

УДК 616.33-002: 612.017+578.825

ЦИТОКИНОВЫЙ ДИСБАЛАНС В ГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА ПРИ ГЕРПЕТИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ И ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ

Крулевский В.А.

Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербург

У больных пожилого возраста отмечалось понижение основных провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИФН- γ по сравнению с лицами среднего возраста. Уровень противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 также меняется при инфицировании герпесвирусами слизистой оболочки желудка. У лиц пожилого возраста отмечалось понижение данных факторов, что объясняет развитие иммунодефицита при хроническом гастрите, ассоциированном с герпетической инфекцией. Выявлена также корреляционная зависимость между содержанием основных цитокиновых факторов и проявлениями клинических симптомов хронического гастрита.

Ключевые слова: пожилые, гастрит, цитокины.

CYTOKINE DYSBALANCE IN THE GENESIS OF CHRONIC GASTRITIS IN HERPETIC LESIONS AND ITS AGE-RELATED FEATURES

Krulevskij V.

St. Petersburg Institute of Bioregulation and gerontology, Saint-Petersburg

In elderly patients, there was a decrease in the main proinflammatory cytokines IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, and IFN- γ compared to middle-aged individuals. The level of anti-inflammatory cytokines IL-4 and IL-10 also changes when herpesviruses infect the gastric mucosa. In the elderly, there was a decrease in these factors, which explains the development of immunodeficiency in chronic gastritis associated with herpetic infection. A correlation was also found between the content of the main cytokine factors and the manifestations of clinical symptoms of chronic gastritis.

Keywords: elderly, gastritis, cytokines

Введение. Большое значение в современных концепциях патогенеза хронического гастрита у пожилых пациентов придается нарушениям в системе защитных механизмов и, прежде всего, в иммунной системе, определяющей противомикробную резистентность организма и течение репаративных процессов [1,2].

Одна из актуальных проблем современной медицины – повышение эффективности лечения хронического гастрита и профилактика рецидивов заболевания, что особенно важно у пациентов пожилого возраста. Нередко после успешно проведенной эрадикационной терапии сохраняется воспалительный инфильтрат слизистой оболочки желудка, что предрасполагает к развитию рецидива клинической симптоматики заболевания, требует динамического наблюдения и пролонгации лечения [3,4,5].

У пожилых пациентов с хроническим гастритом зарегистрированы нарушения механизмов реализации провоспалительного ответа [6]. Отличием обострения у пожилых

пациентов служит выраженный цитокиновый дисбаланс. Учитывая недостаточную изученность проблемы, представляется актуальным анализ возрастной динамики в содержании цитокинов с целью выбора тактики лечения пациентов пожилого возраста с хроническим гастритом.

Цель исследования – провести возрастной анализ цитокинового статуса в группах больных хроническим гастритом при герпетическом инфицировании.

Задача исследования – изучить уровень содержания провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у пациентов среднего и пожилого возраста при хроническом гастрите.

Результаты и их обсуждение. В ходе проведенного исследования нами дана возрастная оценка характеру изменений в цитокиновом звене пациентов с хроническим гастритом при инфицировании герпесвирусами.

Изучались уровни некоторых провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН- γ и противовоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10. При выполнении работы были исследованы иммуноцитокиновые показатели у 126 пациентов пожилого возраста (основная группа) и 100 человек среднего возраста (контрольная группа). Средний возраст в основной группе составил 67,0 \pm 1,2 года, в контрольной группе – 45,0 \pm 1,3 года. У всех пациентов хронический гастрит с инфицированием герпесвирусами был подтвержден клинико – морфологическими, эндоскопическими, иммуногистохимическими и серологическими методами, применяемыми в современной гастроэнтерологии.

Анализ показателей содержания уровней концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке крови в зависимости от возраста выявил достоверные различия ($p < 0,01$) между пациентами среднего и пожилого возраста.

Так, в основной группе больных ($n=126$) средний уровень изучаемых провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИФН- γ) был меньше аналогичных показателей у лиц среднего возраста. Так, концентрация ИФН- γ в сыворотке крови до начала лечения у больных хроническим гастритом среднего возраста была достоверно выше ($p < 0,01$), чем у пациентов пожилого возраста и составила 73,7 \pm 1,5 пг/мл против 21,75 \pm 0,3 пг/мл. При стихании воспалительного процесса и в период разрешения хронического гастрита, уровень ИФН- γ в сыворотке крови уменьшался и составил у лиц среднего возраста 24,7 \pm пг/мл, а у пожилых - 22,6 \pm 0,3 пг/мл. При этом у пациентов среднего возраста повышение ИФН- γ являлось специфическим индикатором активности воспалительного процесса в желудке. У пожилых пациентов снижение данного показателя

можно объяснить тем, что воспалительный процесс в желудке развивается на фоне уже имеющегося возрастного иммунодефицита.

