

УДК 616. 33/. 342-085-053. 2:616-08-0. 39. 71

Сорокман Т.В., Макарова О.В., Попелюк О.-М.В., Морозевич Л.О.

Імунологічні основи розвитку хронічних захворювань верхніх відділів шлунково-кишкового тракту в дітейКафедра педіатрії та медичної генетики (зав. каф. - проф. Сорокман Т.В.)
Буковинського державного медичного університету, Україна

Резюме. Серед хронічних захворювань травного шляху особливе місце займають ураження гастроудоденальної ділянки. Важливу роль у розвитку захворювань органів травлення відіграють порушення імунної системи. У дітей із хронічною гастроудоденальною патологією, в тому числі і асоційованою з *H. pylori*, відзначається порушення клітинної, гуморальної та фагоцитарної ланок імунної системи з розвитком вторинної імунної недостатності. При запальних та деструктивних змінах слизової оболонки спостерігається збільшення лімфоїдної, макрофагальної і гранулоцитарної інфільтрації власної пластинки слизової оболонки. Розвиток і результат запалення в слизовій шлунка тісно пов'язані з балансом про- і протизапальних цитокінів. Особливий інтерес представляють медіатори вродженого і адаптивного імунітету – інтерлейкіни, які є багатфункціональними, тому для них важливим є значний перехрест дії. Після активації імунних механізмів на пізніх стадіях хронічних запальних захворювань гастроудоденальної ділянки відбувається їх пригнічення та виснаження, що призводить до зниження регенераторних процесів.

Ключові слова: діти, хронічні захворювання верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, імунна система.

У структурі гастроентерологічної патології серед дітей переважають захворювання органів гастроудоденальної ділянки (ГДД): хронічний гастрит (ХГ), хронічний гастроудоденіт (ХГД), виразкова хвороба (ВХ). Органи травлення одні з перших інактивують бактеріальні, вірусні, аліментарні, медикаментозні та інші антигени, беруть участь в елімінації імунних комплексів, синтезі імуноглобулінів та інших процесах, що мають безпосереднє відношення до формування неспецифічної резистентності та специфічного захисту.

Більшість авторів визначають, що стан захисних механізмів варто розглядати в якості фактора, який визначає реалізацію патогенних властивостей *H. pylori* [1, 4, 10]. Його патогенність у цьому випадку обмежується активністю місцевого імунітету [3]. Період ремісії супроводжується зменшенням ступеня сенсibiliзації імунокомпетентних клітин до тканин СО. Якщо елімінація *H. pylori* не виникає, то це призводить до стійкої функціональної неповноцінності лімфоцитів із порушенням їх метаболізму, що в подальшому сприяє більш частому рецидивуванню захворювання та скорочення часу ремісії. Таким чином, можливо припустити, що патогенна дія *H. pylori*, яка виявляється лише за умов недостатності місцевого захисту, є своєрідним «маркером» імунодефіцитного стану [7].

Встановлено [1], що загострення хронічного гастроудоденіту в дітей супроводжується змінами функційних властивостей циркулювальних у крові лейкоцитів, найважливішими з яких є: збільшення їх спонтанної адгезивно-міграційної активності та зниження чутливості клітин до стимуляторів адгезії, функційного резерву та елімінації циркулювальних імунних комплексів (ЦК) при одночасному збільшенні їх рівня. Виявлені зміни властивостей лейкоцитів корелюють із вираженістю основних клінічних синдромів, показниками кислотоутворювальної, олужнювальної функцій шлунка та з морфологічними даними. Це свідчить про патогенетичну вагомість виявлених лейкоцитарних дисфункцій у розвитку хронічного гастроудоденіту та визначає можливість використання їх показників як додаткових критеріїв для діагностики хронічного запалення.

Встановлено, що при хронічних ерозіях шлунка адекватна імунна відповідь визначається лише у 13,5% хворих [8]. В епітелії, що вистилає краї ерозій, порушується синтез секреторного IgA, в той час як кількість IgG-продукувальних

клітин збільшується. У разі гіперпродукції IgG рецептори Т-супресорів, що здатні регулювати місцеву гуморальну імунну відповідь, заблоковані імунними комплексами. Фіксація імунних комплексів порушує тканинний метаболізм, підвищує дистрофічні процеси у СО і гальмує регенерацію [6]. Пошкоджена в ділянці виразкового дефекту тканина набуває властивостей автоантигену, що є джерелом автоагресії. Тому деякими дослідниками хронічне запалення шлунка та ДПК розглядається як автоімунне захворювання [8].

