

ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОИММУННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ

Павленко В.В.¹, Александрова С.Б.¹, Амирханова Л.З.¹

ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия (355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310), e-mail: AleksandrovaSB@yandex.ru

Обследованы 45 пациентов с язвенным колитом в динамике лечения. Содержание нейропептидов и молекул адгезии в сыворотке крови определяли методом ELISA-анализа. Установлено, что в период обострения язвенного колита содержание вещества P, вазоинтестинального пептида, ICAM-1 и sL-селектина в сыворотке крови повышено. Наибольшие концентрации изучаемых пептидов и молекул адгезии установлены при остром и непрерывном характере течения ЯК, с тотальным и левосторонним поражением толстой кишки. Выявлена прямая зависимость между показателями клинической активности ЯК (DAI) и уровнем sL-селектина, ICAM-1, SP и VIP в сыворотке крови. В период формирования клинической ремиссии ЯК содержание вещества P, вазоинтестинального пептида, ICAM-1 и sL-селектина снизилось.

Ключевые слова: язвенный колит, нейропептиды, молекулы адгезии.

FEATURES NEUROIMMUNE INTERACTIONS IN ULCERATIVE COLITIS

Pavlenko V.V.¹, Aleksandrova S.B.¹, Amirkhanova L.Z.¹

¹Stavropol State Medical University, Saratov, Russia (355017, Stavropol, street Mira, 310), e-mail: AkeksandrovaSB@yandex.ru

The study included 45 patients with ulcerative colitis during the treatment. The contents of neuropeptides and adhesion molecules in the blood serum was determined by ELISA- analysis. It is established that in the period of exacerbation of ulcerative colitis substance P, vasoactive intestinal peptide, ICAM- 1 and sL-selectin in blood serum increased. The highest concentrations of the studied peptides and adhesion molecules installed in acute and continuous nature of the course of UC, with total and left-handed defeat of the colon. The direct dependence between the indices of clinical activity UC (DAI) and the level sL-selectin, ICAM-1, SP and VIP in blood serum. In the period of formation of clinical remission YAK substance P, vasoactive intestinal peptide, ICAM- 1 and sL-celektin decreased.

Keywords: ulcerative colitis, neuropeptides, adhesion molecules.

Введение

В настоящее время язвенный колит (ЯК) является одной из актуальных проблем гастроэнтерологии. Несмотря на значительное число работ, посвященных изучению этиологии и патогенеза, причины этой патологии кишечника до сих пор неизвестны, а механизмы развития не до конца ясны [2; 3].

Известно, что иммунная система играет ключевую роль в патогенезе ЯК. В последнее время получила широкое признание идея о регуляторной роли энтеральной нервной системы (ЭНС) и цитокин-индуцированной гиперэкспрессии клеточных молекул адгезии (КМА) в реализации иммуновоспалительного процесса в толстой кишке при ЯК [1; 3; 5; 6; 9]. Механизм, посредством которого ЭНС связывается с иммунной системой, осуществляется через высвобождение цитокинов и нейропептидов энтероэндокринными и иммунокомпетентными клетками, а также нейронами. Цитокины и нейропептиды регулируют межклеточные и межсистемные взаимодействия, обеспечивают согласованность

действия иммунной, эндокринной и нервной систем в нормальных условиях и в ответ на патологические воздействия [1;3;9]. КМА, экспрессия которых индуцируется провоспалительными цитокинами и нейропептидами, обеспечивают костимуляторный сигнал для активации лейкоцитов и пролиферации лимфоцитов, регулируют миграцию лейкоцитов из кровяного русла и их накопление в зоне воспаления при ЯК [8-10]. In vivo установлена способность sL-селектина в синергизме с ICAM-1 опосредовать привлечение лейкоцитов, их плотное прикрепление, диапедез и миграцию через высокий эндотелий сосудов в зону повреждения ткани кишки [9; 10].

Полагают, что избыточная продукция некоторых нейропептидов и молекул клеточной адгезии может способствовать персистенции иммуновоспалительного процесса в толстой кишке при ЯК [3; 6; 9].

