

ВОЗРАСТНЫЕ РАЗЛИЧИЯ В ЦИТОКИНОВОМ СТАТУСЕ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕРПЕС- АССОЦИИРОВАННОМ ГАСТРИТЕ

В. Крулевский, кандидат медицинских наук
Санкт-Петербургский институт биорегуляции
и геронтологии СЗО РАМН
E-mail: info@gerontology.ru

Изложены данные о возрастных различиях в динамике цитокинового статуса у больных хроническим гастритом (ХГ), в частности о различиях в содержании противовоспалительных и провоспалительных факторов при хроническом герпес-ассоциированном гастрите. Эти данные практически значимы при объективной оценке симптоматики ХГ, а также для разработки коррекционных мероприятий при его терапии.

Ключевые слова: пожилые больные, гериатрия, гастроэнтерология, гастрит.

В современных концепциях патогенеза хронического гастрита (ХГ) у пожилых пациентов большое значение 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 ХГ 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, в связи с чем требуются динамическое наблюдение и пролонгация лечения [3–5].

У пожилых пациентов с ХГ зарегистрированы нарушения механизмов реализации провоспалительного ответа [6, 7]. При обострениях заболевания у них выражен цитокиновый дисбаланс. Ввиду недостаточной изученности проблемы представляется актуальным анализ возрастной динамики содержания цитокинов для выбора тактики лечения.

В ходе исследования оценивали характер изменений в цитокиновом звене у пациентов с ХГ, ассоциированным с инфицированием вирусами герпеса.

Изучались уровни провоспалительных цитокинов – интерлейкина (ИЛ)-1 β , ИЛ6, ИЛ8, интерферона (ИФН)- γ и противовоспалительных цитокинов ИЛ4, ИЛ10 у 126 пожилых пациентов (основная группа) и 100 пациентов среднего возраста (контрольная группа). Средний возраст пациентов основной группы составил 67,0 \pm 1,2 года, контрольной – 45,0 \pm 1,3 года. У всех пациентов хронический герпес-ассоциированный гастрит был подтвержден клинико-морфологическими, эндоскопическими, иммуногистохимическими и серологическими методами, применяемыми в современной гастроэнтерологии.

Анализ содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови выявил его достоверные различия ($p < 0,01$) у пациентов указанных групп.

В основной группе ($n=126$) средний уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ1 β , ИЛ6, ИЛ8, ИЛ12, ИФН γ) был ниже такового у лиц среднего возраста. Так, концентрация ИФН γ в сыворотке крови до начала лечения у больных среднего возраста была достоверно выше, чем у пациентов пожилого возраста: соответственно 73,7 \pm 1,5 против 21,75 \pm 0,30 пг/мл ($p < 0,05$). При стихании воспалительного процесса и в период разрешения ХГ уровень ИФН γ в сыворотке крови снижился и составил у лиц среднего возраста 24,7 пг/мл, а у пожилых – 22,6 \pm 0,30 пг/мл. При этом у пациентов среднего возраста повышение содержания ИФН γ являлось специфическим индикатором активности воспалительного процесса в желудке. Снижение данного показателя у пожилых пациентов можно объяснить тем, что воспалительный процесс в желудке развивается на фоне уже имеющегося возрастного иммунодефицита.

Средний уровень ИЛ1 β в сыворотке крови у пациентов пожилого возраста до начала лечения составил 95,5 \pm 1,6 пг/мл; у пациентов среднего возраста он в этот период был достоверно выше – 188,1 \pm 1,7 пг/мл ($p < 0,01$). В период снижения активности воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка у лиц пожилого и среднего возраста концентрация ИЛ1 β в сыворотке крови уменьшалась и составила соответственно 51,4 \pm 0,8 и 262,3 \pm 2,7 пг/мл.

Содержание ИЛ6 до начала лечения было повышенным у лиц обеих групп, но у пациентов среднего возраста оно было достоверно выше, чем у пожилых пациентов: соответственно 54,6 \pm 0,7 и 44,8 \pm 9,3 пг/мл ($p < 0,05$). В фазу снижения активности воспаления данный показатель снижился у пациентов обеих групп, однако у пожилых пациентов был достоверно выше, чем у пациентов среднего возраста: соответственно 22,25 \pm 0,5 и 17,25 \pm 0,3 пг/мл ($p < 0,05$).

Изменения концентрации ИЛ8 в сыворотке крови в разные периоды заболевания у пациентов среднего и пожилого возраста были разнонаправленными. Отмечен достоверно повышенный его уровень до начала лечения в обеих группах. В период разрешения воспаления у лиц среднего возраста он достоверно снижился ($p < 0,05$) и составил 38,8 \pm 1,3 пг/мл, тогда как у пожилых – повышался: 189,4 \pm 2,5 пг/мл. В большинстве случаев уровень ИЛ8 в сыворотке крови в фазу разрешения воспаления соответствовал клиническому выздоровлению больного, но эндоскопическое исследование по-прежнему выявляло воспаление слизистой оболочки желудка. У пациентов пожилого возраста в большинстве случаев это связано с осложнениями и затяжным течением заболевания.

Уровень противовоспалительных цитокинов ИЛ4 и ИЛ10 также меняется при инфицировании слизистой оболочки желудка герпес-вирусами. Известно, что ИЛ4 индуцирует дифференцировку и пролиферацию Т-хелперов 2-го типа, принимающих участие в основном в гуморальном иммунном ответе. Кроме того, этот цитокин способен индуцировать экспансию клеток с цитотоксической активностью. Концентрация ИЛ4 у лиц среднего возраста при ХГ была достоверно выше, чем у пожилых: соответственно 42,1 \pm 8,2 и 21,1 \pm 10,5 пг/мл ($p < 0,05$).

