

Гетерогенность цитокинов в иммунопатогенезе язвы двенадцатиперстной кишки, эрозивных и хронических гастритов, ассоциированных с наследственными нарушениями соединительной ткани

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Представлены результаты взаимосвязи цитокиновых дисфункций в иммунопатогенезе язвы двенадцатиперстной кишки, хронического и эрозивного гастрита у молодых людей, иммунопатогенез которых ассоциирован с наследственными нарушениями соединительной ткани различной степени выраженности. Установлено, что ведущая роль в развитии неэффективного иммунного воспаления в изучаемых вариантах патологии принадлежит иммуновоспалительным процессам, сопровождающим наследственные нарушения соединительной ткани, а не контаминации *H. pylori*. Степень выраженности наследственных нарушений соединительной ткани является основным фактором и в возникновении атрофических изменений слизистой оболочки желудка, что сопровождается преимущественно мононуклеарной инфильтрацией в слизистую оболочку.

Выявлено, что развитие острого периода как язвы двенадцатиперстной кишки, хронического и эрозивного гастрита сопровождается повышением концентрации провоспалительных цитокинов, которая снижается в периоде ремиссии. Однако выраженность этой динамики среди больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки существенно отличалась. Так, при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в периоде обострения профили провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1 β , 6, 8, фактора некроза опухолей-альфа, интерферона-гамма) были гораздо выше у пациентов с выраженной симптоматикой наследственных нарушений соединительной ткани по сравнению с показателями больных с умеренной симптоматикой. У больных, страдающих хроническим и эрозивным гастритом, с выраженной симптоматикой наследственных нарушений соединительной ткани, количественные показатели провоспалительных цитокинов были близки к данным больных, страдающих язвенной болезнью, только по профилям интерферона-гамма. Выраженная контаминация *H. pylori* способствует увеличению концентрации интерлейкина-8 у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, хроническими и эрозивными гастритами. К особенностям исследуемых профилей цитокинов необходимо отнести значительное увеличение концентрации интерлейкина-6, и отсутствие значимого повышения концентрации фактора некроза опухолей-альфа у больных с наследственными нарушениями соединительной ткани среди больных, страдающих хроническим и эрозивным гастритом по сравнению с показателями больных, страдающих язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.

На основании профилей цитокинов установлено, что тенденция развития иммуно-воспалительного процесса у больных, страдающих язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, связана преимущественно с активностью эффекторных клеток Т-хелперов 1 типа, а у больных с хроническими и эрозивными гастритами – Т-хелперов 2 типа. Выявленные изменения иммунного гомеостаза свидетельствуют о сформировавшихся нарушениях в структуре регуляторных и эффекторных звеньях иммунологической реактивности.

Ключевые слова: наследственные нарушения соединительной ткани, язва двенадцатиперстной кишки, хронический гастрит, цитокины, атрофия, *Helicobacter pylori*, иммунопатогенез.

Введение. Несмотря на достижения последних лет в изучении иммунопатогенеза язвенной болезни, гастритов, проблема остается по-прежнему актуальной. Особенно сложными и недостаточно изученными являются вопросы иммунопатогенеза гастритов и язвенной болезни у лиц с наследственными нарушениями соединительной ткани (ННСТ). Несмотря на признание *H. pylori* ведущим фактором в иммунопатогенезе этой патологии, он является далеко не единственным этиологическим фактором в иммунопатогенезе этих заболеваний. Так, у лиц с ННСТ он обнаруживается лишь в небольшом проценте случаев (15–20%) по сравнению с выявлением маркеров этого патогена в популяции (около 70%) [10, 23, 33]. Поэтому,

наряду с инфекционной теорией, общепризнанно, что непременным условием обострения кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта являются сопутствующие ННСТ, при которых формируются стойкие иммунные дисфункции, проявляющиеся изменением профилей цитокинов иммунной системы, активизацией аутоиммунных реакций [8, 22, 28]. Кроме того, в настоящее время существенно расширились представления о механизмах, которые изменяют функциональную активность Т-хелперов 1-го и 2-го типов, а также продукцию характерных для них цитокинов [1, 17–20]. По общепризнанным представлениям цитокиновая сеть составляет, наряду с нервной и гормональной, новую самостоятельную си-

стему регуляции функций организма, и ее дисфункции приводят к обострению существующей патологии [11, 25]. Она является коммуникатором, осуществляющим связь между нейроэндокринной, иммунной, кровяной и другими системами, служит универсальным мессенджером для их вовлечения в организацию и регуляцию единой защитной реакции.

Можно полагать, что различные по степени выраженности ННСТ у больных с эрозивно-язвенной патологией желудка и двенадцатиперстной кишки могут определять значительные функциональные сдвиги в организме, способствовать хроническому течению эрозивно-язвенных заболеваний со специфическим комплексом клинических и функционально-иммунологических нарушений, являющихся следствием сложных взаимодействий различных систем макроорганизма, опосредуемых через медиаторы межклеточного взаимодействия.

Изменение функциональной активности клеточных элементов соединительной ткани при ННСТ приводит к нарушению ее гомеостаза, структурно проявляющемуся в развитии сосудисто-стромальной дистрофии, различных морфогенетических вариантов склероза, инволюции соединительной ткани, ее ремодуляции [3, 5, 6]. В.Ю. Голофеевский [4], И.М. Павлович [13], А.К. Ghosh [27] указывают на то, что репаративные процессы у этих пациентов характеризуются преимущественным образованием коллагена III типа с развитием липоматоза собственной пластинки и атрофии слизистой оболочки желудка с высокой частотой и выраженностью изменений в проксимальных отделах желудочно-кишечного тракта по сравнению с популяционными показателями. Все эти проявления могут быть связаны между собой патогенетически, представляя ННСТ как фактор риска или так называемую «аномальную подложку» для эпителиальной выстилки слизистой оболочки [14, 32].

До настоящего времени остается дискуссионным вопрос об этиологии хронического гастрита у пациентов с ННСТ. Одними авторами признается гастрит, ассоциированный с *H. pylori* [10, 16], другими, наоборот – уменьшение его частоты [27, 30].

Гастроэнтерологические аспекты проблемы ННСТ особенно важны ввиду высокой распространенности признаков мезенхимальной дисплазии в молодом возрасте [5, 6], когда частота встречаемости атрофического гастрита может достигать 5% [21, 31]. Сегодня известно, что атрофический гастрит является морфологическим фенотипом и результатом длительной инфекции *H. pylori* более чем у половины инфицированных лиц [34, 36]. При этом атрофия является наиболее важным независимым фактором риска аденокарциномы желудка и, следовательно, предраковым состоянием, особенно при развитии кишечной метаплазии [35, 37], коррелируя со степенью и топографией атрофических изменений [38]. Учитывая неоднородность и ограниченный характер данных относительно патоморфологических изменений при ННСТ у лиц с эрозивно-язвенными пора-

жениями гастродуоденальной слизистой оболочки, влияния диспластикозависимых процессов на течение хронического гастрита и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДК), ассоциированности их с инфекцией *H. pylori* изучение иммунопатогенеза этой распространенной патологии позволит выявить ведущие однотипные звенья и существенные различия между ними.