Средний уровень ИЛ-1 β в сыворотке крови у пациентов пожилого возраста в фазу обострения составил $95,5 \pm 1,6$ пг/мл. У пациентов среднего возраста с хроническим гастритом уровень ИЛ-1 β в начале заболевания был достоверно выше ($p < 0,01$), чем у пожилых пациентов и составил $188,1 \pm 1,7$ пг/мл. В период снижения активности воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка у лиц пожилого и среднего возраста концентрация ИЛ-1 β в сыворотке крови уменьшалась и составила соответственно $51,4 \pm 0,8$ пг/мл и $262,3 \pm 2,7$ пг/мл.

Содержание ИЛ-6 до начала лечения было увеличено во всех группах наблюдения. Уровень ИЛ-6 в начале заболевания у пациентов среднего возраста был достоверно выше ($p < 0,01$), чем у пожилых пациентов ($44,8 \pm 9,3$ пг/мл) и составил $54,6 \pm 0,7$ пг/мл. В фазу снижения активности воспаления слизистой оболочки желудка данный показатель снижался у пациентов всех возрастных групп, однако у пожилых пациентов данный показатель оставался достоверно высоким ($p < 0,05$) по сравнению с показателями у пациентов среднего возраста при хроническом гастрите и составил $22,25 \pm 0,5$ пг/мл и $17,25 \pm 0,3$ пг/мл.

Закономерность изменений уровня концентрации ИЛ-8 в сыворотке крови в различные периоды заболевания у пациентов среднего и пожилого возраста свидетельствовали о разнонаправленном характере. Было отмечено достоверное повышение ($p < 0,05$) изучаемого цитокина до начала лечения во всех группах наблюдения. В период разрешения воспаления данный показатель достоверно снижался ($p < 0,05$) по сравнению с активной фазой у лиц среднего возраста и составил $38,8 \pm 1,3$ пг/мл, тогда как у пожилых данный показатель имел тенденцию к увеличению ($189,4 \pm 2,5$ пг/мл). В большинстве случаев уровень ИЛ-8 в сыворотке крови в фазу разрешения соответствовал клиническому выздоровлению больного, но эндоскопические изменения воспаления слизистой оболочки желудка еще сохранялись. У пациентов пожилого возраста в большинстве случаев это связано было с осложнениями и затяжным течением заболевания.

Уровень противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 также меняется при инфицировании герпесвирусами слизистой оболочки желудка. Известно, что ИЛ-4 индуцирует дифференцировку и пролиферацию Т-хелперов второго типа, принимающих участие в основном в гуморальном иммунном ответе. Кроме того, этот цитокин способен индуцировать экспансию клеток с цитотоксической активностью. Концентрация ИЛ-4 у лиц среднего возраста при хроническом гастрите была достоверно выше ($p < 0,05$) и составила

42,1±8,2 пг/мл, тогда как у пациентов пожилого возраста уровень этого цитокина был 21,1±10,5 пг/мл.

Интерлейкин-10 является плейотропным цитокином с мощной супрессивной активностью по отношению к макрофагам, Т-лимфоцитам, в то же время способствует быстрой пролиферации и дифференцировке В-лимфоцитов. Возможно, недостаток именно этих медиаторов иммунитета приводит к наблюдающемуся при хроническом гастрите с инфицированием герпесвирусами гуморальному иммунодефициту, когда отмечается недостаток продукции антител к вирусным антигенам. В нашем исследовании концентрация ИЛ-10 была достоверно ниже у лиц пожилого возраста ($p < 0,05$) и составила 13,1±7,4 пг/мл, тогда как у пациентов среднего возраста этот показатель был 20,4±6,6 пг/мл.

Возрастные отличия в содержании цитокинов при хроническом гастрите отражены в таблице 1.

