

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В РАЗВИТИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ

Акбиева Д.С.

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Махачкала, e-mail: dair1954@mail.ru

В обзоре дана оценка роли цитокинов в патогенезе хронических заболеваний гастродуоденальной зоны (хронического гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки). Воспалительно-деструктивные заболевания данной локализации сопровождаются нарушением цитокинового баланса различной степени в зависимости от этиологического фактора, активности, стадии патологического процесса, характера проводимой терапии. Отмечено, что определение цитокинового спектра при хронических заболеваниях гастродуоденальной зоны имеет важное прогностическое значение, так как позволяет судить об интенсивности воспалительных, иммунных процессов, активности заболевания, его прогрессировании, а также эффективности проводимой терапии. Высокая рецепторная активность по отношению к цитокинам париетальных, эндотелиальных, эпителиальных гладкомышечных и других клеток-мишеней способствует увеличению интенсивности, распространенности воспаления, тканевой деструкции в очаге поражения. Показано, что антихеликобактерная терапия сопровождается выраженным снижением уровня интерлейкинов в периферической крови.

Ключевые слова: цитокины, гастродуоденальная патология, заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический гастрит, язвенная болезнь.

THE ROLE OF CYTOKINES IN THE DEVELOPMENT OF THE DISEASE GASTRODUODENAL

Akbieva D.S.

Dagestan medical stomatological Institute, Makhachkala, e-mail: dair1954@mail.ru

The review assessed the role of cytokines in the pathogenesis of chronic gastroduodenal diseases (chronic gastritis, gastric ulcer and duodenal ulcer). Inflammatory-destructive diseases of this localization is accompanied by impairment of cytokine balance, expressed in varying degrees depending on the etiological factor, activity and stage of the pathological process, the nature of the therapy. Noted that the definition of cytokine spectrum in chronic diseases of the gastroduodenal zone has important prognostic value, as it allows to judge about the intensity of inflammatory and immune processes, activity of the disease, its progression and the efficacy of the therapy. High receptor activity relative to cytokines parietal, endotheli-promotion, epithelial, smooth muscle and other target cells promotes an increase in intensity, extent of inflammation, tissue destruction at the lesion. It was shown that therapy of *H. pylori* is accompanied by a pronounced decrease in the level of interleukins in peripheral blood.

Keywords: cytokines, gastroduodenal pathology, diseases of the stomach and duodenum, chronic gastritis, peptic ulcer disease.

Проблема диагностики и лечения хронической гастродуоденальной патологии (хронического гастродуоденита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки), как у детей, так и у взрослых, остаётся одним из актуальных направлений современной клинической медицины [10, 11, 15, 17]. Несмотря на научно-практические достижения в их диагностике и лечении, отмечается неуклонный рост хронической патологии данной локализации.

Необходимо отметить, что в последние годы проведен ряд научных исследований, которые расширяют наши представления о механизмах патогенеза хронического гастрита и

язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Тем не менее до сих пор остаются нерешенные вопросы патогенеза, ранней диагностики и лечения эрозивно-язвенного поражения и неоплазии гастродуоденальной зоны [5, 7, 11, 15]. По-видимому, с этим и связан рост заболеваемости гастродуоденальной локализации, нередко принимающей осложненное течение, что непосредственно ведет к снижению качества жизни, потере трудоспособности и ранней инвалидизации населения страны [11, 13].

Многие публикации последних лет по проблеме хронических воспалительно-деструктивных заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки посвящены иммунным аспектам этих патологий. Внимание исследователей особенно привлекает изучение цитокинового статуса при воспалительных и деструктивных процессах пищеварительного тракта и определение его диагностической и прогностической роли.

Цитокины представляют собой низкомолекулярные белки, эндогенные биологически активные медиаторы, регулирующие межклеточные взаимодействия [1,21]. Эти регуляторные пептиды составляют начальное звено активации иммунного ответа и определяют эффективность и тип иммунного реагирования на инфекционные и неинфекционные агенты [3]. У здоровых людей цитокины образуются в малом количестве, а при патологических состояниях количество их значительно возрастает.