Цель исследования. Выявить взаимосвязь продукции цитокинов и развития морфологических изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, страдающих эрозивными и хроническими гастритами, язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированными с ННСТ различной степени выраженности.

Материалы и методы. Обследовано 78 мужчин молодого возраста ($21,3 \pm 1,6$ лет), страдающих ЯБДК, которые по выраженности признаков соединительнотканых нарушений были распределены на две группы. В 1-ю группу включены 29 больных с повышенной диспластической стигматизацией, имеющие 3–5 внешних фена ННСТ, во 2-ю группу вошли 29 больных с марфано-, элерсданлоподобным или неклассифицируемым диспластическими фенотипами, имеющие 6 и более внешних признаков ННСТ. Группу контроля составили 20 пациентов без признаков дисплазии соединительной ткани или имеющие 1–2 фена ННСТ. На момент обследования средняя длительность заболевания у больных всех групп составила $0,8 \pm 0,14$ лет. Кроме того, в исследовании приняли участие 24 здоровых мужчины ($22 \pm 2,5$ лет) без соматической патологии и признаков ННСТ. Диагноз язвенной болезни был верифицирован с помощью клинического, эндоскопического и морфологического обследования. Эзофагогастродуоденоскопию выполняли по общепринятой методике с использованием эндоскопа фирмы «Olympus» GIF-Q30 (Япония). Алгоритм распознавания диспластических синдромов и фенотипов был заимствован из Национальных российских рекомендаций «Наследственные нарушения соединительной ткани», разработанных комитетом экспертов во главе с профессором Э.В. Земцовским [5, 6]. Использовались внешние признаки ННСТ, включенные в рекомендации по диагностике синдрома Марфана [14], доброкачественной формы синдрома гипермобильности суставов [22, 23], Вилльфаншской классификации синдрома Элерса-Данло. Учитывались малые аномалии развития (стигмы дисэмбриогенеза или дисморфогенетические признаки) и внутренние (висцеральные) признаки ННСТ.

Также обследован 81 мужчина молодого возраста ($22,2 \pm 1,4$ лет), страдающий эрозивными и хроническими гастритами. По выраженности признаков соединительно-тканых нарушений они также были распределены на две группы по соответствующим признакам, как и пациенты, страдающие язвенной болезнью. Группу контроля ($n=13$) составили обследуемые, имеющие 1–2 признака дисморфогенеза

соединительной ткани. На момент обследования длительность хронического гастрита у больных всех групп составила от 6 месяцев до 6 лет, эрозивного гастрита не более 1 месяца. Диагноз основного заболевания был верифицирован с помощью эндоскопического и гистологического исследования.

Продукцию цитокинов: фактора некроза опухоли-альфа (TNF α , чувствительность – 2 пг/мл), интерферона-гамма (IFN γ , чувствительность – 2 пг/мл), интерлейкинов (IL) – 1 β (чувствительность – 1 пг/мл), 2 (чувствительность – 2 пг/мл), 6 (чувствительность – 0,5 пг/мл), 8 (чувствительность – 2 пг/мл), 10 (чувствительность – 1 пг/мл) исследовали с помощью реагентов для твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью диагностических тест-систем производства общества с ограниченной ответственностью «Цитокин» (Санкт-Петербург) и закрытого акционерного общества «Вектор-Бест» (Новосибирск).

Морфологическую оценку гистологических препаратов из антрального отдела и тела желудка проводили с помощью визуально-аналоговой шкалы «Сиднейской системы» и рекомендаций В.Ю. Голофеевского [4], и Л.И. Аруина [2] с полуколичественной оценкой выраженности инфицированности *H. pylori*, активности воспаления и выраженности атрофии (слабая, умеренная и выраженная). Кроме того, учитывали наличие фовеолярной гиперплазии, лимфоидных фолликулов. Дополнительно инфицированность слизистой оболочки *H. pylori* оценивали по активности фермента уреазы с помощью тест-системы «Хелпил» общества с ограниченной ответственностью «Ассоциация медицины и аналитики» (Россия), специфичность 92–94%.

Статистическая обработка полученных данных произведена при помощи стандартного пакета прикладных программ Correspondence Analysis «Statistica 6.0 for Windows». Выполнялись однофакторный и

многофакторный параметрический дисперсионный анализ, проверяющий нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий в группах, позволивший моделировать количественный параметр-отклик на воздействующие входные факторы (диагностическую значимость признаков, степень влияния факторов на показатель-отклик).

Результаты и их обсуждение. В период обострения язвенной болезни у больных с признаками ННСТ выявлена тенденция к повышению уровней большинства исследуемых цитокинов (IL-1 β , IL-2, IL-8, TNF α , IFN γ) в сравнении с показателями контрольной группы без признаков ННСТ что, в целом, отражало более высокую степень инициального воспаления и подтверждало наличие дополнительных воспалительных процессов (рис. 1).

Исключением явилось отсутствие в обследуемых группах статистических различий в повышении сывороточной концентрации IL-6, что может косвенно свидетельствовать о напряжении гуморального звена иммунитета при язвенной болезни, что также может быть следствием разнообразных функционально-биологических особенностей IL-6, позволяющих инициировать как про- так и противовоспалительные эффекты, а также, подобно IL-4, активизировать гуморальное звено иммунитета.

Уровень IL-1 β был выше ($p < 0,06$) у больных с признаками ННСТ (в 1-й и 2-й группах), косвенно отражая глубину дефектов повреждения слизистой оболочки. Интерлейкин-1 β , участвуя в процессах цитопротекции и репарации гастродуоденальной слизистой оболочки, имеет непосредственное отношение к патогенезу пептической язвы. Так как качество восстановления слизистой оболочки может определять возможность дальнейшего рецидива заболевания, участие IL-1 β в репарации соединительной ткани является чрезвычайно важной функцией [7, 9, 32, 33]. У 14 из 20 боль-

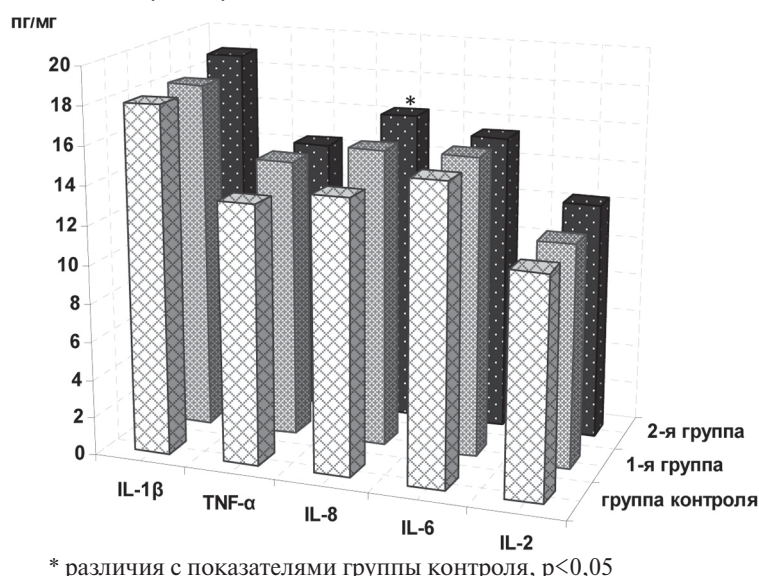


Рис. 1. Сывороточная концентрация цитокинов в период обострения ЯБДК в зависимости от наличия и степени ассоциированных ННСТ

ных контрольной группы язва двенадцатиперстной кишки была выявлена впервые, при этом в 50% (7/14) случаев не отмечалось повышения уровня IL-1 β , тогда как в 1-й и 2-й группах этот показатель составил 34% (10/29) и 28% (8/29). Это согласуется с результатами других исследователей, указывающих на повышение IL-1 β в 5%–41% при хронических заболеваниях органов пищеварения, в том числе и при язвенной болезни, независимо от локализации язвенного дефекта [7, 9].

