

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЖЕЛУДКА

Насиров М.Я., Набиева Э.В.

Азербайджанский Медицинский Университет

Язвенная болезнь желудка представляет собой полиэтиологическое и патогенетически многофакторное заболевание, которое протекает циклически с чередованием периодов обострения и ремиссии, отличается частотой рецидивирования, индивидуальными особенностями клинических проявлений, приводящему к росту осложненных форм [4]. В настоящее время большинством исследователей признается роль иммунной системы в патогенезе хронической язвы и рака желудка. Большинство исследователей описывают изменения цитокинового профиля в периферической крови у больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, сопровождающийся повышением содержания цитокинов, нарушением цитокинового баланса, выраженным в различной степени в зависимости от вариантов течения, фазы патологического процесса, продолжительности, характера проводимого лечения. Цитокины являются неотъемлемыми участниками иммунных реакций. Они вовлечены в каждое звено иммунитета и воспаления, включая дифференциацию предшественников клеток иммунной системы, представления антигена, клеточную активацию и пролиферацию, экспрессию молекул адгезии и острофазового ответа [1,2]. Определение цитокинового статуса имеет большое прогностическое значение, поскольку позволяет судить об интенсивности воспалительных, иммунных, метаболических процессов, активности заболевания, его прогрессировании и прогнозе. С этой точки зрения особый интерес представляет изучение содержания провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли- TNF α , интерлейкина 1 β -IL1 β) в сыворотке крови больных с различными изъязвлениями желудка.

Иммунологические исследования крови лишь отчасти отражают процессы, происходящие локально в слизистой оболочке желудка (СОЖ). Секретируемый плазматическими клетками СОЖ секреторный иммуноглобулин А (sIgA) тормозит бактериальную инвазию, нейтрализует токсины и препятствует внедрению антигенов внутрь поверхности слизистой [5]. Различные иммуноморфологические исследования показывают, что сохранность местного иммунитета, а именно нормальная продукция sIgA, является одним из основных факторов защиты СОЖ. Еще в 1968 году Т.Томаси и J.Бienenstock высказали гипотезу о существовании «особой иммунной системы» слизистых оболочек, ведущую роль в которой игра-

ет sIgA, образуясь в результате связывания молекул-димеров IgA со специальными рецепторами на базолатеральной мембране эпителия слизистых оболочек, располагается в надэпителиальной слизи и резистентен за счет наличия секреторного компонента к протеолизу. Основные функции sIgA сводятся к мукозной защите за счет препятствия адгезии микроорганизмов и их токсинов к эпителию, а также в нейтрализации ряда токсинов и пищевых аллергенов [3].

Целью исследования является изучение сывороточной концентрации провоспалительных цитокинов TNF α и интерлейкина 1 β , а также содержания sIgA в желудочном соке и их различия при хронической и малигнизированной язвах и при раке желудка.

Материалы и методы исследования. В исследование было включено 32 больных с различными изъязвлениями желудка, находившиеся на стационарном лечении в клинике хирургических болезней и в Онкологической клинике Азербайджанского Медицинского Университета. Возраст больных колебался от 20 до 73 лет, средний возраст составил 52,73 \pm 13,38 лет, из них 25 (78,13%) мужчины и 7 (21,88%) женщины. Наблюдаемый контингент больных были подразделены на 3 группы: различные проявления рака желудка (n=9), малигнизированная язва (n=13) и хроническая язва желудка (n=10). Диагноз язвенных поражений и рака желудка устанавливался на основании жалоб, анамнеза, объективных данных, фиброгастродуоденоскопии с визуальной оценкой слизистой оболочки и прицельной биопсии из измененных участков слизистой оболочки, из краев язвы. В контрольную группу были включены 12 человек в возрасте от 29 до 56 лет (средний возраст 41,58 \pm 10,6 лет), которые были обследованы в соответствии с протоколом обследования и последующим исключением лиц, у которых были выявлены патологические изменения в желудке.

Содержание в сыворотке крови провоспалительных цитокинов (TNF α и IL 1 β) и секреторного иммуноглобулина А (sIgA) в желудочном соке определялось методом трехфазного иммуноферментного анализа с использованием тест системы, производимых специально для научных исследований «Вектор-бест» (Россия, г. Новосибирск). Для иммунологического исследования использовали венозную кровь в количестве 20мл. Для исследования sIgA мы использовали желудочный сок в количестве 100-200мл, которую получа-

ли во время эндоскопии путем активной прицельной аспирации секрета из просвета желудка или же во время оперативного вмешательства на желудке.

Биохимические и различные функциональные методы исследования проводились по общепринятым методикам, что позволило оценить функцию различных органов, выявить осложнения и сопутствующие заболевания.