В настоящее время изучены более 100 разновидностей цитокинов, которых подразделяют на следующие группы [4, 14, 16, 24]:

- интерлейкины (ИЛ, IL – 1-25) – факторы взаимодействия между лейкоцитами;
- факторы некроза опухоли (ФНО / TNF- α , - β);
- колониестимулирующие факторы – гемопоэтические цитокины;
- факторы роста – регуляторы роста, дифференцировки и активности разных клеток (фактор роста фибробластов, эпидермиса, эндотелиальных клеток, трансформирующий фактор роста – ТФР- β);
- хемокины – хемотаксические цитокины.

Следует отметить, что цитокины не обладают антигенной специфичностью, вырабатываются различными клетками организма (например, фибробластами, эндотелием и др.), обычно в ответ на активирующий стимул. Биологические эффекты их осуществляются через высокоспецифичные мембранные рецепторы.

Установлено, что цитокины играют важную роль в развитии и течении заболеваний различных органов и систем, в том числе гастродуоденальной патологии. Заболевания данной локализации характеризуются повышенной выработкой цитокинов, проявляющимися провоспалительными, противовоспалительными эффектами, т.е. цитокины при этих патологических процессах выполняют роль как фактора агрессии, так и защиты. При этом

содержание их зависит от этиологического фактора, варианта течения, стадии, продолжительности хронического воспалительного и деструктивного заболевания, а также эффективности проводимой терапии, определяя течение и исход патологического процесса.

IL-1 β – многофункциональный цитокин, инициирует и регулирует воспалительные, иммунные процессы, активирует нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты, стимулирует синтез простагландинов, белков острой фазы, цитокинов (TNF- α , IL-2, IL-6), повышает проницаемость сосудистой стенки, гемопоэз, а также фагоцитоз, [16]. Продуцируют этот цитокин моноциты и макрофаги. По данным литературы, роль IL-1 β в развитии воспалительных заболеваний пищеварительного тракта неоднозначна. С одной стороны, он может повредить слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки, с другой стороны – снизить влияние других неблагоприятных факторов и принимать участие в репаративных процессах слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, что является важной функцией, так как от качества восстановления слизистой оболочки зависит вероятность рецидива болезни. Вместе с другими провоспалительными цитокинами IL-1 β принимает участие в очистке дна язвы от некротических масс, способствует образованию рубца, а с простагландинами способен стимулировать рост грануляционной ткани и ангиогенез [14, 19]. Исследования содержания IL-1 β в крови пациентов, страдающих язвенной болезнью и хроническим гастритом, показали повышение его содержания во время обострения заболевания и заметное снижение после адекватной эрадикационной терапии, что, вероятно, может расцениваться как показатель завершения патологического процесса и начала процессов регенерации [2, 24]. Снижение концентрации этого цитокина в крови у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в период обострения рассматривается как свидетельство высокого риска длительного рубцевания язвы [14].

Как известно, существенную роль в развитии кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта играет *Helicobacter pylori*. Некоторые авторы отмечают, что одним из важных цитокинов, участвующих в патогенезе *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний, является IL-1 β [9]. При воздействии патогенных факторов он первым включается в ответную защитную реакцию организма и играет ведущую роль как в развитии, так и в регуляции неспецифической защиты и специфического иммунитета.

Как отмечают некоторые авторы [14], в ответ на инфицирование *Helicobacter pylori* в клетках слизистой оболочки желудка повышается синтез цитокинов. В частности установлено, что этот микроорганизм индуцирует секрецию интерлейкина-8 (IL-8) эпителиоцитами слизистой оболочки гастродуоденальной зоны и активными макрофагами. Активируя нейтрофилы, IL-8 приводит к их дегрануляции, выбросу лизосомальных ферментов, лейкотриенов, которые обладают повреждающим действием на слизистую

оболочку. Выявлена ассоциация между уровнем IL-8 и степенью обсемененности слизистой оболочки тела желудка *Helicobacter pylori*, причем повышение уровня IL-8 обнаруживается в периферической крови вне зависимости от локализации хеликобактерной инфекции – желудок, двенадцатиперстная кишка [8]. При эрадикации *Helicobacter pylori* продукция этого цитокина снижается, но остается выше, чем у неинфицированных [16].