Уровни продукции IL-8 и IFN γ были повышенными во 2-й (16,3 \pm 0,56 пг/мл и 18,81 \pm 0,74 пг/мл, $p < 0,04$) и в 1-й (15,46 \pm 0,73 пг/мл и 17,9 \pm 0,54 пг/мл, $p < 0,04$) группах в сравнении с контролем (14,2 \pm 0,66 пг/мл и 17,07 \pm 0,77 пг/мл соответственно) (рис. 1, 2). Полученные результаты важны тем, что по данным Z. Gyulai et al. [30], K. Yakabi et al [39], избыточная секреция IL-8 рассматривается в структуре аллельного полиморфизма регуляторных районов гена IL-8, как генетического фактора предрасположенности к патологическому механизму *H. pylori*-ассоциированной пилорической дуоденальной язвы. Контаминация слизистой оболочки *H. pylori* вызывает воспаление с высоким уровнем секреции IL-8, который увеличивает гастрин-стимулированную секрецию соляной кислоты и способствует непосредственному освобождению гастрин G-клетками [24, 39], препятствует образованию соматостатина антральными D-клетками [39]. Это ведет к увеличению агрессии соляной кислоты в двенадцатиперстной кишке, подавляющей защитные свойства слизи [19, 21, 28]. Кроме того, хемокин IL-8, модулируя хемотаксис и хемотаксис, является мощным хемоаттрактантом нейтрофилов, обуславливает рекрутирование гранулоцитов в слизистую оболочку, стимулирует их к продукции активных форм кислорода и нитроксидных радикалов, играет ключевую роль в формировании воспалительного инфильтрата.

Установлена корреляционная взаимосвязь степени выраженности ННСТ с сывороточными концентрациями IL-8 и IFN γ ($r = 0,26$, $p < 0,02$ и $r = 0,23$, $p < 0,05$). Тенденция к значимому росту сывороточной концентрации IFN γ при нарастании выраженности ННСТ могла отразиться на снижении репаративных процессов в язвенном дефекте. Так, мультифункциональный цитокин IFN γ проявляет мощные эффекты на физиологическое регулирование межклеточного матричного оборота, оказывая антагонистические эффекты на фибробласт, аннулирует эффекты стимуляции трансформирующего ростового фактора β на синтез в них коллагена, является мощным ингибитором роста эндотелиальных клеток, ангиогенеза, т. е. в данной ситуации проявляет выраженную антипролиферативную активность [40]. Кроме того, IFN γ может подавлять продукцию простагландина E $_2$ – основного цитопротектора. Выявленное в контрольной группе незначительное повышение секреции IFN γ , скорее всего, характеризует его способность в небольших концентрациях модулировать синтез фибробластами коллагена I типа, снижать синтез макромолекул межклеточного матрикса [24],

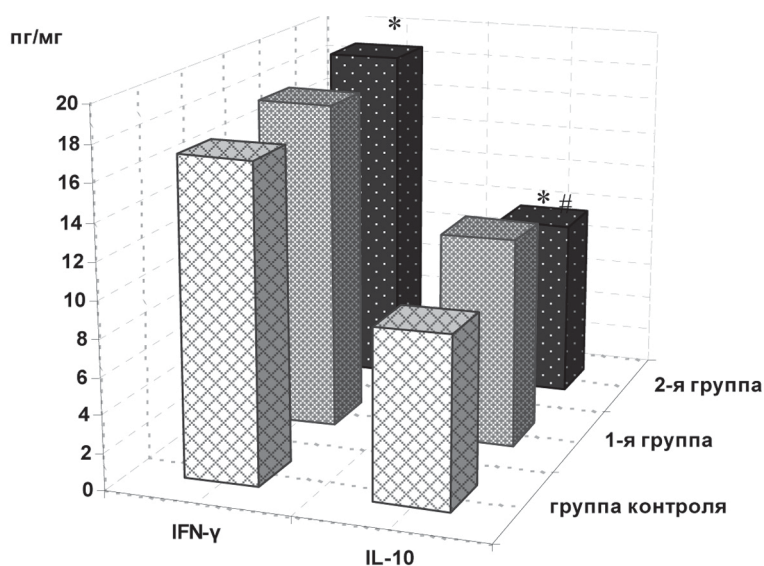
активность матричных металлопротеиназ [26], тем самым опосредованно уменьшая десмоплазию или неправильную ориентацию коллагена и деградацию молекул межклеточной адгезии (ламинаина, фибронектина) [26].

Статистических различий в продукции IL-2 не получено, однако максимальная сывороточная концентрация IL-2 отмечалась во 2-й группе (12,37 \pm 0,57 пг/мл), достоверно ($p < 0,05$) превышая уровень у здоровых лиц. Недостоверное увеличение секреции TNF α у больных 1-й и 2-й групп в сравнении с группой контроля и здоровыми лицами, указывает, скорее всего, на его менее значимую роль в ульцерогенезе. Как известно, при изучении роли полиморфизма генов цитокинов в регуляции воспаления и иммунного гомеостаза риск развития дуоденальной язвы минимален даже у лиц с потенциально высокой TNF α -продуцирующей способностью [36]. Тем не менее, отсутствие повышенной продукции TNF α мононуклеарами в периферической крови может объясняться ее диссоциацией, в частности одновременным повышением секреции этого цитокина желудочным эпителием и отражать интенсификацию инфильтрации слизистой оболочки активированными Т-лимфоцитами, макрофагами и нейтрофилами. Учитывая тенденцию к увеличению продукции TNF α у лиц с ННСТ и синергичные эффекты с IFN γ ингибировать синтез коллагена как на пост-, так и на транскрипционном уровне [29], можно предположить о его неблагоприятном влиянии на механизмы репарации.

У больных с признаками ННСТ продукция IL-10 имела тенденцию к увеличению. Максимальная сывороточная концентрация противовоспалительного IL-10 была выявлена у обследуемых 1-й группы (12,1 \pm 0,46 пг/мл), которая достоверно превышала ее у лиц 2-й (10,54 \pm 0,32 пг/мл; $p < 0,002$) и контрольной групп (9,94 \pm 0,25 пг/мл; $p < 0,0002$) (рис. 2). Тем не менее, учитывая выявленную тенденцию к повышению у них и провоспалительных цитокинов, это не сопровождалось выраженным угнетением формирования цитокиновой сети.

