

УДК 616.33-002+616.342-002]:612.017.1

М. О. ШелестХарківський національний медичний
університет**ВМІСТ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ 1 β , 2 ТА 10
І С-РЕАКТИВНОГО БІЛКА В КРОВІ ХВОРИХ
НА ХРОНІЧНИЙ ГАСТРОДУОДЕНІТ****Ключові слова:** гастродуоденіт,
інтерлейкіни, С-реактивний білок.**Резюме.** У 26 хворих із загостренням хронічного гастродуоденіту досліджено вміст інтерлейкінів 1 β , 2 та 10 і С-реактивного білка в крові. Встановлено значне підвищення рівнів цих показників, що віддзеркалює порушення регуляції імунного захисту і має суттєве значення для оцінки тяжкості захворювання. При цьому вміст прозапальних цитокінів ІЛ-1 β та ІЛ-2 зростає більше, ніж протизапального цитокіна ІЛ-10. У міру збільшення частоти рецидивів абдомінального болю при хронічному гастродуоденіті відбувається подальше підвищення вмісту в крові ІЛ-1 β . У процесі стандартного лікування підвищені рівні прозапальних цитокінів значно зменшуються, але не досягають нормальних значень, а рівні ІЛ-10 і С-реактивного білку іноді наближаються до цих значень.**Вступ**

Слизова оболонка шлунка піддається безперервному впливу величезної кількості прозапальних та імуногенних стимулів, які утворюють з продуктів харчування і нормальної мікрофлори. Незважаючи на це, інтестинальне запалення має звичайно фізіологічний характер, не виходячи за рамки компенсаторних реакцій. Дещо подібне відбувається при колонізації шлунка *Helicobacter pylori* – нормальними (для даного біотопу), але потенційно небезпечними коменсалами. У більшості випадків це викликає субклінічне запалення («хронічний гастрит»), яке іноді переходить в явну патологію (пептичні виразки, злоякісна трансформація) [3].

За даними літератури, частота інфікованості людей *H. pylori* складає 40-60% в осіб із захворюваннями верхніх відділів травного тракту і більше 70% - при дуоденальній патології [12]. Середній рівень інфікованості *H. pylori* в Росії серед дорослого населення становить більше 80% [4, 7].

Стан слизової оболонки нерідко визначає наслідок запального процесу - одужання чи перехід у хронічну стадію, тому розробка заходів з її адекватного захисту є одним із актуальних завдань сучасної клінічної імунології.

У зв'язку з цим особливий інтерес викликають медіатори вродженого і адаптивного імунітету – інтерлейкіни, які відіграють центральну роль в регуляції імунної системи слизової оболонки [13]. Проте їх фізіологічна роль в слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту (ШКТ) повністю ще не визначена. Різні цитокіни, впливаючи на процеси диференціювання і апоптозу епітелію, регулюючи процеси секреції і моторики ШКТ, беруть

участь у розвитку гастродуоденальної патології і як пошкоджуючі, і в як захисні фактори.

Ймовірно, розвиток і закінчення запалення в слизовій оболонці шлунку тісно пов'язані з балансом про- і протизапальних цитокінів [12].

Виходячи із сучасних уявлень про метаболізм і функцію цитокінів, вміст у крові цих низькомолекулярних гормоноподібних білків короткодистантної дії в нормі повинен бути низьким. Підвищення рівня прозапальних цитокінів, супутне багатьом захворюванням ШКТ, у тому числі гастродуоденіту, розглядають як свідчення важливої ролі запальних процесів у патогенезі уражень гастродуоденальної слизової оболонки.

Мета дослідження

Вивчити вміст циркулюючих у крові інтерлейкінів 1 β , 2 та 10 і маркера запалення С-реактивного білка (С-РБ) у хворих із загостренням хронічного гастродуоденіту і здорових осіб.

Матеріал і методи

Обстежити 26 хворих у віці 21-35 років, які надійшли до терапевтичного стаціонару з загостренням хронічного гастродуоденіту. У 65,0% пацієнтів діагностовано ізольований хронічний гастродуоденіт, у решти хворих – на тлі супутньої патології. В анамнезі, до початку лікування, поодинокі рецидиви абдомінального болю протягом року траплялися в 23,08% пацієнтів, рецидиви 2 рази на рік – у такої ж кількості хворих, 3 рази і частіше – у 53,85% хворих. На момент спостереження більшість хворих мали тривалість захворювання від одного до десяти років, однак відсо-

ток госпіталізованих за цей період був відносно невеликий, що, певно, відображало наявність самолікування.