Основные методы статистического анализа данных выбирали согласно задачам исследования с использованием методов математической статистики, применяемых при проведении медицинских исследований. Полученные в работе данные подвергнуты статистической обработке с использованием непараметрических исследований. Количественные данные в работе представлены в виде $M \pm m$. Статистический анализ количественных переменных основывался на различных средних арифметических совокупностей. Во всех процедурах статистического анализа за уровень значимости принимали $p < 0,01$.

Результаты исследования и их обсуждения. Анализ цитокинового профиля у обследованных больных установил достоверное повышение уровня IL 1 β (в 2,6 раза у больных с ХЯЖ, в 3,2 раза у больных с малигнизированной язвой желудка и в 4,6 раза у больных ра-

ком желудка по сравнению с контрольной группой) и TNF α у больных с различными патологическими проявлениями желудка по сравнению с группой контроля ($p < 0,01$). Увеличение синтеза цитокинов - вторичный феномен, ответ организма на действие патогенных факторов. Повышение концентрации IL1 β и TNF α на ранних стадиях и в разгар заболевания отражает увеличение адгезивной, хемотоксической, цитотоксической активности, синтеза биологически активных веществ, белков острой фазы, свободных радикалов. Эти процессы обуславливают нарушение микроциркуляции, развитие гиперемии, отека, некробиоза. В более поздние периоды под влиянием цитокинов, а именно TNF α поврежденные клетки фагоцитируются, деструктивный материал утилизируется, нарастают процессы регенерации, апоптоза [6,7]. Сравнительная оценка провоспалительной цитокинемии у больных с хронической язвой желудка, с малигнизированной язвой и раком желудка показало более высокий уровень провоспалительных цитокинов с осложненным течением язвенной болезни желудка. Максимальная концентрация изучаемых цитокинов определена в сыворотке крови больных раком желудка (таблица).

Таблица. Содержание цитокинов (TNF α и IL 1 β) в сыворотке крови и содержание секреторного иммуноглобулина sIgA в желудочном соке у больных с различными патологиями желудка ($M \pm m$).

Показатель	Патология желудка			Контроль n=12
	Хроническая язва n=10	Малигнизированная язва n=13	Рак n=9	
TNF α пкг/мл	81,14 \pm 5,57** (58,4-106,9)	131,26 \pm 6,52** (95,9-165,4)	201,9 \pm 12,99** (145,3-250,2)	39,88 \pm 1,56 (30,9-48,8)
IL 1 β пкг/мл	99,94 \pm 5,89** (67,81-121,32)	125,73 \pm 6,07** (89,81-160,93)	179,47 \pm 13,32** (122,47-230,65)	38,71 \pm 1,99 (25,81-47,93)
sIgA пкг/мл	5,26 \pm 0,19** (4,2-6,1)	3,95 \pm 0,18** (2,9-4,9)	2,57 \pm 0,14** (2,1-3,2)	37,78 \pm 1,54 (45,2-29,8)

Примечание: ** - статистически достоверные отличия ($p < 0,01$) по сравнению с нормой.

TNF α является очень сильным стимулом для продукции IL 1 β , являющегося главным медиатором развития местной воспалительной реакции в сосудистой системе и острофазового ответа на уровне организма. IL 1 β синтезируются макрофагами и моноцитами, а также клетками сосудистого эндотелия. IL 1 β проявляет широкий спектр локальных и системных эффектов, к которым относятся: активация Т- и В- лимфоцитов, индукция синтеза молекул адгезии [7,8]. Поэтому повышение уровня IL 1 β и TNF α является неотъемлемым механизмом прогрессирования иммунных нарушений при язвенной болезни желудка и его осложнений. Цитокины составляют сеть взаимодействия в организме с огромным количеством прямых и обратных связей. Цитокиновая сеть – саморегулирующая система, нарушение в которой приводит к избыточному или недостаточному синтезу определенных цитокинов, приводящую в свою очередь

к развитию разнообразных патологических процессов, которая составляет основу широкого спектра заболеваний человека [7,8].

Сравнительный анализ концентрации sIgA желудочного сока у пациентов с хронической и малигнизированной язвыми, а также при раке желудка позволил выявить тенденцию к снижению этого показателя по мере утяжеления процесса. Во всех группах больных отмечено достоверные изменения среднего значения sIgA, особенно у больных раком желудка (соответственно 37,78 \pm 1,54 против 2,57 \pm 0,14; $p < 0,01$).

Таким образом, количественные и функциональные дефекты различных звеньев иммунитета у больных с заболеваниями желудка (хроническая и малигнизированная язвы желудка, рак желудка) можно рассматривать как конкретный механизм, опосредующий развитие патологического процесса, влияющий на интенсивность воспаления, хронизацию и

развитию осложнений. В результате исследования выявлена гиперпродукция IL 1 β , TNF α , наряду с пониженной активностью секреторного иммуноглобулина А в желудочном соке в исследуемых группах больных. Выраженность указанных изменений зависела от степени тяжести патологического процесса в желудке. Наибольший уровень IL 1 β , TNF α и наименьшая концентрация sIgA в желудоч-

ном соке имеет место у больных раком желудка.