Выявлено достоверное ($p < 0,008$) различие индекса соотношения IFN γ и IL-10 в 1-й и 2-й группах. В частности, попарное апостериорное сравнение групп показало различие в снижении Th1-активности в 1-й группе (1,53 \pm 0,07) и повышение в контрольной (1,71 \pm 0,06; $p < 0,06$) и 2-й группе (1,8 \pm 0,07; $p < 0,002$).

В период клинко-эндоскопической ремиссии, по мере стихания острых альтернативно-деструктивных и усилении регенераторно-восстановительных процессов, во всех группах отмечалось снижение сывороточной концентрации исследуемых провоспалительных цитокинов: IL-1 β ($p < 0,0001$), IL-2 ($p < 0,02$), IL-6 ($p < 0,0001$), IL-8 ($p < 0,002$) и TNF α ($p < 0,0001$), за исключением IFN γ ($p > 0,3$). В период ремиссии концентрация IL-8 во 2-й группе в сравнении с показателями контрольной и 1-й групп сохранялась достоверно более высокой (14,9 \pm 1,05 пг/мл; 12,25 \pm 0,74 пг/мл, $p < 0,05$ и 12,1 \pm 0,6 пг/мл, $p < 0,03$ соответственно). В



* – различия с показателями группы контроля; # – между 1-й и 2-й группами с признаками ННСТ, $p < 0,05$

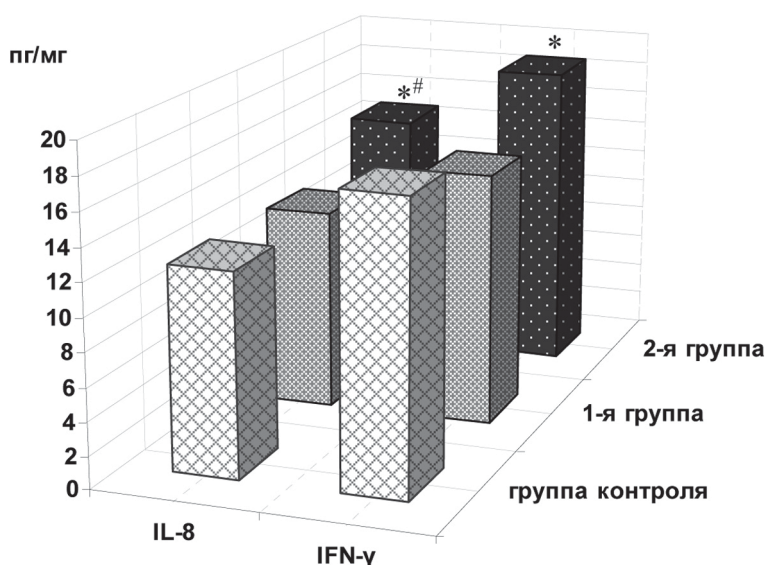
Рис. 2. Сывороточная концентрация цитокинов в период обострения ЯБДК в зависимости от наличия и степени ассоциированных ННСТ

период ремиссии во 2-й группе сохранялись значительно более высокие концентрации $IFN\gamma$ ($18,76 \pm 1,1$ пг/мл; $p < 0,05$), превышающие показатели контрольной группы ($17,07 \pm 0,77$ пг/мл) даже в период обострения (рис. 3).

Высокая продукция IL-8 и $IFN\gamma$ у больных с выраженными формами ННСТ может отражать сохраняющийся в слизистой оболочке активный процесс рубцевания на фоне воспалительного процесса и указывать на ранние сроки рецидива язвенной болезни. Так, известно, что IL-8, вместе с IL-1 β , TNF α и $IFN\gamma$, провоцируя полиморфноядерную инфильтрацию и усиливая продукцию других провоспалительных ци-

токинов в слизистую оболочку, могут тормозить эпителизацию, замедлять репарацию слизистой оболочки, стимулировать протеолитическую и прооксидантную активность нейтрофилов.

Уровень TNF α также оставался повышенным во 2-й группе, но без достоверных различий. Динамика снижения сывороточной концентрации данного цитокина к фазе ремиссии у больных 2-й группы может отражать исходную степень повреждения тканей, продолжающееся стимулирующее влияние других ulcerогенных факторов на повышенную его продукцию слизистой оболочкой в области рубца, ухудшать качество рубца и явиться следствием рецидива [9, 19]. Изначально



* – различия с показателями группы контроля; # – между 1-й и 2-й группами с признаками ННСТ, (период ремиссии); $p < 0,05$

Рис. 3. Уровень цитокинов у больных ЯБДК в зависимости от наличия и степени сопутствующей ННСТ

сравнительно невысокий уровень TNF α и его достоверная динамика снижения в группе контроля могут отражать реализацию противоположных, а именно репаративных реакций через стимулирующее влияние TNF α на пролиферацию фибробластов и синтез ими коллагена [22, 28].

В период ремиссии концентрация IL-2 в контрольной группе незначительно увеличивалась (11,56 \pm 0,84 пг/мл), но статистически не различалась в сравнении с показателями больных 1-й и 2-й групп. При этом установлено снижение индуцированной продукции IL-2 у больных с признаками ННСТ, что может быть следствием Т-клеточной дисфункции и негативно влиять на эффективность Th1-клеточного ответа, усугублять течение инфекционного процесса. Уровень IL-10 в 1-й группе достоверно превышал показатели в контрольной и 2-й группах (11,75 \pm 0,65 пг/мл; 9,42 \pm 0,25 пг/мл, $p < 0,001$ и 9,98 \pm 0,32 пг/мл, $p < 0,005$ соответственно). В целом, отражением стихания острых и нарастания регенераторно-восстановительных явлений, явилась поляризация дифференцировки Т-хелперов в направлении Th2-го типа с достоверным уменьшением индекса IFN γ /IL-10 в 1-й группе, что могло объясняться изначально высоким инициальным уровнем IL-10 у указанной категории больных еще в период обострения.

Значимых различий концентраций IL-1 β и IL-6 в период клинко-эндоскопической ремиссии между обследуемыми группами не установлено, однако выявлено более выраженное их снижение у больных 1-й группы.

У больных с хроническими и эрозивными гастритами выраженных различий профилей цитокинов в зависимости от ННСТ не выявлено. В целом же был установлен более высокий уровень продукции IL-1 β , IL-8 и IL-2 у больных 1-й и 2-й групп по сравнению с группой контроля без признаков ННСТ ($p < 0,001$) (табл. 1). Кроме того, в 1-й группе в сравнении с показателями обследуемых 2-й группы выявлена тенденция к увеличению сывороточной концентрации IL-8 и достоверно повышенный уровень IL-2 (16,9 \pm 0,4 и 15,4 \pm 0,6 пг/мл, $p < 0,07$; 14,3 \pm 0,4 и 11,45 \pm 0,4 пг/мл,

$p < 0,001$ соответственно). Это, по всей видимости, отражает имеющийся более значительный провоспалительный потенциал у больных с повышенной диспластической стигматизацией. Уровень продукции IFN γ у больных с хроническими и эрозивными гастритами был достоверно повышен у больных 2-й группы (18,66 \pm 0,53 пг/мл; $p < 0,003$) с тенденцией к увеличению его сывороточной концентрации в 1-й группе (17,81 \pm 0,75 пг/мл; $p < 0,05$) в сравнении с данными группы контроля (15,5 \pm 0,53 пг/мл).