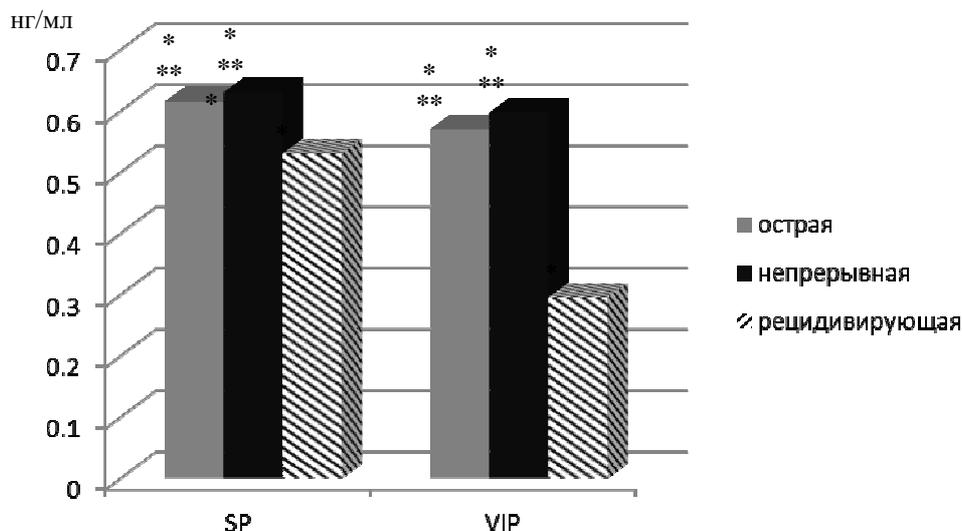
Цель исследования: изучить содержание провоспалительных нейропептидов (вещества P и вазоинтестинального пептида) и молекул межклеточной адгезии (ICAM-1, sL-селектина) в сыворотке крови больных язвенным колитом в динамике лечения.

Материалы и методы. Обследованы 45 больных активным ЯК (18 мужчин и 27 женщин) в возрасте от 20 до 60 лет с различной тяжестью заболевания в динамике лечения (в среднем через 8 недель). У 29 пациентов выявлено рецидивирующее течение ЯК, у 9 – непрерывное течение, острый колит диагностирован у 7 пациентов. У 12 пациентов диагностирован дистальный колит, у 26 – левосторонний, тотальный колит диагностирован у 7 пациентов. Для оценки клинической активности ЯК использовали индекс DAI (Disease activity index). У 12 больных определена 1-я степень активности, у 18 - 2-я, у 15 пациентов - 3-я степень активности. Соответственно тяжести ЯК все пациенты получали базисную терапию (препараты 5-АСК, глюкокортикоиды, иммуносупрессоры). Контрольную группу составили 15 здоровых добровольцев. Содержание вещества P (SP), вазоинтестинального пептида (VIP), ICAM-1 и sL-селектина в сыворотке крови определяли методом ELISA-анализа с помощью стандартных тест-систем (Peptide Enzyme Immunoassay, Peninsula Laboratories, LLC, США и Bender Med. System, Австрия). Результаты выражали в нг/мл. Содержание SP в сыворотке крови в контрольной группе составило $0,044 \pm 0,01$ нг/мл, VIP – $0,025 \pm 0,01$ нг/мл, ICAM-1 – $213,55 \pm 10,72$ нг/мл, sL-селектина – $1116,5 \pm 11,02$ нг/мл, соответственно.

Полученные результаты обработаны статистически с использованием t-критерия Стьюдента для малых выборок, коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s), точного критерия Фишера.

Результаты и обсуждение. В период обострения ЯК содержание SP, VIP, ICAM-1 и sL-селектина в сыворотке крови больных было повышено и составило $0,583 \pm 0,07$ нг/мл, $0,439 \pm 0,21$ нг/мл, $510,8 \pm 21,0$ нг/мл и $1630 \pm 14,08$ нг/мл соответственно, $P < 0,001$ с контролем).

Представлял определенный интерес анализ содержания исследуемых нейропептидов и молекул межклеточной адгезии в зависимости от характера течения ЯК.



