

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПЕРСИСТЕНЦИИ *H. PYLORI* ИНФЕКЦИИ

Видикер Р.В.

*Кандидат медицинских наук,
Волгоградский Медицинский Государственный университет,*

Аннотация

В статье проведен анализ результатов собственных исследований, направленных на изучение изменений цитокинового статуса в зависимости от наличия *H. pylori* инфекции у больных функциональной диспепсией. Показано, что у *H. pylori* позитивных пациентов с функциональной диспепсией отмечается повышение уровня провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6. Не обнаружено статистически значимых различий в группах *H. pylori* позитивных и *H. pylori* негативных пациентов с функциональной диспепсией по среднему содержанию провоспалительного ИЛ-8 и противовоспалительного ИЛ-10. У *H. pylori* позитивных пациентов с функциональной диспепсией степень нарастания провоспалительных цитокинов была менее выраженной, чем у *H. pylori* позитивных пациентов с язвенной болезнью, однако достоверно превышала аналогичные показатели в группе здоровых лиц с наличием хеликобактерной инфекции.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, *H. pylori* инфекция, цитокины

CHANGES IN CYTOKINE LEVELS IN PATIENTS INFECTED WITH *H. PYLORI* AND FUNCTIONAL DYSPEPSIA

Vidiker R. V.

PhD, Department for Faculty Therapy, Volgograd State Medical University

Abstract

The article analyzes changes in cytokine levels in *H. pylori*-infected patients with functional dyspepsia. *H. pylori*-positive patients with functional dyspepsia have been shown to have elevated levels of pro-inflammatory cytokines (TNF- α , IL-1 β , IL-6). No significant differences in the levels of the pro-inflammatory cytokine, IL-8, and the anti-inflammatory cytokine, IL-10, have been observed in *H. pylori*-positive and *H. pylori*-negative patients with functional dyspepsia. The rate of pro-inflammatory cytokine production in *H. pylori*-positive patients with functional dyspepsia was far less pronounced than in *H. pylori*-positive patients with peptic ulcer; however, it was significantly higher in healthy subjects infected with *H. pylori*.

Key words: functional dyspepsia, *H. pylori* infection, cytokines

Введение. Несмотря на длительную историю изучения функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ФЗ ЖКТ) и большое количество выполненных клинических и экспериментальных исследований, вопросы этиологии и патогенеза функциональных расстройств ЖКТ до сих пор остаются дискуссионными [1, 3, 10]. Общеизвестной является мультифакторная природа функциональной диспепсии (ФД), ключевыми факторами которой являются моторная и сенсорная гастродуоденальная дисфункция, дисрегуляция оси «желудочно-кишечный тракт — центральная нервная система», а также низкоинтенсивная иммунная активация и воспаление [6,8]. В последние годы активно изучается роль хеликобактерной инфекции в патогенезе функциональной диспепсии [5,7]. Инфицирование *H. pylori* приводит к развитию хронического хеликобактерного гастрита, сопровождающегося у ряда пациентов нарушением функции водителя ритма желудка, недостаточной фундальной релаксацией и ослаблением его постпрандиальной моторики, что ведет к нарушению моторно-эвакуаторной функции желудка с развитием гастропареза [7]. Ингибирующее влияние *H. pylori* на моторику желудка оказывают цитокины ФНО- α ,

ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, вырабатываемые иммунокомпетентными клетками в ответ на продукты жизнедеятельности микроорганизма в слизистой оболочке желудка [7,9]. На кафедре факультетской терапии Волгоградского государственного медицинского университета были выполнены исследования по анализу цитокинового профиля у пациентов с функциональной диспепсией в зависимости от персистенции *H. pylori* инфекции.

Целью данного исследования явился анализ взаимосвязи изменения уровня цитокинов у больных ФД в зависимости от персистенции *H. pylori*-инфекции.

Материалы и методы. В исследование было включено 53 больных ФД (31 женщина и 22 мужчины) в возрасте от 18 до 45 лет. Группу сравнения составили 20 пациентов с верифицированным диагнозом язвенная болезнь желудка (ЯБЖ), среди которых было 12 женщин и 8 мужчин в возрасте от 21 до 47 лет. Контрольная группа была представлена 45 практически здоровыми лицами (30 женщин и 15 мужчин), сопоставимых по возрасту. В зависимости от наличия или отсутствия хеликобактерной инфекции группа ФД была подразделена на *H. pylori*-позитивных (30 человек - 56,60%) и *H. pylori*-негативных пациентов (23 человека -

43,40%). Всем обследуемым больным ФД и ЯБЖ выполняли эзофагогастродуоденоскопию (ЭФГДС). Причем, у больных ЯБЖ проводилась биопсия из участков слизистой оболочки антрального отдела желудка или двенадцатиперстной кишки с наиболее выраженными морфологическими изменениями (гиперемия, отек и т. д). Для исследования наличия хеликобактерной инфекции использовались дыхательный уреазный тест (ДУТ), быстрый уреазный тест и цитологический метод. Для установления персистенции хеликобактерной инфекции в контрольной группе здоровых лиц был использован дыхательный уреазный тест (ДУТ). В проведенном исследовании было установлено, что

частота обнаружения *H. pylori* при исследовании ДУТ, быстрого уреазного теста и цитологического метода, была вполне сопоставима.