ИЛ10 является плейотропным цитокином с мощной супрессивной активностью по отношению к макрофагам, Т-лимфоцитам; в то же время он способствует быстрой пролиферации и дифференцировке В-лимфоцитов. Возможно,

недостаток именно этих медиаторов иммунитета приводит к наблюдаемому при хроническом герпес-ассоциированном гастрите гуморальному иммунодефициту, когда отмечается недостаток продукции антител к вирусному антигену. В нашем исследовании концентрация ИЛ10 была достоверно ниже у лиц пожилого возраста, чем среднего: соответственно $13,1 \pm 7,4$ и $20,4 \pm 6,6$ пг/мл ($p < 0,05$).

Возрастные различия в содержании цитокинов при хроническом герпес-ассоциированном гастрите отражены в таблице.

Выявленные изменения концентрации противовоспалительных и провоспалительных цитокинов, а также анализ частоты их повышенной/пониженной концентрации при хроническом герпес-ассоциированном гастрите позволяют предположить участие указанных цитокинов в формировании ведущих патогенетических механизмов заболевания.

В ходе исследования мы проанализировали корреляционную зависимость между выраженностью клинических проявлений ХГ и уровнем в крови цитокинов, взяв за основу диагностические критерии синдрома диспепсии – интенсивность болей в эпигастрии, интенсивность эпигастрального жжения и выраженность раннего насыщения. Выявлена слабая прямая корреляционная связь интенсивности эпигастрального жжения и выраженности раннего насыщения с уровнем провоспалительных цитокинов. Определена сильная положительная корреляция ($r > 0,7$) между интенсивностью болей и концентрацией ИФН γ . Между интенсивностью эпигастрального жжения и концентрацией ИЛ1 β , ИЛ6 и ИЛ8 выявлена прямая корреляционная зависимость средней силы. Установлена обратная слабая корреляционная связь между уровнем противовоспалительного цитокина ИЛ10 и исследуемыми клиническими показателями.

Возрастные различия в содержании провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при хроническом герпес-ассоциированном гастрите, пг/мл (M \pm m)

Цитокины	Концентрация цитокинов у лиц среднего возраста	Концентрация цитокинов у лиц пожилого возраста
ИФН γ	$73,7 \pm 1,5$	$21,75 \pm 0,30^*$
ИЛ1 β	$188,1 \pm 1,7$	$95,5 \pm 1,6^*$
ИЛ6	$54,6 \pm 0,7$	$44,8 \pm 9,3^*$
ИЛ8	$38,8 \pm 1,3$	$189,4 \pm 2,5^*$
ИЛ4	$42,1 \pm 8,2$	$21,1 \pm 10,5^*$
ИЛ10	$20,4 \pm 6,6$	$13,1 \pm 7,4^*$

Примечание. * – различия с показателями контрольной группы достоверны ($p < 0,05$).

Результаты исследования представляют интерес, так как дают возможность использовать новые подходы к объективизации диагностики ХГ путем оценки уровней в крови больных ведущих провоспалительных цитокинов и противовоспалительного медиатора ИЛ10. 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. У пожилых больных уровни в крови основных провоспалительных цитокинов ИЛ1 β , ИЛ6, ИЛ8, ИЛ12, ИФН γ ниже, чем у лиц среднего возраста. Уровни противовоспалительных цитокинов ИЛ4 и ИЛ10 также меняются при инфицировании слизистой оболочки желудка вирусами герпеса. У пожилых больных они снижены, что объясняет развитие иммунодефицита при хроническом герпес-ассоциированном гастрите.

Литература

1. Богданова О.М., Пащенко И.Г. Клинико-морфологическая характеристика хронического гастрита у больных пожилого и старческого возраста с анемическим синдромом // Клин. геронтол. – 2004; 10 (7): 15–8.
2. Циммерман Я.С. Клиническая гастроэнтерология: избранные разделы / 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., Игубладзе А.К., Каспаров А.А. и др. Герпес (этиология, диагностика, лечение) / 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. ... канд. мед. наук. СПб., 2003; с. 139.
6. Газизова Р.Р., Новикова А.В., Виноградова М.А. Возрастные особенности воспалительной и иммунной реакций слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите у женщин // Пат. физиол. и экстремальн. тер. – 1995; 4: 32–4.
7. Varis K., Ihamaki T., Harkonen M. Gastric morphology, function, and immunology in first-degree relatives of probands with pernicious anemia and controls // Scand. J. Gastroenterol. – 1979; 14: 129–99.

AGE-RELATED DIFFERENCES IN THE CYTOKINE STATUS IN CHRONIC HERPES-ASSOCIATED GASTRITIS

V. Krulevsky, Candidate of Medical Sciences
Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, North-Western Branch, Russian Academy of Medical Sciences

The paper gives data on possible age-related differences in the changes of the cytokine status of patients with chronic gastritis, particularly on differences in the level of anti-inflammatory and proinflammatory factors in chronic herpes-associated gastritis. These data are virtually of importance in objectively evaluating the symptomatology of chronic gastritis and in elaborating corrective measures in the therapy of chronic gastritis.

Key words: elderly patients, geriatrics, gastroenterology, gastritis.