Таким образом, продукция IL-8 в ответ на инфицирование *Helicobacter pylori* является важным фактором в развитии хронического воспаления слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. Динамическое определение содержания данного цитокина может иметь прогностическое значение, и его можно использовать для дальнейшей коррекции проводимого лечения.

Важную роль в формировании воспалительной реакции на месте язвенного дефекта при участии *Helicobacter pylori* играют и другие провоспалительные цитокины и, в частности, туморнекротизирующий фактор α (TNF- α) [6].

TNF- α считается сильнейшим стимулом для выработки IL-1 β . *Helicobacter pylori* стимулирует синтез цитокина TNF- α , являющегося главным провоспалительным цитокином системного действия. TNF- α синтезируется Т-лимфоцитами и макрофагами. Этот цитокин является многофункциональным и играет превалирующую роль в формировании местных и общих патологических процессов, в частности, активирует синтез провоспалительных интерлейкинов, стимулирует Т- и В-лимфоциты, регулирует интенсивность воспаления, усиливает фагоцитарную активность моноцитов, образование оксида азота, также принимающего участие в осуществлении физиологических процессов и воспалительной реакции в слизистой оболочке гастродуоденальной области [18]. Способность IL-1 β угнетать выработку желудочной секреции реализуется через влияние на рецепторы париетальных клеток и стимуляцию синтеза PGT₂ – сильного ингибитора соляной кислоты.

Некоторые исследователи установили, что содержание TNF- α в периферической крови пациентов язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки подвержен значительным колебаниям. Наблюдается общая тенденция динамики показателя в крови к повышению при развитии язвенного процесса слизистой оболочки гастродуоденальной зоны [20, 22,23,25]. Повышение данного показателя считается прогностически неблагоприятным признаком, свидетельствующим о прогрессировании язвы. Можно полагать, что величина опухоли некротизирующего фактора может выступать одним из критериев адекватности проводимого лечения.

В исследовании Матвеевой Л.В. и соавт. [8] показано, что при обострении язвенной болезни желудка в сыворотке крови отмечается сочетанное повышение уровня серотонина, ацетилхолина и IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α , IFN- γ , при рубцевании – гистамина и IL-4.

По данным Аллахвердиева В.А. [1], у больных с острым язвенным гастродуоденальным кровотечением при хирургическом лечении наблюдается дисбаланс локальных и системных показателей цитокинового статуса (TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10), выраженность которого зависит от степени кровопотери.

Некоторые авторы [12] отмечают, что уровни тканевых и сывороточных цитокинов при язвенной болезни изменяются однонаправлено. При этом увеличение концентрации цитокинов в сыворотке крови более выражено, чем в слизистой оболочке, отражая динамику патологического процесса. В начале обострения отмечаются повышенные концентрации ранних провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-2, IL-8, IL-18), затем увеличиваются уровни IL-6, IL-12, TNF- α , IFN- γ . В разгар заболевания уровни IL-12, TNF- α , IFN- γ достигают пика, IL-1, IL-6, IL-8, IL-18 значительно уменьшаются, IL-4, IL-10 увеличиваются и достигают максимума в период рубцевания. Увеличение концентрации TNF- α на фоне сниженного уровня IL-4 при часто рецидивирующей язве желудка считается неблагоприятным прогностическим признаком заболевания.

В исследовании отдельных авторов [14] отмечено, у больных язвенной болезнью имеет место провоспалительная цитокинемия наряду с повышенной активностью противовоспалительного цитокина IL-4. Авторы считают, что повышение уровня IL-4 в данной ситуации, вероятно, имеет компенсаторный характер по отношению к провоспалительным цитокинам и выступает в качестве фактора, стабилизирующего течение заболевания.

В отдельных работах [15] отмечено, что по уровню TNF- α и IL-6 можно косвенно судить об активности воспалительного процесса в гастродуоденальной зоне.

