УДК 616.33-002.44:616-053.9

СИГНАЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЫ И УЛЬЦЕРОГЕНЕЗ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

[1]Стояков А.М., [2]Ильницкий А.Н., [2]Бессарабов В.И., [3]Жернакова Н.И., [3]Совенко Г.Н., [1]Люцко В.В.

[1]Медицинский центр «Ваша клиника», Москва, e-mail: vahaklinika@mail.ru;
[2]АНО «Научно-исследовательский медицинский центр "Геронтология„»,
Москва, e-mail: a-ilnitski@yandex.ru;
[3]ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,
Белгород, e-mail: zhernakova@bsu.edu.ru

В исследовании изучены особенности сигнального молекулярного взаимодействия у пожилых людей, страдающих язвенной болезнью. Показано, что при обострении язвенной болезни уровень IFN-α достоверно выше как у больных с Helicobacter pylori (HP) – ассоциированной язвенной болезнью, так и в группе пациентов, у которых болезнь не была ассоциирована с этой инфекцией. Изучены зависимости уровня IFN-α от стадии заболевания и ассоциированности с HP-инфекцией. Установлено, что уровни хемокинов MCP-1 и NAF при обострении достоверно повышаются вне зависимости от HP-инфекции. Уровни селектинов GMP-40 и ELAM-1 при язвенной болезни вне зависимости от ее стадии и наличия/отсутствия HP-инфекции изменяются незначительно и достоверно не отличаются от таковых у здоровых пациентов. Сделан вывод, что увеличение концентрации основных сигнальных молекул (провоспалительных цитокинов (IFN-α), хемокинов (MCP-1 и NAF)) может служить показателем тяжести язвенной болезни в пожилом возрасте.

Ключевые слова: язвенная болезнь, цитокины, хемокины, пожилой возраст

SIGNALING MOLECULES AND ULCEROGENESIS IN THE ELDERLY

[1]Stojakov A.M., [2]Ilnitski A.N., [2]Bessarabov V.I., [3]Zhernakova N.I., [3]Sovenko G.N., [1]Liutsko V.V.

[1]«Your clinic» Medical Center, Moscow, e-mail: vahaklinika@mail.ru;
[2]«Gerontology» Research Medical Center, Moscow, e-mail: a-ilnitski@yandex.ru;
[3]Belgorod State University, Belgorod, Russia, e-mail: zhernakova@bsu.edu.ru

The study investigated the signal characteristics of the molecular interactions in elderly people suffering from peptic ulcer disease. It is shown that with acute condition peptic ulcer IFN-α level was significantly higher in patients with Helicobacter pylori (HP) – associated peptic ulcer disease and in patients whose disease was not associated with the infection. The dependence of the level of IFN-α from the stage of disease and the association with HP-infection described. Found that levels of chemokines MCP-1 and NAF during exacerbation was significantly increased regardless of the HP-infection. The levels of selectin GMP-40 and ELAM-1 in peptic ulcer disease, regardless of its stage and the presence / absence of HP infection vary slightly and not significantly different from those in healthy subjects. It was concluded that increasing the concentration of the major signaling molecules (proinflammatory cytokines (IFN-α), chemokines (MCP-1 and NAF)) may be an indicator of the severity of ulcer disease in the elderly.

Keywords: peptic ulcer disease, cytokines, chemokines, advanced age

Соматическая патология в пожилом возрасте имеет свои особенности, связанные с наслоением патогенеза заболеваний на естественные процессы старения [5]. Одной из актуальных проблем современной геронтологии и гериатрии является язвенная болезнь (ЯБ). ЯБ представляет собой чрезвычайно сложную медицинскую научную проблему, которая и в настоящее время до конца ещё не решена [2]. ЯБ относится к числу широко распространенных внутренних заболеваний. Так, по данным мировой статистики, она охватывает 6–10 % населения экономически развитых стран [7].

Современная демографическая ситуация характеризуется увеличением доли лиц пожилого и старческого возраста в обществе. По прогнозам, в обозримом будущем 30 % населения Европы будет старше 65 лет. Особенно большая продолжительность жизни наблюдается в индустриально развитых странах. По данным ВОЗ, ожидаемая продолжительность жизни по достижении 65 лет составляет сейчас 16,7 лет, а по достижении 80 лет – более 8 лет [3]. Учитывая этот факт, можно ожидать и рост количества пациентов пожилого возраста, страдающих ЯБ. Рост заболеваемости ЯБ подтвержден и в других исследованиях [1].