Обстеження проводили на момент госпіталізації хворого і через 2-3 тижні лікування згідно Протоколу МОЗ України. Поряд із визначенням показників клінічного і біохімічного аналізів крові, стану слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки (всім хворим була проведена фіброгастродуоденоскопія за допомогою апарату "Сорometrics" SM-9, USA), проводили визначення С-реактивного білку в крові імуноферментним методом із використанням набору реагентів фірми "DRG International Inc." (USA), за наданою інструкцією.

Рівні цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-2 і ІЛ-10) у плазмі крові визначали за допомогою імуноферментного аналізу, використовуючи тест-системи «ProCon» (Санкт-Петербург, Росія).

Контролем слугували 20 практично здорових осіб, порівняні за віком і статтю.

Спостереження проводилося відповідно процедур стандарту Комітету з етики Хельсинської декларації 1975 року і її переглянутого варіанту 1983 року.

Математичний аналіз метричних даних проводили з використанням відповідних пакетів стандартних ліцензійних комп'ютерних програм Statistica for Windows версії 6.0. Відмінності середніх величин і їх стандартних відхилень ($M \pm SD$) між групами оцінювали за допомогою t -критерію Стюдента. Вірогідною вважалася ймовірна похибка менше 5% ($p < 0,05$).

Обговорення результатів дослідження

Встановлено підвищення рівнів прозапальних цитокінів ІЛ-1 β і ІЛ-2 і протизапального – ІЛ-10 у крові хворих на хронічний гастродуоденіт при початковому визначенні порівняно з контрольною групою (табл. 1). Концентрація ІЛ-1 β збільшувалась у 3,9 раза, ІЛ-2 – у 4,1 раза, ІЛ-10 – у 2,7 раза. Як видно, вміст прозапальних цитокінів зростає більше, ніж протизапального, що є природним, оскільки йдеться про загострення запального процесу.

Початковий рівень С-РБ був підвищений у порівняно з контрольною групою ще більше, ніж цитокінів, - у 6,1 разу.

Відомо, що перебіг і прогноз хронічного гастродуоденіту багато в чому залежать від частоти і виразності загострень. Із збільшенням числа загострень прогресує патологічний процес в гастродуоденальній зоні, відбуваються суттєві зміни в імунній системі [11]. Тому проаналізовано також вміст цитокінів і С-РБ у крові хворих на хронічний гастродуоденіт, залежно від частоти загострень (рецидивів абдомінального болю) (табл. 2).

Встановлено, що зі збільшенням частоти загострень рівень ІЛ-1 β продовжує підвищуватися. Так, при частоті загострень 1 раз на рік і менше він перевищує контроль у 3,65 раза, 2 рази на рік – у 3,92 раза, 3 і більше разів на рік – у 4,04 раза. Вміст ІЛ-2 практично не змінюється, а рівень ІЛ-10 та С-РБ дещо зменшується. Такі результати, на нашу думку, свідчать про більш глибокі імунологічні і, можливо, морфологічні, порушення у

Таблиця 1

Концентрація цитокінів і С-РБ у крові хворих на хронічний гастродуоденіт ($M \pm SD$)

Групи	Цитокіни, пг/мл			С-РБ, мг/л
	ІЛ-1 β	ІЛ-2	ІЛ-10	
Контрольна (n=20)	4,81 \pm 0,77	4,28 \pm 1,01	5,69 \pm 1,55	2,37 \pm 0,81
Основна (n=26)	18,87 \pm 2,36*	17,39 \pm 2,49*	15,41 \pm 3,11*	14,49 \pm 4,67*

Примітка. * - зміни показників відносно контрольної групи, $p < 0,05$

Таблиця 2

Концентрація цитокінів і С-РБ у крові хворих на хронічний гастродуоденіт із різною частотою загострень ($M \pm SD$)

Показники	Контрольна група (n=20)	Кількість загострень		
		1 раз на рік і рідше (n=6)	2 рази на рік (n=6)	3 і більше разів на рік (n=14)
ІЛ-1 β , пг/мл	4,81 \pm 0,77	17,56 \pm 4,02*	18,87 \pm 1,17*	19,44 \pm 1,69*
ІЛ-2, пг/мл	4,28 \pm 1,01	17,27 \pm 2,55*	17,76 \pm 2,68*	17,30 \pm 2,56*
ІЛ-10, пг/мл	5,69 \pm 1,55	16,15 \pm 3,92*	14,87 \pm 3,44*	15,32 \pm 2,79*
С-РБ, мг/л	2,37 \pm 0,81	15,17 \pm 6,52*	13,78 \pm 1,79*	14,52 \pm 4,89*

Примітка. * - зміни показників відносно контрольної групи, $p < 0,05$

шлунку і дванадцятипалій кишці зі збільшенням кількості загострень хронічного гастродуоденіту.

