

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ ПЕПТИЧЕСКОЙ ЯЗВЕ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Н.М. Железнякова

Харьковский государственный медицинский университет

Ключевые слова: пептическая язва, *H. pylori*-негативная язва, цитокины.

Исследование патологического процесса в органах пищеварительного канала сегодня осуществляется на клеточном и молекулярном уровнях. Такие подходы к изучению отдельных патогенетических звеньев необходимы для понимания сущности патологии, способствуют повышению уровня диагностики и лечения заболевания.

Одна из наиболее распространенных клинических форм в практике врача-гастроэнтеролога — пептическая язва (ПЯ). Ее возникновение объясняют несоответствием между факторами агрессии и защиты, которые взаимодействуют в генетически предрасположенном организме [1, 2, 8]. При этом запуск каскада воспалительных реакций в большинстве своем связывают с действием *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), его наиболее патогенных (*Сag A* и *Vac A*) штаммов [3, 6, 7]. Развивающееся при этом воспаление вписывается в классические каноны защитных реакций и в то же время имеет свои особенности.

В последние годы также показано, что примерно в трети случаев наблюдаются хеликобактер-негативные язвы, имеющие все клинические признаки, определяющие это заболевание [2, 8, 9]. Исследования подтверждают роль и других факторов в развитии патологического процесса и в то же время указывают на общие закономерности в патогенезе.

Одной из систем, участие которой в любом воспалительном процессе закономерно, является система специфического и неспецифического иммунитета, а также их «посредники» — цитокины.

Цитокины относят к низкомолекулярным белкам — эндогенным биологически активным медиаторам, которые продуцируются в ответ на неспецифический внешний стимул [3—5]. Цитокины — это неоднородный класс веществ (их известно более 100), основная их функция сводится к передаче сигналов и обмену информации между клетками [4, 10, 11]. В большинстве своем они вырабатываются активированными клетками, преимущественно макрофагами, лимфоцитами и моноцитами. При различных патологических состояниях их

количество резко увеличивается, причем индукторами их повышения зачастую выступают инфекционные агенты [10, 11]. Синтез цитокинов запрограммирован генетически и контролируется на уровне транскрипции, трансляции и внутриклеточной миграции [3, 11]. «Посредничество» во взаимосвязи между специфическим и неспецифическим иммунитетом определяет последовательность включения различных звеньев иммунитета, глубину и скорость ответа. При этом изменения в данной системе могут приводить к атипичному течению заболевания, способствовать его прогрессированию и развитию осложнений.

В этой связи, рассматривая патогенез ПЯ как каскад воспалительных реакций, в которые последовательно включены различные звенья, составляющие специфический и неспецифический иммунитет, целью работы было изучение ряда показателей данных систем у больных с впервые выявленной пептической язвой двенадцатиперстной кишки (ПЯ ДПК).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 44 больных с ПЯ ДПК, диагноз которой в 32 случаях был установлен впервые. Группу обследованных составили мужчины в возрасте от 17 до 45 лет. Диагноз верифицировали путем ФГДС с биопсией слизистой в антральном отделе желудка, с проведением уреазного теста и гистологическим исследованием биоптата, а также иммуноферментного экспресс-теста на наличие в крови антител к *H. pylori*. Исследование показало, что в большинстве случаев диагностирована *H. pylori*-позитивная ПЯ ДПК (31 пациент), причем уровень обсеменения этим микроорганизмом имел различную степень выраженности: в 9 случаях — выраженная, в 22 — умеренная.

Иммунологическое исследование включало изучение показателей неспецифического иммунитета: С-РБ и фагоцитарной активности нейтрофилов. Фагоцитарную активность нейтрофилов характеризует интенсивность захвата микробов и их

переваривание внутри фагоцита. При этом рассчитывают следующие показатели: фагоцитарное число (ФЧ) и фагоцитарный индекс (ФИ). ФИ определяет процент нейтрофилов, поглотивших бактерии через 30 и 120 мин инкубации; ФЧ — среднее число бактерий, находящихся внутри фагоцита через 30 и 120 мин инкубации.