Выявлены слабые положительные корреляционные зависимости продукции цитокинов с фенотипической выраженностью ННСТ, в частности, с сывороточной концентрацией IFN γ ($r = 0,24$; $p < 0,04$) и IL-8 ($r = 0,26$; $p < 0,02$), а также умеренные положительные взаимосвязи с уровнем IL-1 β ($r = 0,25$; $p < 0,03$) и IL-6 ($r = 0,37$; $p < 0,001$). Сывороточные концентрации TNF α , вовлекаемого в патогенез *H. pylori*-ассоциированного гастрита у больных 1-й и, в меньшей степени, 2-й группы, оказались выше в сравнении с контрольной группой ($p < 0,02$). Повышение сывороточной концентрации IL-6 в 1-й и 2-й группах также было более значительным, превышая показатели группы контроля в 1,5 раза (16,62 \pm 0,6, 16,5 \pm 0,53 и 11,1 \pm 0,7 пг/мл; $p < 0,001$ соответственно).

Уровень концентрации IL-10 у пациентов 1-й группы был достоверно выше (11,83 \pm 0,16 пг/мл) в сравнении с показателями 2-й и контрольной групп (10,8 \pm 0,32; $p < 0,017$ и 9,9 \pm 0,21 пг/мл; $p < 0,001$ соответственно). Профили исследуемых цитокинов, а также повышение индекса соотношения IFN γ /IL-10 свидетельствовали о неэффективном иммунном воспалении у больных 2-й группы по сравнению с показателями 1-й и контрольной групп (1,77 \pm 0,06, 1,51 \pm 0,07; $p < 0,004$ и 1,56 \pm 0,03; $p < 0,056$ соответственно). В целом, индекс соотношения продукции цитокинов IFN γ и IL-10, являющихся физиологическими антагонистами и опосредующих взаимный антагонизм субпопуляций Th1- и Th2-лимфоцитов, показал классический Th1-ассоциированный иммунный ответ, который, как правило, наблюдается при *H. pylori*-ассоциированных кислотозависимых заболеваниях [9, 11, 16, 40].

Таблица 1

Уровни цитокинов в сыворотке крови у больных с эрозивными и хроническими гастритами в зависимости от наличия и выраженности ННСТ, пг/мл ($X \pm m$)

Цитокин	Группа		
	1-я, n=45	2-я, n=23	контрольная, n=13
IL-1 β	20,54 \pm 0,7**	18,94 \pm 0,62**	13,6 \pm 1,04
IL-2	14,3 \pm 0,4**#	11,45 \pm 0,4**	9,32 \pm 0,3
IL-6	16,62 \pm 0,6**	16,5 \pm 0,53**	11,1 \pm 0,7
IL-8	16,9 \pm 0,4**	15,4 \pm 0,6**	10,5 \pm 0,5
IL-10	11,83 \pm 0,16*#	10,8 \pm 0,32	9,9 \pm 0,21
TNF α	14,72 \pm 0,34*	14,4 \pm 0,5*	12,44 \pm 0,35
IFN- γ	17,81 \pm 0,75	18,66 \pm 0,53*	15,5 \pm 0,53
IFN- γ /IL-10	1,51 \pm 0,07	1,77 \pm 0,06##	1,56 \pm 0,03

Примечание: различия показателей 1-й и 2-й групп по сравнению с контрольной группой: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$; между 1-й и 2-й группами: # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$.

Среди больных с эрозивными и хроническими гастродуоденитами в зависимости от степени выраженности ННСТ установлено, что с нарастанием выраженности проявлений ННСТ формируется гиперплазия поверхностно-ямочного эпителия и атрофия секреторных желез как в антральном отделе ($r=0,21$; $p<0,001$ и $r=0,4$; $p<0,001$ соответственно), так и в теле желудка ($r=0,28$; $p<0,01$ и $r=0,3$; $p=0,1$ соответственно). При этом более часто обнаруживается хронический компонент воспаления, особенно в вышележащих отделах желудка (фундальной слизистой оболочке) в виде тенденции к нарастанию мононуклеарной инфильтрации, тогда как активность острой воспалительной реакции (полиморфноядерной клеточной инфильтрации) достоверных различий не имела.

Фовеолярная гиперплазия обнаруживаемая в 12% случаев в антральном и в 7% – в теле желудка, достоверно ассоциировалась с нарастанием степени выраженности ННСТ ($r=0,21$; $p<0,001$). Так, относительная частота антральной фовеолярной гиперплазии была увеличена у больных 2-й группы (19,7%) в сравнении с 1-й группой (5,0%; точный критерий Фишера $p=0,03$) и недостоверно с контрольной группой (4,2%; χ^2 с поправкой Йетса=2,1; $p=0,15$). В целом, у больных с предъязвенным состоянием атрофия слизистой оболочки антрального отдела желудка обнаруживалась только легкой (29,92%) и умеренной (4,72%) степени. Морфологическая картина слизистой оболочки антрального отдела у больных этих групп характеризовалась преимущественно слабой (19,51 и 45,2%) и умеренной (2,4 и 8,1%) атрофией слизистой оболочки антрального отдела желудка в сравнении с группой контроля (8,3 и 0% соответственно). Структура фундальных желез дна желудка во всех группах пациентов соответствовала критериям нормы в 100% случаев.

Достоверных различий между мононуклеарной и нейтрофильной инфильтрациями антральной слизистой оболочки желудка среди больных хроническими и эрозивными гастродуоденитами не выявлено. Тем не менее, с помощью модуля анализа соответствий была отмечена тенденция к нарастанию хронического компонента воспаления ($p<0,1$) при ассоциированных ННСТ. В целом же, морфологическая картина слизистой оболочки антрального отдела желудка характеризовалась преимущественно слабой (35,2 и 45,6%) и умеренной (39,2 и 30,4% соответственно) лимфоплазмочитарной и гранулоцитарной инфильтрацией.

У больных с предъязвенным состоянием мононуклеарную и гранулоцитарную инфильтрацию в фундальном отделе желудка наблюдали в 71,4 и в 47,6% случаев, но также без достоверных различий среди обследуемых групп. При этом отмечалась тенденция как к хронизации воспалительного процесса ($p<0,1$), так и к увеличению выраженности полиморфноядерной клеточной инфильтрации ($r=0,12$; $p=0,06$) с нарастанием фенотипической выраженности ННСТ.

Микробная обсемененность *H. pylori* при гистологическом исследовании препаратов антрального

отдела желудка обнаружена в 55,6% случаев с преобладанием легкой и умеренной степени контаминации в равной степени (23%) в сравнении с тяжелым хеликобактериозом (9,5%). В слизистой оболочке тела желудка во всех группах больных с предъязвенным состоянием было выявлено преобладание слабой степени колонизации *H. pylori* (17%), тогда как умеренная степень контаминации слизистой оболочки *H. pylori* составила 14,2%, а выраженная – 5,7%.