Некоторые авторы [15, 16] выявили различные содержания IL-6, IL-10 в крови и в гомогенатах биоптатов желудка в зависимости от гастродуоденальной патологии, возраста. Высокая рецепторная активность по отношению к цитокинам париетальных, эндотелиальных, эпителиальных гладкомышечных и других клеток-мишеней способствует увеличению интенсивности, распространенности воспаления, тканевой деструкции в очаге поражения.

Подводя краткий итог вышеизложенному, можно отметить, что цитокинам принадлежит важная роль в развитии и течении заболеваний гастродуоденальной зоны. Воспалительно-деструктивные заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки приводят к существенному повышению содержания провоспалительных цитокинов в периферической крови и других биологических средах, нарушению цитокинового баланса. В связи с этим определение цитокинового спектра при хронических заболеваниях верхнего отдела желудочно-кишечного тракта имеет важное прогностическое значение, так как позволяет

судить об активности воспалительных, иммунных процессов, прогрессировании заболевания и эффективности проводимой терапии. Тем не менее цитокиновый статус пациентов с гастродуоденальной патологией исследован в настоящее время недостаточно.

Список литературы

1. Аллахвердиев В.А. Динамика показателей цитокинового статуса больных с острым язвенным гастродуоденальным кровотечением при хирургическом лечении [Текст] / В.А. Аллахвердиев // Международный медицинский журнал. – 2015. – № 1. – С. 35-39.
2. Галова Е.А. Значение цитокинов в патогенезе хронического гастродуоденита у детей дошкольного возраста [Текст] / Е.А. Галова // Цитокины и воспаление. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 48–51.
3. Галова Е.А. Новые механизмы патогенеза хронического гастродуоденита у детей дошкольного возраста (иммунологические аспекты) [Текст] / Е.А. Галова, Н.Е. Сазанова /Е.А. Галова // Клиническая медицина. СТМ. – 2010. – № 1. – С. 49-55.
4. Денисов Н.Л. Хронический гастрит с позиций взаимодействия иммунного, инфекционного и морфологического факторов[Текст] / Н.Л. Денисов, В.Т. Ивашкин, Ю.В. Лобзин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т.18, № 6. – С. 22–26.
5. Камалова А.А. Функциональное состояние желудка и протеолитическая активность копрофильтратов у детей с хронической гастродуоденальной патологией [Текст] /А.А. Камалова, Э.И. Удачина, О.Д. Зинкевич, Н.А. Сафина // Педиатрия. – 2011. – № 2(90). – С. 14-18.
6. Касохов Т.Б., Мерденова З.С., Цораева Л.К., Цораева З.А., Хубаева И.В., Касохова В.В., Дзедбисова Ф.С. Значение показателей цитокинов при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у детей // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6; URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=23131>.
7. Маев И.В., Голубев Н.Н. Принципы диагностики и рациональной фармакотерапии хронического гастрита // Российский медицинский журнал. Болезни органов пищеварения. – 2010. – Т.18, № 28. – С. 1702-1706.
8. Матвеева Л.В. Цитокиновая регуляция ульцерогенеза слизистой оболочки гастродуоденальной зоны [Текст] / Л.В. Матвеева, М.А. Стенина, Л.М. Мосина // Медицинская иммунология. – 2013. – Т. 15, № 2. – С. 107-118.
9. Саранчина Ю.В. Роль полиморфизма генов IL1 β (+3953) С/Т и IL8 (-251) А/Т в развитии H. pilori-ассоциированного хронического гастрита [Текст] /Ю.В. Саранчина, Е.С.