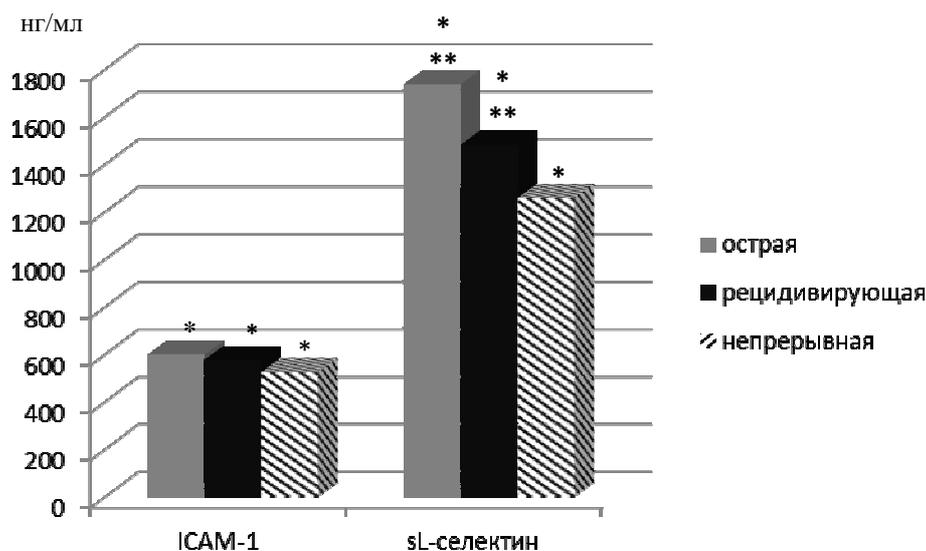
*- $P < 0,05$ с контролем,

** - $P < 0,05$ в сравнении с рецидивирующим течением.

Рис. 1. Содержание SP и VIP в сыворотке крови у больных ЯК с учетом характера течения (формы).

Как показано на рис. 1, у больных с острым и непрерывным течением ЯК сравнительное содержание SP и VIP в сыворотке крови было наиболее высоким.

Установлена аналогичная зависимость содержания молекул адгезии от характера течения ЯК, которая представлена на рисунке 2.

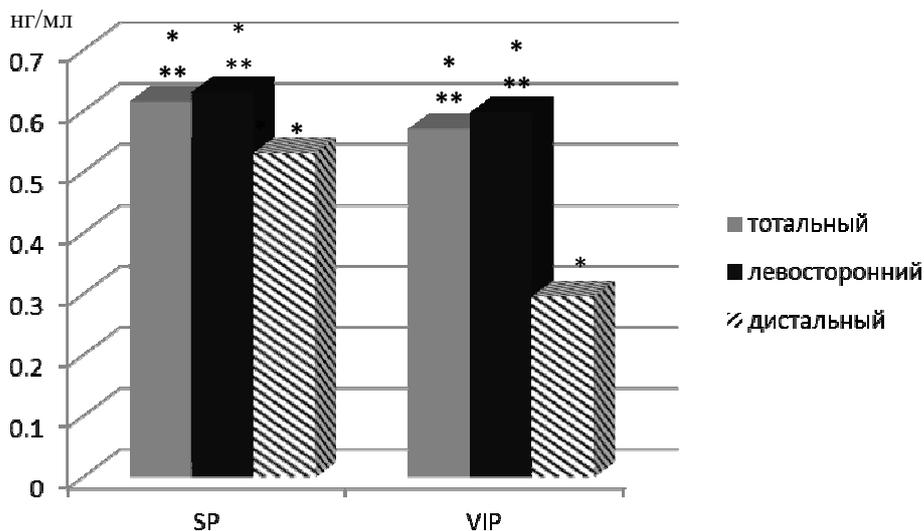


*- $P < 0,05$ с контролем.

** - $P < 0,05$ в сравнении с рецидивирующим течением.

Рис. 2. Содержание ICAM-1 и sL-селектина в сыворотке крови у больных ЯК с учетом характера течения (формы).

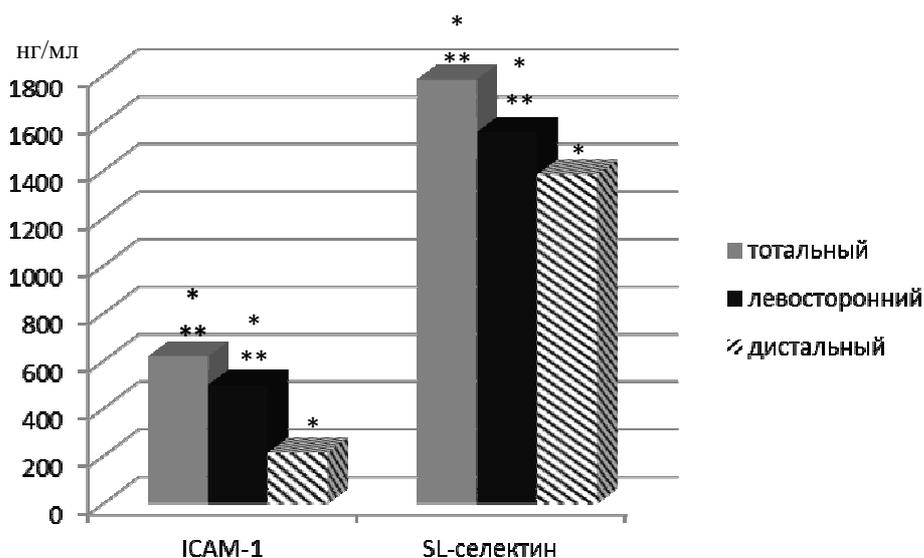
Был проведен анализ содержания SP, VIP, ICAM-1 и sL-селектина в сыворотке крови у больных ЯК в зависимости от распространенности поражения толстой кишки.