Після лікування рівні прозапальних цитокінів знижувалися порівняно з вихідними значеннями і контролем (ІЛ-1в до $9,42 \pm 1,88$ пг/мл і ІЛ-2 до $8,01 \pm 2,66$ пг/мл, $p < 0,05$ в обох випадках), що вказує на вщухання патологічного процесу.

Вміст протизапального цитокіну ІЛ-10 в процесі лікування хронічного гастродуоденіту знижувався майже вдвічі (до $7,76 \pm 1,96$ пг/мл, $p < 0,05$), іноді досягаючи значень контрольної групи ($p > 0,1$ порівняно з контролем).

Рівень С-РБ після лікування також значно знижувався (до $6,07 \pm 3,50$ мг/л, $p < 0,05$ порівняно з вихідними даними і $p > 0,1$ відносно контролю).

Позитивна динаміка вмісту досліджених цитокінів і С-РБ під впливом стандартної терапії спостерігалася у 86% пацієнтів.

Наші дані показують, що за відсутності ендоскопічних і клінічних проявів підвищені рівні ІЛ-1в і ІЛ-2 у крові можуть вказувати на наявність невірного хронічного запального процесу. При загостренні хронічного запалення відчутно підвищується їх вміст у крові і відбувається перерозподіл цитокінів із різною функціональною активністю.

Мукозальний імунітет є складною системою, яка включає доімунні механізми захисту, а також структуровану і дифузну лімфоїдну тканину, клітини епітелію, дендритні клітини, макрофаги, нейтрофіли [10].

Одним із важливих факторів, які впливають на мукозальний імунітет, є мікроорганізми, які населяють слизові оболонки. Захисні механізми слизової оболонки включають в себе багато факторів і є продуктом взаємодії макроорганізму і мікрофлори. Мукозальні епітеліоцити володіють значним ефекторним потенціалом в реакціях запалення і імунітету, реалізація якого відбувається у відповідь на стимулюючий вплив факторів екзогенної (мікроорганізми, алергени, забрудники навколишнього середовища) і ендогенної (цитокіни та ін.) природи [10].

При активації запалення мукозальні епітеліоцити посилюють секрецію цитокінів, ейкозаноїдів (автакоїдів), оксиду азоту, ендотелінів, дифенсинів, інгібіторів прозапальних агентів, цитокінових рецепторів, молекул головного комплексу гістосумісності і міжклітинних взаємодій [1, 9]. Характерні зміни цитокінового профілю дозволяють прогнозувати тяжкість перебігу, наслідки патологічного процесу, оцінити стан адаптаційних можливостей організму в умовах патології [2].

Клінічними проявами імунного дисбалансу на слизових оболонках є персистенція запальних процесів, швидкий перехід у хронічний стан, часті

загострення, мала ефективність традиційної протизапальної терапії, розвиток алергійних і псевдоалергійних реакцій [14].

Існує точка зору, що при різних стадіях/формах патологічного процесу в шлунку патофізіологічні механізми, відповідальні за появу цитокінів у крові, різні. Показано, що при хронічних гастродуоденітах спостерігається гіперекспресія цитокінів, і основним джерелом цитокінів при цьому є печінка і кишечник [1]. У той же час питання про джерело цитокінів і патогенетичну значимість феномену їх гіперекспресії при загостренні хронічних процесів у шлунку залишається відкритим. Потрібні подальші дослідження для вивчення імунної системи при ураженнях гастродуоденальної зони, і зокрема при хронічному перебігу і загостреннях процесу.