- Агеева, О.В. Штыгашева, В.М. Иптышев // Медицинская генетика. – 2016. – № 5. – С. 28-31.
10. Сичинава И.В. Патоморфоз хронического гастрита (гастродуоденита) у детей в течение 6 лет после антихеликобактерного лечения [Текст] /И.В. Сичинава, А.В. Горелов, А.Я. Шершевская // Врач. – 2011. – № 8. – С. 11-14.
11. Скоморин М.С. Современные представления о хроническом гастродуодените у подростков с позиции оценки качества жизни [Текст] /М.С. Скоморин // Современные исследования социальных проблем. – 2012. – № 5 (13). – URL:www.sisp.nkras.ru.
12. Соколова Г.Н. Клинико-патогенетические аспекты язвенной болезни желудка [Текст] / Г.Н. Соколова, В.Б. Потанова. – М.: Анахарсис, 2009. – 328 с.
13. Стратегия «Здоровье и развитие подростков России» [Текст]. – М., 2010. – 98 с.
14. Степченко Н.Г. Уровень про- и противовоспалительных цитокинов у больных язвенной болезнью, ассоциированной с различными штаммами *Helicobacter pylori* [Текст] / Н.Г. Степченко, Н.Г. Филиппенко, Н.Н. Прибылова, С.В. Поветкин // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2010. – № 3. – С. 134-139.
15. Хафизова Г.Н. Особенности течения *helicobacter pylori* – ассоциированных хронических эрозивных гастродуоденитов и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук /Г.Н. Хафизова. – Казань, 2014. – 24 с.
16. Царегородцева Т.М. Цитокины в гастроэнтерологии[Текст] / Т.М. Царегородцева, Т.И. Серова. – М.: Анахарсис, 2003. – 96 с.
17. Щербаков П.С. Современные проблемы подростковой гастроэнтерологии [Текст] /П.С. Щербаков // Педиатрия. – 2010. – Т.89, № 2. – С.6-17.
18. Эседов Э.М. Цитокиновый спектр при воспалительных заболеваниях желудка, двенадцатиперстной кишки и пищевода [Текст] / Э.М. Эседов, Д.С. Акбиева // Вестник ДГМА. – 2014. – № 4. – С. 69-73.
19. Akdogan R.A. A pilot study of *Helicobacter pylori* genotypes and cytokine gene polymorphism sn in reflux oesophagitis and pepticulcer disease [Текст] / R.A. Akdogan, O. Ozgur, S. Guguyeter, N. Kaklikkaya // BratisLekListy. – 2014. – Vol. 115, № 4. – P. 221-228.
20. Du Y. Study on the antiulcer effects of *Veronicastrumaxillare* on gastric ulcer in rats induced by ethanol based on tumor necrosis factor - α (TNF - α) and endotelin – 1 (ET – 1) [Текст] / Y. Du, W. Zhao, L. Lu, J. Zheng // Astan Pac J. Trop. Biomed. – 2013. – Vol. 3, № 12. – P. 925–930.
21. Iwakura Y. Functional Specialization of Interleukin-17 Family Members[Текст] /Y. Iwakura, H. Ishigame, S. Saijo, S. Nakae // Immunity. – 2011. – Vol. 34. – P. 149-162.
22. Lagunes-Servin H. Toll – like receptors and cytokines are upregulated during *Helicobacter pylori* infection in children [Текст] / H. Lagunes-Servin, J. Torres, C. Maldonado-Bernal //

Helicobacter. – 2013. – Vol. 16, № 6. – P. 423-432.

23. Prevete N. Helicobacter pylori HP (2 – 20) induces eosinophil activation and accumulation in superficial gastric mucosa and stimulates VEGF – alpha and TGF – beta release by interacting with formyl – peptide receptors [Текст] / N. Prevete, F.W. Rossi, F. Rivellese // Int J Immunopathol Pharmacol. – 2013. – Vol. 26, № 3. – P. 647-662.

24. Rahimi H.R. New immunological investigations on Helicobacter pylori – induced gastric ulcer in patients[Текст] / H.R. Rahimi, M. Rasouli, A. Jamshidzadeh // MicrobiolImmunol. – 2013. – Vol. 57, № 6. – P. 455-462.

25. Yang C.A. A frequent Toll – like receptor 1 gene polymorphism affects NK – and T – cell IFN – γ production and is associated with Helicobacter pylori – induced gastric disease [Текст] / C.A. Yang, C. Scheibenbogen, S. Bauer, T. Wex // Helicobacter. – 2013. – Vol. 18, № 1. – P. 13–21.