Більшість авторів відзначають зниження загальної кількості CD₃ при ХГ, ХГД та ВХ, їх залежність від поширеності та тривалості запального процесу у СО і гальмує регенерацію [2, 5, 8]. Зниження функціональної активності Т-лімфоцитів може бути пов'язано зі зниженням метаболізму клітин чи зменшенням їх кількості. Можливий інгібувальний вплив деяких субстанцій, утворених в організмі під впливом тривалого патологічного процесу.

У дітей, хворих на ХГД, виявили зниження обох популяцій Т-клітин: теофілінрезистентних і теофілінчутливих [1]. Окремі науковці зазначають зниження вмісту Т-супресорів при нормальній кількості Т-хелперів при поверхневому ХГД. Високі показники Т-лімфоцитів виявлено при гіпертрофічних формах ХГД, що пов'язано з мобілізацією чинників клітинного імунітету [12].

У розвитку ХГД має значення пригнічення фагоцитарної реакції нейтрофільних гранулоцитів крові, яка корелює з тяжкістю захворювання [3].

За даними спостережень, у дітей із хронічною гастроудоденальною патологією, асоційованою з *H. pylori*, відзначається порушення клітинної, гуморальної та фагоцитарної ланок імунної системи з розвитком вторинної імунної недостатності I-II ступеня розладу імунної системи та дисімуноглобулінемією IV типу [12].

Запальний процес СО шлунка та ДПК характеризується певними імунологічними особливостями. При запальних та деструктивних змінах СО ГДД спостерігається збільшення лімфоїдної, макрофагальної і гранулоцитарної інфільтрації власної пластинки СО. Це свідчить про активність імунної системи, що зумовлено антигенними властивостями запального процесу, продуктів розпаду вірусів і мікроорганізмів, а також утворенням автоантитіл. Клітини запального інфільтрату синтезують медіатори – цитокіни. Це білкові або поліпептидні молекули, які не є специфічними щодо антигенів і є медіаторами міжклітинних комунікацій при імунній відповіді, гомеостазі, запаленні. До них відносяться інтерлейкіни (ІЛ 1-16), колоніестимулювальні фактори, інтерферони з противірусною активністю α , β , γ , фактор некрозу пухлин (ФНП) α , β [9]. Саме цитокіни та медіатори запалення, модулюють проліферацію, міграцію і диференціювання епітелію та фібробластів, проникність ендотелію і ремоделювання матриксу сполучної тканини [6]. У зв'язку з цим особливий інтерес представляють медіатори вродженого і адаптивного імунітету – ІЛ, які відіграють центральну роль у регуляції імунної системи СО [8]. Проте, їх фізіологічна роль у СО ШКТ повністю ще не визначена. Різні ІЛ, впливаючи на процеси диференціювання та апоптозу епітелію, регулюють процеси секреції і моторики ШКТ, беруть участь у розвитку хронічної гастроудоденальної патології в якості ушкоджувальних та захисних факторів. Ймовірно, розвиток і результат запалення у СО шлунка тісно пов'язані з балансом про- і протизапальних ІЛ. У нормі макрофаги

секретують прозапальні цитокини: ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП, що запускають не тільки імунну відповідь, але й запалення в цілому [4]. За даними науковців, важливе значення в розвитку запального процесу СО ГДД відіграє ІЛ активність [6]. На сьогодні найбільш вивчено значення ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8 у патогенезі запальних захворювань ГДД.

Так, інтерлейкін-1 бета (ІЛ-1 β), впливаючи на ендотеліальні клітини судин, підвищує проникність капілярів та створює умови для розвитку місцевої гіперемії, тромбозу, стазу, набряку та клітинних інфільтратів. Він активує клітини, що мігрують у вогнище запалення. При проведенні експериментальних досліджень встановлено, що ІЛ-1 β здатний викликати рецидив виразки під впливом соляної кислоти. Інші дослідження показали, що під впливом інгібіторів протонної помпи спостерігається зменшення нейтрофільної інфільтрації. Отже, вважають, що ІЛ-1 β може визначати наслідок хронічної гастродуоденальної патології [11].

ІЛ-2 - це мономерний глікопротеїн з молекулярною масою 14,6 кДа, що включає 133 амінокислотних залишки. За даними ізоелектрофокусування, даний білок представлений декількома біологічно активними формами, що вирізняються один від одного зарядом у зв'язку з різним ступенем глікозилювання молекул в посттрансляційний період. ІЛ-2 відіграє центральну роль у регуляції клітинного імунітету, є фактором росту Т-клітин, які беруть активну участь у протипухлинній, протівірусній та антибактеріальній відповідях, викликає антигенну проліферацію всіх субпопуляцій Т-клітин та дозволяє підсилити захист організму від інфекційних захворювань шляхом запуску тільки тих клітин, які активні щодо мікроорганізмів і вірусів [4]. Він виробляється активованими CD4⁺ Т-лімфоцитами, трансформованими Т- і В-клітинами, лімфоцитарними активованими клітинами, як в спокої його не продукують.