Результаты и обсуждение. Результаты сравнительного анализа уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных с ФД свидетельствуют о том, у *H. pylori*-позитивных пациентов, средние значения концентрации большинства цитокинов были выше, чем у лиц, не обсемененных хеликобактером, хотя достоверные различия обнаружены не по каждому цитокину (таблица 1).

Таблица 1 - Сравнительный анализ средней концентрации ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 в сыворотке крови больных ФД при наличии и отсутствии *H. pylori*-инфекции

Цитокины	Больные ФД, n=53			
	<i>H. pylori</i> -позитивные больные, n=30	<i>H. pylori</i> -негативные больные, n=23	t	p
ФНО- α	76,83 \pm 10,27	31,24 \pm 8,95	3,35	<0,05
ИЛ-1 β	87,62 \pm 9,34	30,19 \pm 5,72	5,24	<0,05
ИЛ-6	20,37 \pm 4,86	8,03 \pm 2,15	2,32	<0,05
ИЛ-8	73,91 \pm 10,04	60,49 \pm 7,13	1,09	>0,05
ИЛ-10	3,87 \pm 1,05	5,94 \pm 1,04	0,78	>0,05

Примечание: p - достоверность различий между *H. pylori*-позитивными и *H. pylori*-негативными больными ФД.

Достоверные отличия по среднему уровню провоспалительных цитокинов выявлены между больными ФД с наличием или отсутствием хеликобактерной инфекции: ФНО- α – 76,83 \pm 10,27 пг/мл и 31,24 \pm 8,95 пг/мл соответственно, ИЛ-1 β – 87,62 \pm 9,34 пг/мл и 30,19 \pm 5,72 пг/мл соответственно и ИЛ-6 – 20,37 \pm 4,86 пг/мл и 8,03 \pm 2,15 пг/мл соответственно (t=3,35, p<0,05; t=5,24, p<0,05 и t=2,32, p<0,05 соответственно). Не обнаружены существенные различия между указанными группами пациентов с ФД по среднему содержанию ИЛ-8 (73,91 \pm 10,04 пг/мл и 60,49 \pm 7,13 пг/мл соответственно; t2=1,09; p2>0,05) и противовоспалительного ИЛ-10 (3,87 \pm 1,05 пг/мл и 5,94 \pm 1,04 пг/мл соответственно) (t=0,78; p>0,05).

в зависимости от персистенции *H. pylori*-инфекции (таблица 2). Достоверные отличия по уровню всех провоспалительных цитокинов выявлены у больных ЯБЖ, в зависимости от персистенции *H. pylori*-инфекции по концентрации ФНО- α – 120,33 \pm 7,12 пг/мл и 73,94 \pm 6,09 пг/мл соответственно, по среднему содержанию ИЛ-1 β – 318,71 \pm 11,14 пг/мл и 179,16 \pm 8,74 пг/мл соответственно, по средней концентрации ИЛ-6 – 297,56 \pm 8,05 пг/мл и 134,89 \pm 9,13 пг/мл соответственно и по среднему содержанию ИЛ-8 – 196,15 \pm 4,17 пг/мл и 140,81 \pm 5,22 пг/мл соответственно (t=4,95, p<0,05; t=10,11, p<0,05; t=13,36, p<0,05 и t=8,28, p<0,05 соответственно). Не обнаружены существенные различия между указанными группами пациентов по среднему содержанию противовоспалительного ИЛ-10 (61,13 \pm 7,41 пг/мл и 54,26 \pm 4,89 пг/мл соответственно) (t=0,77; p>0,05).

Аналогичный сравнительный анализ по уровню всех цитокинов выполнен у больных ЯБЖ

Таблица 2 - Сравнительный анализ средней концентрации ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 в сыворотке крови больных ЯБЖ при наличии и отсутствии *H. pylori*-инфекции

Цитокины	Больные ЯБЖ, n=20			
	<i>H. pylori</i> -позитивные больные, n= 18	<i>H. pylori</i> -негативные больные, n= 12	t	p
ФНО- α	120,33 \pm 7,12	73,94 \pm 6,09	4,95	<0,05
ИЛ-1 β	318,71 \pm 11,14	179,16 \pm 8,74	10,11	<0,05
ИЛ-6	297,56 \pm 8,05	134,89 \pm 9,13	13,36	<0,05
ИЛ-8	196,15 \pm 4,17	140,81 \pm 5,22	8,28	<0,05
ИЛ-10	61,13 \pm 7,41	54,26 \pm 4,89	0,77	>0,05

Примечание: p - достоверность различий между *H. pylori*-позитивными и *H. pylori*-негативными больными ЯБЖ.