*- $P < 0,05$ в сравнении с контрольной группой,

** - $P < 0,05$ в сравнении с дистальным колитом.

Рис. 3. Содержание SP и VIP в сыворотке крови у больных ЯК с учетом распространенности поражения толстого кишечника.



*- $P < 0,05$ в сравнении с контрольной группой,

** - $P < 0,05$ в сравнении с дистальным колитом.

Рис. 4. Содержание ICAM-1 и sL- селектина в сыворотке крови у больных ЯК с учетом распространенности поражения толстого кишечника.

Как следует из данных, представленных на рис. 3 и 4, статистически более высокое содержание исследуемых нейропептидов и молекул межклеточной адгезии в сыворотке крови установлено в группе больных с тотальным и левосторонним поражением толстой кишки.

С целью уточнения зависимости воспалительного процесса в толстой кишке от уровня изучаемых межклеточных сигнальных молекул был проведен корреляционный анализ между значениями pKMA, провоспалительных нейропептидов и отдельными клиническими симптомами ЯК с использованием количественной шкалы Williams C.N. для определения клинической активности ЯК (DAI) и непараметрического метода ранговой корреляции Спирмена (табл. 1). Оценка каждого симптома рассчитывалась в баллах: учитывалась частота стула за сутки (0-3 балла), выраженность ректальных кровотечений (0-3 балла), состояние слизистой оболочки кишечника (0-4 балла).

Таблица 1

Взаимосвязь между уровнем sL-селектина, ICAM-1, SP и VIP в плазме крови и показателями индекса активности (DAI)

Показатели активности, баллы	Коэффициент ранговой корреляции (rs)			
	sL-селектин	ICAM-1	SP	VIP
Частота стула (за сутки)	0,478*	0,392*	0,562*	0,412*
Выраженность ректального кровотечения	0,203	0,345*	0,211	0,652**
Степень повреждения слизистой оболочки кишки	0,771**	0,329*	0,530*	0,137

*P< 0,05; **P< 0,005.

Выявлена прямая, в основном достоверная зависимость между показателями DAI и содержанием sL-селектина, ICAM-1, SP и VIP в сыворотке крови, что отражает причастность изучаемых межклеточных сигнальных молекул к формированию клинических симптомов при ЯК.

В период формирования клинической ремиссии на фоне проводимой терапии (в среднем через 8 недель) уровни SP (0,0352±0,01 нг/мл), VIP (0,034±0,01), ICAM-1 (289,71±13,02 нг/мл) и sL-селектина (1297,11±21,03 нг/мл) в сыворотке крови снизились (P<0,001 с фазой обострения), однако контрольных значений не достигли (p<0,05).

Таким образом, развитие иммунопатологического процесса при ЯК сопровождалось увеличением концентраций SP, VIP, sL-Селектина и ICAM-1 в сыворотке крови. При ана-

лизе полученных данных выявлено наличие положительной связи между уровнем изучаемых молекул клеточной адгезии и нейропептидов, с одной стороны, характером течения, протяженностью поражения толстой кишки и показателями индекса DAI – с другой.

Установленные закономерности в содержании SP, VIP, ICAM-1 и sL-селектина в сыворотке крови больных различными клиническими формами и в разные фазы ЯК, видимо, не случайные. В исследованиях *in vitro* показано стимулирующее влияние вещества P на реактивность моноцитов/макрофагов, лимфоцитов, эозинофилов, нейтрофилов и тучных клеток при ЯК [3; 5-7], причем молекулы адгезии играют ведущую роль в механизмах воспаления, в частности обеспечивают миграцию лейкоцитов из сосудистого русла в очаг воспаления, потенцируя, таким образом, воспалительную инфильтрацию слизистой оболочки толстого кишечника [6]. Что касается VIP, то хорошо известно, что этот пептид способен влиять на продукцию провоспалительных цитокинов иммунокомпетентными клетками [3; 4; 6]. Показано, что VIP присутствует в нервных волокнах лимфоидных органов и, возможно, реализует нейронный путь стимуляции цитокинового каскада [4; 6]. В единичных исследованиях показано участие sL-селектина в привлечении лейкоцитов к сосудистой стенке на начальных этапах адгезии, что приводит к сложному взаимодействию других молекул адгезии, в частности ICAM-1, ICAM-2, которые запускают механизм активации лейкоцитарной адгезии и продвижение лейкоцитов в ткань.