Однак, у запальному процесі беруть участь і проти-запальні інтерлейкіни, які сприяють відновленню пошкодженої СО. Так, помітили, що на початку запального процесу на фоні підвищення рівня прозапальних інтерлейкінів відбувається зниження продукції протизапальних, зокрема ІЛ-4. Зниження його рівня в місці виразкового дефекту може відігравати провідну роль у запуску механізму апоптозу, що впливає на процес репарації СО [8].

ІЛ-6 продукується різними типами клітин – макрофагами, Т- та В-лімфоцитами, фібробластами, ендотеліальними, епідермальними і мікрогліальними клітинами, хондроцитами, остеоцитами, включаючи клітини Лангерганса. Суттєва роль ІЛ-6 при системному запаленні підтверджується його підвищенням вмістом у хворих на автоімунні захворювання. ІЛ-6 бере участь у завершенні диференціювання В-клітин у клітини, що секретують імуноглобуліни. Він також є фактором диференціювання для цитотоксичних Т-клітин та стимулює активність природних кілерів [8].

ІЛ-8 відноситься до хемокинів і є потужним хемотаксичним активуючим фактором для нейтрофілів та найбільш раннім прозапальним цитокином із молекулярною масою 8 кД. Він продукується багатьма клітинами, включаючи моноцити та макрофаги, Т-клітини, нейтрофіли, фібробласти, ендотеліальні клітини, кератиноцити, гепатоцити, астроцити і хондроцити у відповідь на різні стимули, в тому числі прозапальні цитокини (наприклад ІЛ-1, ФНП- α), бактерії і віруси, а також продукти їх метаболізму. Поряд із іншими цитокинами, ІЛ-8 бере участь у процесах стимуляції і деградації лейкоцитів, ангіогенезі, сприяє міграції фагоцитів у вогнище запалення і викликає синтез молекул адгезії [11].

На сьогоднішній день мало уваги приділяється вивченню значення цитокинового статусу у дітей із хронічною гастродуоденальною патологією. Проте, за результатами досліджень [4] стало відомо, що при наявності ерозивного процесу у дітей із ХГД, асоційованим із *CagA*-позитивними штамми *H. pylori*, спостерігалось підвищення рівня ІЛ-8 та анти-*CagA* антитіл класу IgG у сироватці крові. Окрім того, підви-

щення рівня ІЛ-8 та анти-*CagA* антитіл класу IgG у сироватці крові дітей, інфікованих *CagA*-позитивними штамми *H. pylori*, спостерігалось при збільшенні ступеня колонізації. Дисбаланс в роботі ІЛ призводить до локальної імунодеструкції СО шлунка та ДПК. За умови неускладненого перебігу гастродуоденальних захворювань своєчасна адекватна реакція сприяє швидкому загоєнню виразкового дефекту, при ускладненому перебігу – після активації імунних механізмів на пізніх стадіях відбувається їх пригнічення та виснаження, що призводить до пригнічення регенераторних процесів. Вважають, що стійкий імунологічний дисбаланс обтяжує перебіг та прогноз патологічного процесу СО шлунка та ДПК. Варто зазначити, що всі ІЛ багатofункціональні, тому для них важливим є значний перехрест дії. Вони можуть посилювати або пригнічувати секрецію та функції один одного, створюючи систему взаємозв'язувальних елементів на рівні продукції та здійснення ефекту. Умовою функціонування такої системи є активація клітин імунної системи. Рядом авторів доведено, що запальна реакція здійснюється за участі саме запальних інтерлейкінів.

Отже, у розвитку захворювань органів травлення, в тому числі, асоційованих із *H. pylori*, важливу роль відіграють порушення імунної системи, які забезпечують захист організму та участь у процесі регенерації уражених тканин.