У хворих із загостренням хронічного гастриту в ряді випадків спостерігалися значні індивідуальні коливання імунологічних показників, що може бути пов'язано з особливостями клінічного перебігу захворювання. В зв'язку з цим потрібне подальше накопичення даних для проведення клініко-імунологічних співставлень при різних стадіях і формах патологічного процесу, супутніх захворюваннях і для визначення імунологічних критеріїв, які об'єктивізують тактику лікування хворих.

Маються докази того, що гіперактивація клітин імунної системи в процесі запалення, яке супроводжується гіперпродукцією прозапальних цитокінів, тягне за собою каскад індукованих ними медіаторів запалення: зростає продукція оксиду азоту, реактивних метаболітів кисню, пероксинітриду. Одночасно активується система протеолітичних ферментів [5].

Цитокіни залучаються до інфекційно-запального процесу на рівні власне імунних механізмів та ефекторної ланки, запускаючи послідовний ланцюг реакцій, що виражаються в порушенні мікроциркуляції, виникненні тканинної гіпоксії, альвелярного та інтерстиціального набряку, пошкодженні метаболічної функції органів. Це багато в чому визначає напрям, тяжкість і наслідок патологічного процесу.

Показано, що прогностично несприятливим є високий вміст ІЛ-10 у крові в динаміці захворювання. Виявлено зворотну залежність між величиною фагоцитарного резерву, ступенем інтоксикації і концентрацією ІЛ-10. Це вказує на те, що даний цитокін є потужним інгібітором процесу фагоцитозу і функціональної активності лейкоцитів [5].

Отримані нами результати і наведені дані літератури підтверджують думку [6, 8] про те, що збільшення рівнів цитокінів не повинно тривати

безконтрольно, оскільки гіперпродукція цитокінів служить причиною розвитку ряду патологічних станів, що супроводжуються масивною деструкцією тканин.

Висновки

1. При загостренні хронічного гастродуоденіту значно підвищуються рівні в крові прозапальних цитокінів ІЛ-1 β і ІЛ-2 та протизапального цитокіну ІЛ-10, а також маркера запалення С-реактивного білка. При цьому вміст прозапальних цитокінів зростає більше, ніж протизапального.

2. Зі збільшенням частоти загострень хронічного гастродуоденіту відбувається подальше підвищення вмісту в крові ІЛ-1 β .

3. У процесі стандартного лікування підвищені рівні прозапальних цитокінів значно зменшуються, але не досягають нормальних значень, а рівні ІЛ-10 і С-реактивного білку іноді наближаються до цих значень.

Перспективи подальших досліджень

Отримані результати вимагають подальшого поглибленого вивчення цитокінів і проблем запалення при хронічному гастродуоденіті з підбором достатньо інформативних клініко-параклінічних тестів, які дозволять оцінити динаміку патологічних процесів при даній патології.

Література. 1. Динамика показателей про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с сочетанием описторхоза с *Helicobacter pylori*-ассоциированным гастритом / В.А. Ахмедов, М.А. Критевич, В.А. Остапенко [и др.] // Эксперимент. и клин. гастроэнтерол. – 2009. – № 1. – С. 20-25. 2. Макояда І.Я. Особливості реалізації процесів пероксидного окиснення ліпідів, антиоксидантного статусу та стану цитокінового профілю у пацієнтів з ураженням дуоденобіліарної зони / І.Я. Макояда // Буковин. мед. вісник. – 2010. – Т. 14, № 3(55). – С. 36-38. 3. Маянский А. Н., Маянская И. В. Реактивность и медиаторные функции интестинальных эпителиоцитов в системе мукозального гомеостаза / А.Н. Маянский, И.В. Маянская // Иммунол. – 2004. – № 3. – С. 185-191. 4. Решетников О.В., Курилович С.А., Кротов С.А. Распространенность атрофического гастрита в различных популяциях Сибири по данным серологического исследования / О.В. Решетников, С.А. Курилович, С.А. Кротов // Клини. мед. – 2008. – № 7. – С. 35-38. 5. Роль цитокинов в развитии пневмонии после аортокоронарного шунтирования у больных с ишемической болезнью сердца / Е.В. Маркелова, Е.П. Турмова, А.А. Силаев [и др.] // Тихоокеан. мед. ж. – 2006. – № 2. – С. 35-37. 6. Сотниченко Б.А., Маркелова Е.В., Салиенко С.В. Деструктивный панкреатит: профилактика и лечение гнойно-септических осложнений / Б.А. Сотниченко, Е.В. Маркелова, С.В. Салиенко // Аннал. хир. гепатол. – 2006. – Т. 11, № 1. – С. 67-71. 7. Цуканов В.В. Клинико-эпидемиологические аспекты *Helicobacter pylori* / В.В. Цуканов // Эксперимент. и клин. гастроэнтерол. – 2006. – № 1. – С. 24-27. 8. Bacterial clearance and cytokine profiles in a murine model of postsurgical nosocomial pneumonia / P.A. Manderscheid, R.P. Bodkin, B.A. Davidson [et al.] // Clin. and Diagn. Lab. Immunol. – 2004. – Vol. 11, N. 4. – P. 742-751. 9. Berkes J., Viswanathan V.K., Savrovic S.D. Intestinal epithelial responses to enteric pathogens: effects on tight junction barrier, ion transport and inflammation / J. Berkes, V.K. Viswanathan,