Полагаем, что sL-селектин, ICAM-1, SP, VIP, функционируя совместно, обеспечивают оптимальное нейрогенное, энтероэндокринное и лейкоцитарно-эндотелиальное взаимодействие, и в синергизме опосредуют миграцию лейкоцитов в зону воспаления. Этот патологический процесс приводит к разрушению микросреды и в конечном счете к развитию характерных морфологических признаков, наблюдаемых при тяжёлом ЯК: крипт-абсцессов, нейтрофильной инфильтрации слизистой, образованию язв [6-10].

Полученные данные дают основание считать, что изучение содержания нейропептидов и молекул межклеточной адгезии при ЯК может иметь существенное значение для оценки активности иммунопатологического процесса и прогнозирования эффективности проводимой терапии. Понимание этих сложных взаимодействий находится только на начальной стадии, но рост знания относительно этих регуляторных систем, возможно, обеспечит новый взгляд на воспалительный процесс и расширит терапевтический арсенал препаратов для лечения ЯК.

Выводы

1. В период обострения ЯК содержание SP, VIP, ICAM-1 и sL-селектина в сыворотке крови повышено.

2. Наиболее высокие показатели SP, VIP, ICAM-1 и sL-селектина в сыворотке крови установлены при остром и непрерывном течении ЯК, а также при тотальном и левостороннем колите.
3. Выявлена прямая зависимость между показателями клинической активности ЯК (DAI) и уровнем sL-селектина, ICAM-1, SP и VIP в сыворотке крови.
4. В период формирования клинической ремиссии содержание изучаемых нейропептидов и молекул межклеточной адгезии снижается.

Список литературы

1. Дмитриева В.А. Энтеральная нервная система и психосоматические аспекты заболеваний желудочно-кишечного тракта / В.А. Дмитриева, В.В. Одинцова // Медицинский альманах. – 2011. – № 1 (14). – С. 166-169.
2. Ливзан М.А. Воспалительные заболевания кишечника: современные аспекты диагностики и лечения / М.А. Ливзан, М.А. Макейкина // Consilium mtadicum (прил. Гастроэнтерология). – 2010. – № 2. – С. 60-65.
3. Неспецифический язвенный колит / Ф.И. Комаров, А.М. Осадчук, М.А. Осадчук, И.М. Кветной. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 256 с.
4. Decrease in Binding for the Neuropeptide VIP in Response to Marked Inflammation of the Mucosa in Ulcerative Colitis / M. Jonsson [et al.] // N.Y. Ann. Acad. Sci. – 2007. – Vol. 1107. – P. 280–289.
5. Hansen M.B. The Enteric Nervous System III: F Target for Pharmacological Treatment // Pharmacology & Toxicology. – 2003. – Vol. 93. – P. 1–13.
6. Kara J. Role of Neuropeptides in Inflammatory Bowel Disease / J. Kara, M.D. Gross, M.D. Charalabos Pothoulakis // Inflammatory Bowel Diseases. – 2007. – Vol. 13. – P. 918–932.
7. Koon H.W. Immunomodulatory Properties of Substance P. The Gastrointestinal System as a Model / H.W. Koon, C. Pothoulakis // N.Y. Ann. Acad. Sci. – 2006. – Vol. 1088. – P. 23–40.
8. Nielsen O.N. Circulating soluble intercellular adhesion molecule (s ICAM-1) in active Inflammatory Bowel Disease / O.N. Nielsen, E. Langholz, H. Hendel, G. Brynskov // Dig. Dis. Sci. – 2002. – Vol. 39. – P. 1918-1923.
9. Norman M.U. Mechanisms of lymphocyte migration in autoimmune disease / M.U. Norman, M.J. Hickey // J. Tissue Antigens. – 2005. – P. 163-172.
10. Vainer B. Changed colonic profile of P-selectin, platelet-endothelial cell adhesion molecule ICAM-1, ICAM-2 and ICAM-3 in Inflammatory Bowel Disease / B. Vainer, O.N. Neilsen // Clin.Exp Immunol . – 2009. – P. 242-247.

Рецензенты:

Ткачев А.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на-Дону.

Гейвандова Н.И., д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии Ставропольского государственного медицинского университета, г. Ставрополь.