В целом, колонизация *H. pylori* слизистой оболочки как антрального отдела, так и желудка ассоциировалась с активностью нейтрофильной ($r=0,57$; $p<0,001$ и $r=0,6$; $p<0,00$) и мононуклеарной инфильтрации ($r=0,4$; $p<0,001$ и $r=0,47$; $p<0,00$), наличием лимфоидных фолликулов ($r=0,3$; $p<0,001$). Выявлена также достоверная ассоциация хеликобактерной инфицированности с обнаружением атрофических изменений в слизистой оболочке антрального отдела ($r=0,26$; $p<0,01$) и тела желудка ($r=0,23$; $p<0,016$).

Известно, что активированные нейтрофилы, мононуклеары и другие клетки, инфильтрируя в большом количестве слизистую оболочку желудка при хронических воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), могут представлять существенный источник медиаторов воспаления, а также вносить значительный цитокиновый фон в ответ на контаминацию слизистой оболочки *H. pylori*. Чтобы исключить и/или подтвердить возможную липополисахарид-индуцированную продукцию цитокинов при изучаемых кислотозависимых заболеваниях ЖКТ, был проведен многофакторный дисперсионный анализ между обсемененностью слизистой оболочки желудка *H. pylori* и основными цитокиновыми профилями, которые, как известно, носят дозозависимый характер.

Выявлено, что кроме влияния инфекционного фактора на поляризацию иммунного ответа в сторону Th1-типа, немаловажное значение оказывают и ассоциированные ННСТ. Все это еще раз подтверждает тесную связь иммунных механизмов с ННСТ, сопряженность морфогенетической и иммунной функции соединительнотканых структур [2, 10, 22, 23, 29].

Обнаруженная у больных с эрозивными и хроническими гастритами зависимость концентрации $IFN\gamma$ в периферической крови с нарастанием выраженности ННСТ, могла отражать характер цитокинового ответа, сопоставимый с иммунным реагированием на инфекцию *H. pylori*. Считается, что именно $IFN\gamma$, а не $TNF\alpha$, играет главенствующую, если не критическую роль в патогенезе гастрита, вызванного инфекцией *H. pylori* [25, 30, 39]. Поэтому, повышенная продукция $IFN\gamma$ ($p<0,003$) и IL-2 ($p<0,001$) у больных с сопутствующими ННСТ, могла свидетельствовать о более выраженном преобладании у них иммунного ответа Th1-типа наряду с контаминацией слизистой оболочки желудка *H. pylori*, что подтверждалось и результатами морфологического исследования. Все это отражает неблагоприятный характер течения патологического процесса. Так, индуцированный инфекцией *H. pylori*

ответ Th1-типа с увеличенной продукцией $IFN\gamma$, IL-2 вместе с $TNF\alpha$ активирует макрофаги и нейтрофилы, тем самым, стимулируя развитие кислородзависимых механизмов фагоцитоза с повышенной продукцией активных форм кислорода и нитроксидных радикалов, усугубляя повреждение гастродуоденальной слизистой оболочки и участвуя в язвообразовании [25]. Тот факт, что у больных 1-й группы с хроническими и эрозивными гастритами, имеющих повышенную диспластическую стигматизацию в сравнении с показателями больных 2-й группы продукция IL-2 была выше, а $IFN\gamma$ ниже, казалось бы, синергичных по типу иммунного ответа цитокинов, может объясняться многими причинами. Например, существованием малоаффинного $IFN\gamma$ или генетического полиморфизма областей, регулирующих генную экспрессию цитокинов [17–19]. На экспериментальных моделях показано, что Т-лимфоциты, приобретающие в процессе дифференцировки свойство секретировать IL-4 или $IFN\gamma$ в высоких концентрациях, утрачивают способность продуцировать IL-2 [20].

Полученная отрицательная корреляционная связь IL-2 с фовеолярной гиперплазией ($r = -0,34$; $p < 0,012$) и контаминацией *H. pylori* ($r = -0,3$; $p < 0,02$), свидетельствует о ингибирующем влиянии *H. pylori* на продукцию IL-2 моноцитами крови [31]. При этом местно бактериальные продукты жизнедеятельности *H. pylori*, такие как уреазы могут стимулировать повышение экспрессии поверхностных растворимых рецепторов для IL-2 [28, 35].

При девиации иммунного ответа с Th1-направлением выявлена достоверная связь между нарастанием выраженности атрофии и уменьшением уровня IL-10 ($r = -0,47$; $p < 0,001$) и, соответственно, с увеличением индекса соотношения $IFN\gamma/IL-10$ ($r = 0,6$; $p < 0,0001$). Полученные данные согласуются с литературными данными о развитии более тяжелого гиперпластического гастрита с выраженными нарушениями дифференциации эпителия в условиях сниженной продукции IL-10 у трансгенных мышей колонизированных *H. felis*, как модели человеческой инфекции *H. pylori* [37]. Кроме того, дефицит IL-10 у инфицированных *H. felis* мышей ведет к усилению воспаления слизистой оболочки желудка [37–38].

Отмечена также прямая корреляционная зависимость между высоким уровнем провоспалительных цитокинов и гистологической активностью воспалительного процесса в слизистой оболочке. В частности, сывороточный уровень $TNF\alpha$ у больных 2-й группы прямо коррелировал с активностью гранулоцитарной инфильтрации и наличием «крипт»-абсцессов в слизистой оболочке антрального отдела желудка ($r = 0,43$; $p < 0,009$ и $r = 0,4$; $p < 0,03$ соответственно). Также была установлена прямая корреляционная зависимость сывороточной концентрации IL-6 с морфологической активностью воспаления в слизистой оболочке ($r = 0,48$; $p < 0,037$). Поэтому значительное повышение уровня IL-6 у больных эрозивным и хроническим гастритами 1-й группы, превышающее показатели контрольной

группы в 1,5 раза, можно сопоставить с установленной тенденцией к увеличению выраженности у них нейтрофильной и мононуклеарной инфильтрации слизистой оболочки антрального отдела желудка. Установлено, что уровень IL-10 в сыворотке периферической крови не влияет на степень инфильтрации слизистой оболочки нейтрофилами, характеризующую активность воспалительного процесса. Однако повышение сывороточной концентрации цитокина IL-10 достоверно коррелирует с уменьшением эрозивных процессов в слизистой оболочке ($r = -0,4$; $p < 0,04$). Кроме того, более высокие уровни IL-10 при повышенной диспластической стигматизации отражают уже имеющийся хронический компонент воспаления одновременно на фоне обострения гастродуоденальных заболеваний.

Таким образом, достоверное усиление секреции IL-10 у больных с повышенной диспластической стигматизацией, с одной стороны, могло способствовать снижению локального воспалительного ответа, являясь защитным феноменом, а с другой – быть причастным к неспособности иммунной системы элиминировать возбудителя, обуславливая рецидивирование и хронизацию процесса.