S.D. Savrovic // Gut. – 2003. – Vol. 52. – P. 439-451. 10. Blum S., Schiffrin E. J. Intestinal microflora and homeostasis of the mucosal immune response: implication for probiotic bacteria? / S. Blum, E.J. Schiffrin // Curr. Issues Intest. Microbiol. – 2003. – Vol. 4, N 2. – P. 53-60. 11. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease: (Updated 2010) Электронний ресурс – Режим доступу: //www.goldcopd.org. 12. Kusters J.G., van Vliet A., Kuipers E.J. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection / J.G. Kusters, A. van Vliet, E.J. Kuipers // Clin. Microbiol. Rev. – 2006. – Vol. 19, N 3. – P. 449-490. 13. Playford R.J., Ghosh S. Cytokines and growth factor modulators in intestinal inflammation and repair / R.J. Playford, S. Ghosh // J. Pathol. – 2005. – Vol. 205, N 4. – P. 417-425. 14. Wiedermann U. Mucosal immunity – mucosal tolerance. A strategy for treatment of allergic diseases / U. Wiedermann // Chem. Immunol. Allergy. – 2003. – Vol. 82. – P. 1-24.

СОДЕРЖАНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ 1 β , 2 И 10 И С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА В КРОВИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРОДУОДЕНИТОМ

М.А. Шелест

Резюме. У 26 больных с обострением хронического гастродуоденита исследовано содержание интерлейкинов 1 β , 2 и 10 и С-реактивного белка в крови. Установлено значительное повышение уровней этих показателей, что отражает нарушение регуляции иммунной защиты и имеет существенное значение для оценки тяжести заболевания. При этом содержание провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-2 возрастает больше, чем противовоспалительного цитокина ИЛ-10. По мере увеличения частоты рецидивов абдоминальной боли при хроническом гастродуодените происходит дальнейшее повышение содержания в крови ИЛ-1 β . В процессе стандартного лечения повышенные уровни провоспалительных цитокинов значительно уменьшаются, но не достигают нормальных значений, а уровни ИЛ-10 и С-реактивного белка иногда приближаются к этим значениям.

Ключевые слова: гастродуоденит, интерлейкины, С-реактивный белок.

UDC 616.33-002+616.342-002]:612.017.1

CONTENT OF INTERLEUKINS 1 β , 2 AND 10, AND C-REACTIVE PROTEIN IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH CHRONIC GASTRODUODENITIS

M. O. Shelest

Abstract. In 26 patients with chronic gastroduodenitis contents of interleukins 1 β , 2 and 10, and C-reactive protein in the blood were studied. A significant increase in the levels of these parameters has been found, that reflects dysregulation of immune protection and is essential for assessing the severity of disease. The content of proinflammatory cytokines IL-1 β and IL-2 increases more than the anti-inflammatory cytokine IL-10. A subsequent increase of the IL-1 β in the blood occurs with the frequency increase of abdominal pain relapses at chronic gastroduodenitis. During standard treatment the increased levels of proinflammatory cytokines are significantly reduced, but do not reach normal levels, and the levels of IL-10 and C-reactive protein are sometimes near to these values.

Key words: gastroduodenitis, interleukins, C-reactive protein.

Kharkiv National Medical University (Kharkiv)

Cell phone: 0503893988

e-mail: shelestm@ua.fm

Clin. and experim. pathol. – 2013. – Vol. 12, №1 (43). – P. 172-175.

Надійшла до редакції 07.02.2013

Рецензент – проф. О.І.Волошин

© М. О. Шелест, 2013