Оценка цитокинового звена иммунитета предусматривала определение провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли — альфа (ФНО- α) и интерлейкина-1-бета (ИЛ-1 β) — стандартный набор «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург).

Нормативные показатели всех изучаемых параметров получены при обследовании 20 практически здоровых лиц аналогичного пола и возраста.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Суммируя результаты жалоб больных с впервые выявленной ПЯ ДПК необходимо отметить, что болевой синдром различной степени выраженности был присущ всем, однако локализация боли и время ее возникновения значительно различались. Так, классическая локализация боли определялась у 21 пациента; семь предъявляли жалобы на боли в эпигастральной области. У 6 мужчин боль возникла в правом подреберье и в последующем распространялась на правые отделы живота; в 7 случаях занимала эпигастральную область и правое подреберье. Связь с приемом пищи отмечали 27 человек, причем характер пищи существенно не влиял на появление боли.

Симптоматика диспепсического синдрома была скудной, и только 14 пациентов беспокоила горечь во рту, а 5 — периодическое вздутие живота, запоры. Астенический синдром различной степени выраженности отмечен у 37 обследуемых, характеризовался снижением работоспособности и общей слабостью.

При оценке данных анамнеза только в трети случаев выявлена наследственная предрасположенность. Так, у 5 больных отцы наблюдались по поводу ПЯ; в 6 наблюдениях заболевание диагностировано у родственников различной степени родства; четыре пациента указывали на «болезни желудка» в семье.

Проведенное изучение показателей неспецифического клеточного иммунитета позволило выявить снижение фагоцитоза как в группе лиц с хе-

ликобактер-позитивной, так и хеликобактер-негативной ПЯ (табл. 1).

Так, величина ФЧ у больных с впервые выявленной ПЯ (при *H. pylori* +) в 1,5 раза была ниже показателей контрольной группы. Это расценивалось нами как результат наличия микроорганизмов и, как следствие, подавление антимикробной устойчивости макроорганизма. То есть *H. pylori* в слизистой оболочке желудка (СОЖ) привели к напряженности неспецифические факторы защиты, что проявилось в прорыве ее клеточного звена и развитии заболевания.

Показатели ФИ при ПЯ также были значительно ниже нормы. В то же время в случаях хеликобактер-негативного варианта ПЯ указанные изменения были несколько ниже, хотя достоверно отличались от группы здоровых (снижение ФЧ до $3,2 \pm 0,03$ % и ФИ до $19,6 \pm 1,2$). Подавление антибактериального иммунитета обусловлено тем, что в качестве инфекционного агента могут выступать другие микроорганизмы, высеваемые в желудке (стрептококки, кишечная палочка и др.), «агрессивность» которых, по-видимому, несколько уступает *H. pylori*. У ряда пациентов (5) величины изучаемых показателей приближались к нормативным ($3,7 \pm 0,3$ % и $25,4 \pm 1,4$ соответственно). Скорее всего «разной» в изучаемых параметрах у таких больных обусловлен отсутствием напряженности бактериального иммунитета при так называемой идиопатической, абактериальной ПЯ.

Известно, что законченность фагоцитоза является важной его характеристикой, поскольку стойкость к инфекционному агенту определяется способностью фагоцитов не столько поглатывать, сколько переваривать чужеродные агенты. Выявленные изменения в фагоцитарной активности нейтрофилов указывают на то, что увеличение незавершенности фагоцитоза может способствовать возникновению иммунологических нарушений и играть патогенетическую роль в становлении данного заболевания.