Заключение. В иммунопатогенезе ЯБДК, хронических и эрозивных гастритов, ассоциированных с ННСТ имеется много общего, но существуют и выраженные особенности. Так, именно наличие ассоциированных ННСТ, а не *H. pylori* является ведущим и основным фактором в возникновении атрофических изменений слизистой оболочки желудка у больных с ассоциированными ННСТ. При этом морфологическая картина гастрита при выраженных симптомах ННСТ отличается фовеолярной гиперплазией как в антральном отделе, так и в теле желудка, а нейтрофильная инфильтрация замещается мононуклеарной. Выраженная контаминация *H. pylori* существенно не влияет на течение иммуновоспалительного процесса, но способствует атрофическим изменениям преимущественно антрального отдела желудка. Таким образом, именно ассоциированные наследственные нарушения соединительной ткани усугубляют развитие и прогрессирование хронического воспаления с нарушением нормальной клеточной дифференцировки и физиологической регенерации в желудке.

При всех вариантах исследуемой патологии имело место повышение концентрации провоспалительных цитокинов в остром периоде, которая снижалась в периоде ремиссии. Однако выраженность этой динамики в группах существенно отличалась. Так, при язвенной болезни в периоде обострения профили провоспалительных цитокинов были гораздо выше в группе с выраженной симптоматикой ННСТ по сравнению с показателями группы с умеренной симптоматикой. В группе больных, страдающих хроническими и эрозивными гастритами количественные показатели с выраженной симптоматикой ННСТ были близки к данным больных, страдающих язвенной болезнью только по профилям $IFN\gamma$, остальные показатели были

даже выше у пациентов с повышенной диспластической стигматизацией. Выраженная контаминация *H. pylori* способствовала увеличению концентрации IL-8 во всех группах. К выраженным особенностям исследуемых профилей цитокинов необходимо отнести значительное увеличение концентрации IL-6 у больных с ННСТ в группе больных, страдающих хроническими и эрозивными гастритами по сравнению с показателями больных ЯБДК. IL-6 является одним из ведущих цитокинов, способствующих синтезу белков острой фазы, что, по всей видимости, способствует морфологическим изменениям слизистой оболочки желудка, а на фоне увеличенных профилей IL-10 формируется неэффективное хроническое воспаление. Увеличение профилей IL-10 регистрировалось во всех группах, однако эти изменения были выше у лиц с минимальными показателями ННСТ, а TNF α не имел достоверных изменений.

Таким образом, тенденция развития иммуновоспалительного процесса у больных, страдающих ЯБДК связана преимущественно с активностью эффекторных клеток Т-хелперов 1 типа, а у больных с хроническими и эрозивными гастритами – Т-хелперов 2 типа. Выявленные изменения иммунного гомеостаза свидетельствуют о сформировавшихся нарушениях в структуре регуляторных и эффекторных звеньях иммунологической реактивности, которые имеют не только функциональный характер, свидетельствуя о дисбалансе в цитокиновой сети и структуре других инструментов иммунной защиты, но и о формировании риска развития нового или обострения уже имеющегося хронического заболевания.

Литература

- Абрамова, Т.Я. Цитокины в регуляции функциональной активности клеток кроветворной, иммунной и других гомеостатических систем организма / Т.Я. Абрамова, В.С. Кожевников, В.В. Абрамов // Цитокины и воспаление. – 2005. – № 2. Т. 4. – С. 83.
- Аруин, Л.И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л.И. Аруин, Л.Л. Капуллер, В.А. Исаков. – М.: Триада-Х, 1998. – 496 с.
- Вторушина, В.В. Иммунные аспекты формирования малых аномалий развития сердца: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.В. Вторушина. – М., 2006. – 23 с.
- Голофеевский, В.Ю. Введение в клиническую морфологию желудка и двенадцатиперстной кишки / В.Ю. Голофеевский. – СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2005. – 112 с.
- Земцовский, Э.В. Диспластические фенотипы и диспластическое сердце. Аналитический обзор / Э.В. Земцовский. – СПб.: Изд-во «Ольга», 2007. – 80 с.
- Земцовский, Э.В. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации / Э.В. Земцовский // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8, № 6. – 24 с.
- Калинина, Н.М. Исследование продукции цитокинов у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки / Н.М. Калинина, Э.А. Кондрашина, А.Ю. Барановский // Мед. иммунология. – 2001. – Т. 3, № 2. – С. 205.
- Кадурина, Т.И. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей / Т.И. Кадурина, В.Н. Горбунова. – СПб.: Элбис-СПб, 2009. – 704 с.
- Кондрашина, Э.А. Клинико-иммунологические особенности различных вариантов течения язвенной болезни: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Э.А. Кондрашина. – СПб., 2004. – 21 с.
- Лебеденко, Т.Н. Клинико-морфологическая характеристика хеликобактер-ассоциированного гастрита у больных с дисплазией соединительной ткани: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.Н. Лебеденко. – Омск. – 1999, 22 с.
- Москалев, А.В. Нейрорегуляция иммунного ответа при язвенной болезни 12-типерстной кишки ассоциированной с системной мезенхимальной дисплазией / А.В. Москалев, А.С. Рудой, Е.А. Дергачева // Вестник Росс. воен.-мед. академ. – 2007. – № 4. – С. 77–82.
- Москалёв, А.В. Особенности динамики цитокиновых профилей в иммунопатогенезе язвы двенадцатиперстной кишки у лиц с наследственными нарушениями соединительной ткани / А.В. Москалёв, А.С. Рудой, И.В. Семенов // Росс. аллерголог. журн. – 2010. – № 5. – С. 196–199.
- Москалёв, А.В. Взаимосвязь цитокиновых дисфункций и вегетативного обеспечения в иммунопатогенезе язвы двенадцатиперстной кишки у лиц с наследственными нарушениями соединительной ткани / А.В. Москалёв, А.С. Рудой, В.Я. Апчел // Вестн. Росс. воен.-мед. академ. – 2010. – № 1 (29). – С. 103–112.
- Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8, № 6. – 24 с.
- Павлович, И.М. Атрофический гастрит (клиническая и функциональная морфологическая характеристика, факторы риска опухолевой трансформации): автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / И.М. Павлович. – СПб., 2006. – 46 с.
- Пиманов, С.И. Эзофагит, гастрит и язвенная болезнь / С.И. Пиманов. – М.: Мед. книга, Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2000. – 378 с.
- Симбирцев, А.С. Цитокины: классификация и биологические функции / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 16–22.
- Симбирцев, А.С. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул воспаления / А.С. Симбирцев, Ф.Ю. Громова // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 3–10.
- Соколова, Г.Н. Интерлейкины при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / Г.Н. Соколова [и др.] // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. – 2002. – № 1. – С. 40–42.
- Фрейдлин, И.С. Клетки иммунной системы / И.С. Фрейдлин, А.А. Тотолян. – СПб.: Наука, 2001. – Т. 3–5. – 390 с.
- Царегородцева, Т.М. Цитокины и цитокиноterapia при заболеваниях органов пищеварения / Т.М. Царегородцева [и др.] // Терапевт. арх. – Т. 76, № 4. – 2004. – С. 69–72.
- Ягода, А.В. Аутоиммунные аспекты нарушения коллагенового гомеостаза при недифференцированной дисплазии соединительной ткани / А.В. Ягода, Н.Н. Гладких // Мед. иммунология. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 61–68.
- Яковлев, В.М. Иммунопатологические синдромы при наследственной дисплазии соединительной ткани / В.М. Яковлев, А.В. Готов, А.В. Ягода. – Ставрополь, 2005. – 234 с.
- Agro, A. Prostaglandin E2 enhances interleukin 8 (IL-8) and IL-6 but inhibits GM-CSF production by IL-1 / A. Agro [et al.] // J. rheumatol. – 1996. – Vol. 23. – № 5. – P. 862–868.
- Blalock, J.E. Harnessing a neural-immune circuit to control inflammation and shock / J.E. Blalock // J. exp. med. – 2002. – Vol. 195. – № 6. – P. 25–28.
- De Paepe, A. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome / A. De Paepe [et al.] // Am. j. med. genet. – 1996. – Vol. 62. – P. 417–426.
- El-Omar, E.M. The importance of interleukin 1 beta in Helicobacter pylori associated disease / E.M. El-Omar // Gut. – 2001. – Vol. 48. – P. 743–747.
- Ford, A.C. Eradication therapy for peptic ulcer disease in Helicobacter pylori positive patients / A.C. Ford [et al.] //

