной болезни, поиск предикторов заболеваний / О.В. Штыгашева, Е.С. Агеева, В.М. Иптышев // Сибир. мед. ж. – 2011. – № 1. – С. 88-90.
7. Cytokine expression in pediatric *Helicobacter pylori* infection / A.I. Lopes, M. Quiding-Jarbrink, A. Palha [et al.] // Clin. Diagn. Lab. Immunol. – 2005. – Vol. 12. – P. 994-1002.
8. 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.
9. 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.

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА РОЛИ ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ У ДЕТЕЙ

С.В. Сокольник

Резюме. В работе представлен анализ данных литературы о роли цитокинов в патогенезе язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей.

Ключевые слова: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, дети, цитокины, интерлейкины.

**COMPLEX ASSESSMENT OF THE ROLE OF CYTOKINES IN THE PATHOGENESIS OF
DUODENAL PEPTIC ULCER IN CHILDREN**

S.V. Sokolnyk

Abstract. The paper submits a bibliographic review of the role of cytokines in the development of duodenal peptic ulcer in children.

Key words: duodenal peptic ulcer, children, cytokines, interleukins.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Т.В. Сорокман

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 4 (64). – P. 206-209

Надійшла до редакції 24.09.2012 року