Доказано, что снижение ФЧ и ФИ свидетельствует о различных дефектах неспецифического клеточного иммунитета. Такие изменения могут быть результатом снижения продукции или ускоренным распадом гранулоцитов, нарушением их подвижности и хемотаксиса, адгезивных или опсонизирующих свойств фагоцитов и сыворотки, на-

Таблица 1. Показатели неспецифического клеточного иммунитета (фагоцитоз) у обследованных больных

Группа	Показатель	
	ФИ	ФЧ, %
Контрольная группа	$28,6 \pm 1,6$	$4,3 \pm 0,2$
Впервые выявленная ПЯ, <i>H. pylori</i> + (n = 19)	$16,2 \pm 0,8$	$2,8 \pm 0,04$
Впервые выявленная ПЯ, <i>H. pylori</i> – (n = 13)	$19,6 \pm 1,2$	$3,2 \pm 0,03$

рушением эндцитоза и внутриклеточного переваривания антигена (Ройтберг). Возникновение этих изменений в системе неспецифической иммунной защиты в большей степени характерно для иммунодефицитных состояний, аутоиммунных заболеваний и ряда хронических персистирующих заболеваний. В нашем случае, когда речь идет о впервые выявленной патологии, скорее всего изменения можно объяснить ускоренным распадом гранулоцитов и нарушением внутриклеточного переваривания антигена при наличии *H. pylori*.

В то же время изменения в показателях неспецифического иммунитета наблюдались у больных с *H. pylori*-негативной ПЯ. По-видимому, в этой ситуации отклонения в клеточном звене иммунитета обусловлены не только распадом гранулоцитов, но и аутоиммунным характером изменений в очаге поражения. Это согласуется с теорией возникновения ПЯ, предложенной Ю.С. Маловым (1994), согласно которой образование язвенного дефекта можно рассматривать как проявление феномена Артюса, что развивается в наиболее уязвимом месте, и в качестве антигенов при этом выступают пища, лекарственные препараты и другие неспецифические раздражители.

При исследовании уровня С-РБ у всех больных с ПЯ выявлено его повышение в сравнении с нормативными показателями (табл. 2). Причем эта вели-

Таблица 2. Уровень С-РБ в сыворотке крови больных с впервые выявленной пептической язвой ДПК

Группа	С-РБ, г/л
Контрольная группа	1,42 ± 0,048
Больные с ПЯ, <i>H. pylori</i> +	5,21 ± 0,07
Больные с ПЯ, <i>H. pylori</i> –	3,63 ± 0,05

Примечание: значения у больных достоверны по сравнению с контрольной группой ($P < 0,01$).

чина прямо пропорционально зависела от степени обсемененности СОЖ *H. pylori* и коррелировала с выраженностью болевого синдрома.

Одновременно изучено содержание показателей провоспалительных цитокинов, а именно, ИЛ-1β и ФНП-α. Полученные суммарные результаты дали основание говорить об их достоверном повышении у всех больных (табл. 3).

Следовательно, воспалительный процесс в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки сопровождается повышением медиаторов воспаления, что дает основание говорить о включении специфического звена иммунитета в патогенез заболевания. По-видимому, контроль за развитием воспалительного процесса в СОЖ ДПК «перекладывается» на специфические механизмы иммунной системы. Наблюдается запуск каскада иммунных реакций, последовательность и объем ответа которых во многом зависит от связующего звена — цитокинов.

Необходимо отметить, что полученные результаты имели существенные отличия от подобных исследований у больных, которые находятся на диспансерном учете по поводу пептической язвы. Так, содержание ИЛ-1β у пациентов с длительным анамнезом (12 человек с ПЯ, *H. pylori* +) составило (204,6 ± 17,5) нг/л, а показатель ФНО-α был равен (342,9 ± 12,2) нг/л. По нашему мнению, более выраженные изменения в показателях провоспалительных цитокинов у больных с впервые выявленной ПЯ могут быть обусловлены сохранением высокой реактивности организма, истощение которой может наблюдаться при хронических рецидивирующих заболеваниях. Кроме того, имеет место адекватный ответ иммунной системы на требования, которые к ней предъявляются, то есть сохраняются ее резервные возможности. По-видимому, в последующем при прогрессировании и рецидивировании заболевания возможно истощение факторов защиты, что в итоге может привести к формированию вторичного иммунодефицита.