- Cochrane database syst. rev. – 2006. – Vol. 19. – № 2. – P. 38–40.
29. Ghosh, A.K. Factors involved in the regulation of type I collagen gene expression: implication in fibrosis A.K. Ghosh // *Experimental biology and medicine*. – 2002. – Vol. 227. – P. 301–314.
 30. Gyulai, Z. Genetic polymorphism of interleukin-8 is associated with *Helicobacter pylori*-induced duodenal ulcer / Z. Gyulai [et al.] // *Eur. cytokine Netw.* – 2004. – Vol. 15. – № 4. – P. 353–358.
 31. Hasegawa, S. Tumor necrosis factor- α is required for gastritis induced by *Helicobacter felis* infection in mice / S. Hasegawa [et al.] // *Microbial pathogenesis*. – 2004. – Vol. 37, № 3. – P. 119–124.
 32. Hutyróvá, B. Interleukin 1 α single-nucleotide polymorphism associated with systemic sclerosis / B. Hutyróvá [et al.] // *J. rheumatol.* – 2004. – Vol. 31. – P. 81–84.
 33. Li, C. Association between interleukin-1 gene polymorphisms and *Helicobacter pylori* infection in gastric carcinogenesis in a Chinese population / C. Li [et al.] // *J. gastroenterol. hepatol.* – 2007. – Vol. 22, № 2. – P. 234–239.
 34. Mahr, S. IL-1 β -induced apoptosis in rat gastric enterochromaffin-like cells is mediated by iNOS, NF- κ B, and Bx protein / S. Mahr [et al.] // *Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 118, № 3. – P. 515–524.
 35. Mattapallil, J.J. A predominant Th1 type of immune response is induced early during acute *Helicobacter pylori* infection in rhesus macaques / J.J. Mattapallil [et al.] // *Gastroenterology*. – 2000. – Vol. 118, № 2. – P. 307–315.
 36. Meyer, F. Modulation of innate cytokine responses by products of *Helicobacter pylori* / F. Meyer, T. Wilson, P.J. Stephen // *Infect. immun.* – 2000. – Vol. 68, № 11. – P. 6265–6272.
 37. Ruggea, M. OLGA staging for gastritis: A tutorial / M. Ruggea // *Digestive and liver disease*. – 2008. – Vol. 40, № 8. – P. 650–658.
 38. Sipponen, P. Importance of atrophic gastritis in diagnostics and prevention of gastric cancer: Application of plasma biomarkers / P. Sipponen, D.Y. Graham // *Scand. j. gastroenterol.* – 2007. – Vol. 42, № 1. – P. 2–10.
 39. Yakabi, K. Effect of interleukin-8 on histamine release from totally isolated vascularly perfused rat stomach / K. Yakabi [et al.] // *J. gastroenterol.* – 2005. – Vol. 40, № 12. – P. 1100–1106.
 40. Yu Q. A role for T lymphocytes in mediating cardiac diastolic function / Q. Yu [et al.] // *Am. j. physiol. heart. circ. physiol.* – 2005. – Vol. 289, №2. – P. 643–651.

A.V. Moskalev, A.S. Rudoy, V.Ya. Apchel

Heterogeneity of cytokines in immunopathogenesis of ulcers of duodenal gut, in erosion and chronic gastritis, associated with hereditary abnormalities of connecting tissue

Abstract. Results of interrelation cytokines dysfunctions in immunopathogenesis ulcers of duodenal gut and chronic erosion gastritis at young men, immunopathogenesis which abnormalities with hereditary infringements of connecting tissue with various degree of expressiveness are presented. It is established that the leading part in development of an inefficient immune inflammation in studied variants of pathology belongs immune inflammation to the processes accompanying hereditary infringements of connecting tissue, instead of contamination *H. pylori*. Degree of expressiveness hereditary infringements of connecting tissue is a major factor and in occurrence atrophy changes of a mucous membrane of a stomach that was accompanied mainly monocytes infiltrations in a mucous membrane.

Development of the sharp period both ulcers of duodenal gut and chronic erosion gastritis was accompanied by increase of concentration proinflammatory cytokines which decreased in the remission period. However expressiveness of this dynamics in groups essentially differed. So, at ulcers of duodenal gut in the period of aggravation of profiles proinflammatory cytokines (interleukin -1 β , 6, 8, tumor necrosis factor-alpha, interferon-gamma) were much above in group with expressed semiology of hereditary infringements of connecting tissue in comparison with indicators of group with moderate semiology. In group of the patients suffering from chronic erosion gastritis, quantity indicators proinflammatory cytokines at persons with expressed semiology of hereditary infringements of connecting tissue were close to the data of the patients, suffering from stomach ulcer only on interferon-gamma profiles. Expressed contamination *H. pylori* promoted increase in concentration interleukin -8 in all groups. Cytokines it is necessary to carry substantial growth of concentration IL-6 and absence of significant increase of concentration tumor necrosis factor-alpha to features of investigated profiles at patients with hereditary infringements of connecting tissue in group of the patients suffering chronic erosion gastritis in comparison with indicators of patients with ulcers of duodenal gut. On the basis of profiles cytokines it is established that the tendency of development of immuno-inflammatory process at the patients suffering from ulcers of duodenal gut is connected, mainly with the activity of effector cells Th-1 of type, and at patients with chronic and erosion gastritis's – Th-2 of type. The revealed changes of an immune homeostasis testify to the generated infringements in structure regulate and effectors links immunological reactance.

Key words: hereditary infringements of connecting tissue, ulcer of duodenal gut, chronic gastritis, cytokines, atrophy, *Helicobacter pylori*, immunopathogenesis.

Контактный телефон: 8-921-989-17-42; e-mail: sofiafarm@yandex.ru