Противоположные результаты констатированы в контрольной группе у здоровых лиц. (таблица 3): средние значения концентрации ФНО- α ($28,16 \pm 5,27$ пг/мл и $20,29 \pm 6,13$ пг/мл соответственно; $t=0,97$; $p>0,05$), ИЛ-1 β ($34,17 \pm 2,96$ пг/мл и $25,98 \pm 3,17$ пг/мл соответственно; $t=1,89$; $p>0,05$), ИЛ-6 ($8,26 \pm 2,14$ пг/мл и $5,98 \pm 1,72$ пг/мл соответственно; $t=0,83$; $p>0,05$), ИЛ-8 ($21,15 \pm 3,72$ пг/мл и

$16,09 \pm 2,41$ пг/мл соответственно; $t=1,14$; $p>0,05$) и ИЛ-10 ($9,68 \pm 4,21$ пг/мл и $7,26 \pm 3,12$ пг/мл соответственно; $t=0,46$; $p>0,05$) между лицами с наличием или отсутствием хеликобактерной инфекции достоверно не отличались между собой

Таблица 3 - Сравнительный анализ средней концентрации ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 в сыворотке крови у здоровых лиц при наличии и отсутствии *H. pylori*-инфекции

Цитокины	Здоровые лица, n=45			
	<i>H. pylori</i> -позитивные лица, n=26	<i>H. pylori</i> -негативные лица, n=19	t	p
ФНО- α	$28,16 \pm 5,27$	$20,29 \pm 6,13$	0,97	$>0,05$
ИЛ-1 β	$34,17 \pm 2,96$	$25,98 \pm 3,17$	1,89	$>0,05$
ИЛ-6	$8,26 \pm 2,14$	$5,98 \pm 1,72$	0,83	$>0,05$
ИЛ-8	$21,15 \pm 3,72$	$16,09 \pm 2,41$	1,14	$>0,05$
ИЛ-10	$9,68 \pm 4,21$	$7,26 \pm 3,12$	0,46	$>0,05$

Примечание: p - достоверность различий между *H. pylori*-позитивными и *H. pylori*-негативными здоровыми лицами контрольной группы.

У колонизированных *H. pylori* инфекций здоровых лиц не выявлено достоверно значимых различий по уровню всех исследуемых цитокинов по сравнению *H. pylori*-негативными лицами.

Выводы. Таким образом, у *H. pylori*-позитивных больных с функциональной и органической патологией ЖКТ средние значения большинства провоспалительных цитокинов были статистически выше аналогичных показателей в группе *H. pylori*-негативных пациентов. Исключение лишь составил противовоспалительный ИЛ-10, не имевший достоверной разницы в данных группах между больными с наличием хеликобактерной инфекции или в ее отсутствии. Напротив, у здоровых лиц с наличием *H. pylori*-инфекции, выявленной методом ДУТ, средний уровень всех изучаемых цитокинов не имел достоверной разницы с у *H. pylori*-негативными контрольными лицами. Полученные результаты подтверждают роль системы регуляторных цитокинов в патогенезе функциональных расстройств, а также позволяют обсуждать значение *H. pylori* инфекции в развитии ФД.

Список использованной литературы

1. Бабаева А.Р., Родионова О.Н., Видикер Р.В., Гальченко О.Е. Патогенез функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта: современное состояние проблемы // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. Выпуск 4 (31). – 2009. – с. 12-16.
2. Camillieri M, Stanghellini V. Current management strategies and emerging treatments for functional dyspepsia // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2013; 10:187-194.
3. Drossman D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features,

and Rome IV // Gastroenterology 2016; 150 (6): 1262-1279.

4. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV - Functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. Gastroenterology 2016; 150(6): 1257-61.

5. Futagami S. Systematic review with meta-analysis: postinfectious functional dyspepsia / S. Futagami, T. Itoh, C. Sakamoto // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2015 Jan. — № 41(2). — P. 177-88.

6. Kindt S, Van Oudenhove L, Broekaert D, Kasran A, Ceuppens JL, Bossuyt X, Fischler B, Tack J. Immune dysfunction in patients with functional gastrointestinal disorders. Neurogastroenterol Motil. 2015 Apr; 21(4):389-98. doi:10.1111/j.1365-2982.2008.01220.x.

7. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of Helicobacter pylori infection — the Maastricht IV/ Florence Consensus Report // Gut 2012; 61(5): 646-664.

8. McCullough RW. IBS, NERD and functional dyspepsia are immuno-neuronal disorders of mucosal cytokine imbalances clinically reversible with high potency sucralfate. Med Hypotheses. 2013 Mar; 80(3):230-3. doi: 10.1016/j.mehy.2012.11.034. Epub 2012

Dec 20.

9. Sugano K, Tack J., Kuipers E.J. et al. Kyoto global consensus report on management of Helicobacter pylori gastritis // Gut 2015; 64:1353-1367.

10. Talley N.J. Functional gastroduodenal disorders // AGA Institute-Rome Foundation lectureship: the launching of Rome IV: what's new and why? Dig Dis Week, San Diego, 2016. Oral presentation.