В связи с этим исследование параметров иммунитета, у больных с различными изъязвлениями желудка имеет как диагностическое, так и прогностическое значение, а своевременная коррекция выявленных иммунных нарушений в значительной степени определяет эффективность проводимого лечения.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Губергриц Н.Б., Прилуцкая О.А. Клинико-патогенетические особенности и лечение гастродуоденальной патологии, ассоциированной с различными штаммами *Helicobacter pylori* // Сучасна гастроентерологія.-2005.-Т.1, №21.- С.19-30.
2. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины.- СПб: Фолиант, 2008.-552 с.
3. Кононов А.В.. *Helicobacter pylori*. Революция в гастроэнтерологии: Сб.научн.трудов// Под редакцией Ивашкина В.Т., Лапиной Т.Л.-М., «Триада», 1999.- С.29-45.
4. Кузин М.И. Актуальные вопросы хирургии язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки // Хирургия.- 2001.№1.- С.27-32.
5. Mollenkopf C., Staininger H. Gastritis: Immunohistochemischer Nachweis der spezifischen Immunabwehr gegen *Helicobacter pylori* // Z. Gastroenterol.-1990.-Bd.28.- S. 327-334.
6. Nəsirov M.Y., Əhmədova T.A. Cərrahi əməliyyatdan sonrakı dövrdə sulodeksid (angioflux) preparatının sitokinlərin səviyyəsinə təsiri// Cərrahiyyə, №3(23).2010, S. 14-17
7. Потанин М.П. Апоптоз клеток иммунной системы и его регуляция //Иммунология.- 2002.№4. - С.237-245.
8. Симбирцев А.М. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма // Цитокины и воспаление. 2002.-Т. 1, №1. - С.9-16.

Насиров М.Я., Набиева Э.В. Особенности иммунологического статуса у больных с различными заболеваниями желудка // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 3. – С. 128-130.

В статье представлены результаты исследования цитокинового статуса (TNF α , IL1 β) в периферической крови и секреторного иммуноглобулина sIgA в желудочном соке у больных с хронической и малигнизированной язвами, а также с раком желудка. В результате исследования у этих больных была выявлена провоспалительная цитокинемия (увеличение сывороточной концентрации TNF α и IL1 β). Максимальная концентрация изучаемых цитокинов определена в сыворотке крови больных раком желудка. Сравнительный анализ концентрации sIgA в желудочном соке у пациентов с данной патологией выявил тенденцию к снижению этого показателя, наиболее низкие показатели наблюдаются у больных раком желудка.

Ключевые слова: хроническая язва желудка, малигнизация, рак желудка, цитокины.

Насиров М.Я., Набиева Э.В. Особливості імунологічного статусу у хворих з різними захворюваннями шлунку // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 3. – С. 128-130.

У статті представлені результати дослідження цитокинового статусу (TNF α , IL1 β) в периферичній крові і секреторного імуноглобуліну sIgA в шлунковому соку у хворих з хронічною і малигнізованою виразками, а також з раком шлунку. В результаті дослідження у цих хворих була виявлена прозапальна цитокинемія (збільшення сироваткової концентрації TNF α і IL1 β). Максимальна концентрація цитокинів, що вивчаються, визначена в сироватці крові хворих раком шлунку. Порівняльний аналіз концентрації sIgA в шлунковому соку у пацієнтів з цією патологією виявив тенденцію до зниження цього показника, найбільш низькі показники спостерігаються у хворих раком шлунку.

Ключові слова: хронічна виразка шлунку, малигнізація, рак шлунку, цитокини.

Nasirov M.Y., Nabiyeva E.V. The features of immunologic status in patients with different diseases of the stomach // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 3. – С. 128-130.

The paper presents the results of a study of cytokine (TNF α , IL1 β) in peripheral blood and secretory immunoglobulin sIgA in the gastric juice in patients with chronic and malignant ulcers, and cancer of the stomach. As a result of the study was found anti-inflammatory cytokinemia (increased serum concentrations of TNF α and IL1 β) in these patients. The maximum concentration of the studied cytokines determined in the serum of patients with gastric cancer. Comparative analysis of the concentration of sIgA in the gastric juice in patients with this pathology revealed a trend to lowering of this indicator. The lowest rates were observed in patients with gastric cancer.

Key words: chronic ulcer, malignancy, gastric cancer, cytokines

Надійшла 18.03.2012 р.
Рецензент: проф. Ю.М.Вовк