Література

1. Борисенко М. І. Роль системного імунітету в патогенезі хронічного гастродуоденіту у дітей / М. І. Борисенко // Перинатологія і педіатрія. – 2006. – № 3 (27). – С. 116-120.
2. Борисенко М. І. Імунозалежність хронічних захворювань гастродуоденальної зони у дітей / М. І. Борисенко, Ю. Б. Чайковський, В. Г. Борделос // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1999. – № 4. – С. 108-109.
3. Гнатюк М. С. Місцеві імунні реакції при хронічних гастритах у дітей / М. С. Гнатюк, В. Ф. Лобода // Вісник наукових досліджень. – 2000. – № 2. – С. 19-21.
4. Дудник В. М. Оцінка вмісту інтерлейкіну 8 у сироватці крові дітей з хронічною гастродуоденальною патологією залежно від наявності цитотоксичних штамів *Helicobacter pylori* / В. М. Дудник, Г. М. Руденко // Перинатологія і педіатрія. – 2011. – № 3. – С. 98-100.
5. Игнатъева Г. А. Иммунная система и патология / Г. А. Игнатъева // Патол. физиол. и экспер. терап. – 1998. – № 1. – С. 35-41.
6. Орган імунітету у хворих з пептичною виразкою / Є. М. Стародуб, А. В. Самогальська, І. Б. Паньків [та ін.] // Укр. терапевтичний журнал. – 2001. – Т. 3, № 3. – С. 34-36.
7. Роль імунних механізмів в розвитку язвенної болізни дванадцятипалої кишки у дітей / А. Н. Гуреев, С. С. Хромова, Л. Н. Цветкова [и др.] // Педіатрія. – 2006. – № 6. – С. 30-32.
8. Сапроненков П. М. Имунология желудочно-кишечного тракта / П. М. Сапроненков. – Л.: Медицина, 1987. – 158 с.
9. Сокольник С.В. Вміст та клінічне значення інтерлейкінів у дітей, хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки / С.В. Сокольник // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2012. – Т2, №1. – С. 79.
10. Сокольник С.В. Особливості цитокинового профілю в дітей із виразковою хворобою дванадцятипалої кишки залежно від ендоскопічних та морфо метричних показників / С.В. Сокольник // Здоровье ребенка. – 2012. – №8(43). – С. 87-90.
11. Сокольник С.В. Клінічно-діагностичне значення вмісту інтерлейкінів у дітей із вперше виявленою виразковою хворобою дванадцятипалої кишки в різні строки загострення / С.В. Сокольник // Буковинський медичний вісник. – 2012. – Т.16, №3(63), ч.1. – С. 106-109.
12. Сорокман Т. В. Імунологічна характеристика дітей із гастродуоденальним гелікобактеріозом / Т. В. Сорокман, Н. Є. Купобіна, О. В. Сокольник // Здоровье ребенка. – 2010. – № 1. – С. 12-15.
13. Сорокман Т.В. Прозапальні медіатори імунної відповіді у дітей з гелікобактеріозом / Т. В. Сорокман // Актуальні питання сучасної медицини: збірник тез міжнародної наук. конф., 18 квітня 2013 р. – Донецьк. – С. 169.

Сорокман Т.В., Макарова О.В., Попелиук О.-М.В., Морозевич Л.А.

Иммунологические основы хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей

Кафедра педиатрии и медицинской генетики (зав. каф. - проф. Сорокман Т.В.)

Буковинского государственного медицинского университета, Украина

Резюме. Среди хронических заболеваний пищеварительного тракта особое место занимают поражения гастродуоденальной области. Важную роль в развитии заболеваний органов пищеварения играют нарушения иммунной системы. У детей с хронической гастродуоденальной патологией, в том числе и ассоциированной с *H.pylori*, отмечается нарушение клеточного, гуморального и фагоцитарного звеньев иммунитета с развитием вторичной иммунной недостаточности. При воспалительных и деструктивных изменениях слизистой оболочки наблюдается увеличение лимфоидной, макрофагальной и гранулоцитарной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки. Развитие и результат воспаления слизистой оболочки желудка тесно связаны с балансом про- и противовоспалительных цитокинов. Особый интерес представляют медиаторы врожденного и адаптивного иммунитета – интерлейкины, которые являются многофункциональными и поэтому для них важным представляется перекрест их действия. После активации иммунных механизмов на поздних стадиях хронических заболеваний гастродуоденальной области происходит их угнетения и истощение, что приводит к снижению регенераторных процессов.

Ключевые слова: дети, хронические заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта, иммунитет.

T.V. Sorokman, O.V. Makarova, O.-M. Popeliuk, L.O. Morozevych
Immunological Bases for Development of Chronic Diseases of the Upper Gastrointestinal Tract in Children

Department of Pediatrics and Medical Genetics (Head of the Department Professor T.V. Sorokman)

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Abstract. Gastroduodenal lesions are the most common forms of chronic digestive diseases. An impaired immune system plays an important role in the development of the disease. Children with chronic gastroduodenal pathology, including disorders associated with *Helicobacter pylori*, develop violation of cellular, humoral and phagocyte responses of the immune system with the development of secondary immune deficiency. In inflammatory and destructive changes in gastric mucosa there is an increase of lymphoid, macrophage, and granulocyte infiltration of the lamina propria. Development and the result of an inflammation of the mucous membrane of the stomach are closely associated with the balance of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines.