Таким образом, возникновение и формирование ПЯ ДПК взаимосвязаны с изменениями в системе неспецифической защиты и включением в процесс цитокинового звена иммунитета. Запуск каскада воспалительных реакций, объем которых во

Таблица 3. Показатели содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных с пептической язвой

Группа	Показатель	
	ИЛ-1β, нг/л	ФНП-α, нг/л
Контрольная группа	23,2 ± 1,14	40,2 ± 3,7
Больные с ПЯ, <i>H. pylori</i> + (впервые)	341,6 ± 25,6	522,4 ± 21,3
Больные с ПЯ, <i>H. pylori</i> – (впервые)	278,4 ± 21,1	456,7 ± 19,7

Примечание: все значения у больных достоверны по сравнению с контрольной группой ($P < 0,01$).

многим определяют провоспалительные цитокины, позволяет повысить устойчивость к действию инфекционных агентов, нейтрализовать токсины и тем самым обеспечить полноценность иммунных

защитных реакций. Рецидивирование заболевания может способствовать развитию вторичного иммунодефицита, что и обуславливает его хронический характер течения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бабак О.Я. Нужна ли антихеликобактерная терапия при хроническом гастрите и пептических язвах // *Сучасна гастроентерол.*— 2001.— № 3.— С. 3—9.
2. Дегтярёва И.И. Заболевания органов пищеварения.— К., 1999.— С. 312.
3. Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике // *Цитокины и воспаление.*— 2003.— Т.2, № 3.— С. 20—35.
4. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Лабораторная и инструментальная диагностика заболеваний внутренних органов. Руководство для врачей. М.: БИНОМ, 1999.— С. 118—133.
5. Царегородцева Т.М., Серова Т.И. Цитокины в гастроэнтерологии.— М.: Анахарсис, 2003.— 96 с.
6. Царегородцева Т.М., Серова Т.И., Сухарева Г.В. и др. Цитокины и болезни органов пищеварения // *Экспер. и клин. гастроэнтерол.*— 2003.— № 5.— С. 182.
7. Циммерман Я.С. Диагностика и комплексное лечение основных гастроэнтерологических заболеваний.— Пермь: Пермская гос. мед. академия, 2003.— 288 с.
8. Циммерман Я.С. Хронический гастрит и язвенная болезнь (очерки клинической гастроэнтерологии).— Пермь: Пермская гос. мед. академия, 2000.— 256 с.
9. Чернобровий В.М. Синдром шлункової гіперактивності і актуальні питання діагностики та фармакотерапії.— Вінниця, 2000.— 38 с.
10. Janeway Ch., Travers P., Walport N., Carpa J. Immunobiology: the Immune System in Health and Disease.— London, 1999.— 342 p.
11. Thomson A. The Cytokine Handbook.— London, 2002.

ІМУНОЛОГІЧНІ МАРКЕРИ ЗАПАЛЕННЯ ПРИ ВПЕРШЕ ВИЯВЛЕНІЙ ПЕПТИЧНІЙ ВИРАЗЦІ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ

Н.М. Железнякова

У 44 хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки (ПВ ДПК) вивчені показники імунної системи. Показано, що при формуванні активної стадії ПВ ДПК включається комплекс захисних реакцій, що проявляється змінами в показниках неспецифічного клітинного й гуморального імунітету. Накопичення в крові імунних комплексів приводить до активації імунотоксичних реакцій, а їх відкладання в судинах — до порушення процесів гемоперфузії. Таким чином, виникнення та формування ПВ ДПК зв'язані зі змінами у системі неспецифічного захисту та включенням у процес цитокінової ланки імунітету.

IMMUNOLOGICAL MARKERS OF THE INFLAMMATION IN PATIENTS WITH NEWLY REVEALED PEPTIC DUODENAL ULCER

N.M. Zheleznyakova

Parameters of immune system have been studied in 44 patients with peptic duodenal ulcer (PDU). It is shown, that on the active stage of PDU formation the complex of protective reactions is switched on, which becomes apparent by the changes in parameters of nonspecific cellular and humoral immunity. Accumulation of immune complexes in blood results in activation of immunocomplex reactions, and their depositions in vessels — to infringement of hemoperfusion processes. Thus, occurrence and formation of PDU are interconnected to changes in system of nonspecific protection and inclusion immunity cytokine link in the process.