Таблица 1

Возрастные отличия в содержании провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при инфицировании герпесвирусами

Цитокины	Концентрация цитокинов у лиц среднего возраста	Концентрация цитокинов у лиц пожилого возраста
ИФН- γ	73,7±1,5 пг/мл	21,75±03 пг/мл*
ИЛ-1 β	188,1±1,7 пг/мл	95,5±1,6 пг/мл*
ИЛ-6	54,6± 0,7 пг/мл	44,8±9,3 пг/мл*
ИЛ – 8	38,8±1,3 пг/мл	189,4±2,5 пг/мл*
ИЛ - 4	42,1±8,2 пг/мл	21,1±10,5 пг/мл*
ИЛ - 10	20,4±6,6 пг/мл	13,1±7,4 пг/мл*

* $p < 0,05$ между возрастными группами

Выявленные изменения концентрации противовоспалительных и провоспалительных цитокинов, а также анализ частоты их повышенной/пониженной концентрации при хроническом гастрите с инфицированием герпесвирусами слизистой оболочки желудка позволяют предположить участие указанных цитокинов в формировании ведущих патогенетических механизмов заболевания.

В ходе исследования мы проанализировали корреляционную зависимость между выраженностью клинических проявлений хронического гастрита и уровнем цитокинов

крови. С этой целью нами были взяты диагностические критерии синдрома диспепсии: интенсивность болей в эпигастрии, интенсивность эпигастрального жжения и выраженность раннего насыщения. Сравнение клинических признаков диспепсии и уровня цитокинов в сыворотке крови больных показало положительную корреляционную связь между интенсивностью болей, с одной стороны, и концентрацией провоспалительных цитокинов с другой. По интенсивности эпигастрального жжения и выраженности раннего насыщения выявлена слабая прямая корреляционная связь с уровнем провоспалительных цитокинов. В частности, сильная положительная корреляция ($r > 0,7$) присутствовала между интенсивностью болей и концентрацией ИФН- γ . Наряду с этим, между интенсивностью эпигастрального жжения с одной стороны и концентрацией ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8 – с другой стороны, выявлена прямая корреляционная зависимость средней силы. При проведении корреляционного анализа между уровнем противовоспалительного ИЛ-10 и исследуемыми клиническими показателями у больных хроническим гастритом выявлена обратная слабая корреляционная связь. Результаты, полученные в ходе исследования, представляют интерес в связи с возможностью использования новых подходов к объективизации диагностики хронического гастрита путем оценки уровня ведущих провоспалительных цитокинов и противовоспалительного медиатора ИЛ-10 в крови больных. Определение уровня провоспалительных цитокинов позволяет объективно оценить тяжесть состояния пациента.

Таким образом, оценка цитокинового статуса отражает интенсивность и динамику иммунных процессов при заболеваниях желудка, что имеет важное диагностическое и прогностическое значение.

Вывод. У больных пожилого возраста отмечается понижение основных провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИФН- γ по сравнению с лицами среднего возраста. Уровень противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 также меняется при инфицировании герпесвирусами слизистой оболочки желудка. У лиц пожилого возраста отмечается понижение данных факторов, что объясняет развитие иммунодефицита при хроническом гастрите, ассоциированном с герпетической инфекцией.

Список литературы

1. Богданова О.М. Клинико–морфологическая характеристика хронического гастрита у больных пожилого и старческого возраста с анемическим синдромом /О.М. Богданова, И.Г. Пашенко //Клиническая геронтология, 2004, 10 (7): 15–8.
2. Циммерман Я.С. Клиническая гастроэнтерология: избранные разделы / Я.С.Циммерман. – М. : Гэотар-Медиа, 2009. – С. 416.

3. Correa P. Chronic gastritis. In: Gastrointestinal and esophageal pathology. Ed. By R. Whitehead. // London: Churchill Livingstone. – 1995. – P. 485 – 502.

4. Баринский И.Ф. Герпес (этиология, диагностика, лечение) /И.Ф. Баринский, А.К. Игубладзе, А.А. Каспаров, В.Н. Гребенюк. – М., 1986. – С.351.

5. Белоусова Л.Н. Диагностическая и прогностическая значимость клинико–биохимических и цитогенетических маркеров у больных хроническим гастритом, язвой и раком желудка при инвазии *Helicobacter pylori*: дис. ... на соиск. уч. степени к.м.н. /Белоусова Л.Н. – СПб., 2003. – С.139.

6. Газизова Р.Р. Возрастные особенности воспалительной и иммунной реакций слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите у женщин / Р.Р. Газизова, А.В. Новикова, М.А. Виноградова // Пат. физиология и экстремальная терапия, 1995, 4: 32–4.