Mediators of innate and adaptive immunity namely interleukins that are multifunctional are of special interest. After the activation of the immune responses at the advance stages of the chronic inflammatory disease suppression and exhaustion leading to the decline in the generator potential takes place.

Keywords: children, chronic diseases of the upper gastrointestinal tract, immune system

Надійшла 15.09.2014 року.

УДК 615.065+615.21

Шеремета Л.М.

Про побічну дію засобів, що впливають на нервову систему, та її моніторинг протягом 2007-2012 рр.

Кафедра фармакології (зав. каф. – Шеремета Л.М.) Івано-Франківського національного медичного університету, Україна
Регіональне відділення Державного експертного центру МОЗ України у Івано-Франківській області

Резюме. Аналіз повідомлень про побічні реакції лікарських засобів, що впливають на нервову систему, отриманих співробітниками Департаменту після реєстраційного нагляду Державного експертного центру МОЗ (ДЕЦ) та його регіонального відділення в Івано-Франківській області (РВ) протягом 2007-2012 років був проведений за рядом показників. Було встановлено причинно-наслідковий зв'язок між побічними реакціями (ПР) і застосуванням лікарських засобів (ЛЗ) згідно до якісної методики, рекомендованої ВООЗ. Всі зареєстровані небажані прояви фармакотерапії були передбачуваними, із них більшість (64%) – несерйозними та 36% серйозними, тобто такими, що викликали загрозу життю і здоров'ю пацієнта або подовжували термін госпіталізації. Понад 60% випадків побічної дії розвинулись на першу добу застосування препаратів, про віддалені несприятливі наслідки застосування ліків у Івано-Франківській області відзначено у 2 % повідомлень, а по Україні в цілому їх відсоток склав 1,68%. Повідомлення про побічні реакції були отримані з лікувальних закладів різного профілю. При застосуванні фармакологічних груп засобів, що впливають на нервову систему частіше відмічали системні реакції з боку ЦНС, серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, які пов'язані в першу чергу із механізмом дії препаратів та їх токсичністю. Слід також відзначити, що групою ризику за частотою розвитку ПР є жінки від 46 до 60 років, у яких ПР зустрічаються найчастіше (16,3%) серед інших вікових категорій.

Ключові слова: побічна дія ліків, засоби, що впливають на нервову систему.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

Вибір препаратів для лікування відповідних захворювань, у першу чергу, ґрунтується на даних про їх ефективність та безпеку [1]. При цьому існує правило — перш за все призначають препарат з найменшою кількістю побічних реакцій (ПР), при відсутності адекватної реакції на лікарські засоби -

з більш високим ступенем ризику [1,2]. ПР можуть виникати внаслідок багатьох причин, цьому сприяють різноманітні фактори ризику з боку ліків, організму людини, довкілля та суспільства. Існують різні класифікації ПР ЛЗ, згідно з якими ПР розрізняють за патогенезом виникнення, системними проявами та ін. Сучасному рівню знань відповідає класифікація, за якою несприятливі реакції поділяються на 4 типи – А, В, С, D [2, 5]. Такий розподіл є умовним, оскільки розвиток ПР одночасно може бути пов'язаний із декількома механізмами (Табл.1) [6].

Найчастіше при медичному застосуванні ЛЗ виникають ПР типу А (близько 75%). Їхнє виникнення зумовлено фармакологічними властивостями або токсичністю самого ЛЗ чи його метаболітів, тому вони є передбачуваними, для них не характерна висока летальність. Менше, ніж у 5% виникають ПР типу С та D [6, 10, 12].

Ризик від застосування будь-якого ЛЗ визначається характером, ступенем тяжкості проявів побічної реакції та їх наслідків для життя і здоров'я пацієнта. [5]. Хоча за даними Департаменту після реєстраційного нагляду ДЕЦ частота ПР на засоби, що впливають на нервову систему, у масштабах країни не є найбільшою серед інших фармакологічних груп (в середньому 11-11,6%), все ж із-за різноманітності підгруп ЛЗ та можливості безрецептурного відпуску частини із них (а отже – самолікування) імовірна кількість випадків ПР є набагато більшою [6].

Згідно до міжнародної класифікації АТС до препаратів, що впливають на нервову систему належать анагетичні (наркотичні і ненаркотичні), анестетичні (загальні та місцеві), психоаналептичні, психолептичні, протиепілептичні засоби