Как известно, процессы старения, связанные с изменениями нейроиммуноэндокринных взаимодействий в желудочно-кишечном тракте, способствуют развитию его патологии. Данные литературы свидетельствуют об актуальности и необходимости изучения местных механизмов гормонального гомеостаза при экзогенных и эндогенных воздействиях. Моделируя определенное функциональное состояние эндокринных клеток, можно, по-видимому,

тем самым создавать определенные условия, ускоряющие или, наоборот, замедляющие процессы старения желудочно-кишечного тракта и ульцерогенеза в нем [4].

Таким образом, часто рецидивирующее течение, наличие тяжелых осложнений и преждевременная инвалидизация больных, высокая частота ЯБ у пожилых, неизученность нейроиммуноэндокринных взаимодействий при ЯБ в пожилом возрасте, необходимость поиска более эффективных схем терапии ЯБ у пожилых больных определяют как медицинскую, так и социально-экономическую значимость настоящего исследования [6, 7].

Цель исследования – изучить особенности нейроиммуноэндокринного статуса у пожилых больных, страдающих ЯБ.

Материал и методы исследования

Исследуемую группу пожилых больных, страдающих ЯБ, сформировали из 178 человек (мужчин – 132, женщин – 46) в возрасте от 60 до 74 лет; средний возраст составил 64,3 ± 3,2 года. Критерии включения в группу: наличие неосложненной ЯБ желудка или двенадцатиперстной кишки, возраст 60–74 года. Критерии исключения: осложненное течение ЯБ (обоснование – в задачи исследования включено изучение консервативных методик терапии ЯБ).

Всем этим пациентам были проведены общеклинические, эндоскопические, биохимические и иммуноферментные исследования, а 54 из них – иммуногистохимические исследования в биоптатах из слизистой оболочки (СО) желудка.

Также была сформирована контрольная группа из 32 добровольцев пожилого возраста (мужчин – 18, женщин – 14, средний возраст – 62,2 ± 1,8 года) без соматической патологии, которым были проведены общеклинические, биохимические и иммуноферментные исследования, а 17 из них – также и иммуногистохимические исследования в биоптатах из СО желудка.

Для выполнения поставленных целей и задач обследование проводили: в стадии обострения (до начала терапии); в стадии клинико-эндоскопической ремиссии (через 2 недели от начала терапии); в стадии истинной ремиссии (через 1–1,5 мес. после окончания терапии). Всем пациентам перед включением их в ту или иную группу проводилось общеклиническое обследование: сбор анамнеза жизни и заболевания, клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, копрограмма и анализ кала на скрытую кровь, рентгеноскопия органов грудной клетки, ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости и почек.

Верификацию диагноза и стадии заболевания проводили с помощью эндоскопической эзофагогастродуоденоскопии. Осуществляли морфологическую оценку состояния СО желудка, двенадцатиперстной кишки и оценку степени обсемененности *Helicobacter pylori* (HP), иммуногистохимические, биохимические, иммуноферментные исследования, математико-статистическую обработку результатов.

Результаты исследования и их обсуждение

Сигнальное молекулярное взаимодействие при ЯБ в пожилом возрасте

Уровень провоспалительного цитокина интерферона α (IFN-α) в контрольной группе составил 130,2 ± 56,8 пг/мл. При обострении ЯБ уровень IFN-α был достоверно выше (395,2 ± 39,7 пг/мл у больных с HP-ассоциированной ЯБ и 299,2 ± 20,1 пг/мл в группе пациентов, у которых ЯБ не была ассоциирована с HP-инфекцией, $p < 0,05$).

В стадии клинико-эндоскопической ремиссии наблюдалось снижение уровня IFN-α: недостоверное ($p > 0,05$) у больных с HP-ассоциированной ЯБ – до 274,7 ± 58,0 пг/мл и достоверное ($p < 0,05$) в группе пациентов, у которых ЯБ не была ассоциирована с HP-инфекцией – до 162,8 ± 8,4 пг/мл. В стадии истинной ремиссии наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) снижение уровня IFN-α как у больных с HP-ассоциированной ЯБ, так и в группе пациентов, у которых ЯБ не была ассоциирована с HP-инфекцией, – до 171,0 ± 26,3 пг/мл и 156,7 ± 10,4 пг/мл соответственно, и эти значения достоверно не отличались от таковых у пациентов контрольной группы. Таким образом, обострение ЯБ характеризуется выраженным повышением уровня провоспалительного цитокина IFN-α в кровотоке, а в динамике ее течения наблюдается снижение IFN-α до практически нормальных значений. Однако восстановление уровня IFN-α происходит разными темпами.

Уровень моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1) в контрольной группе составил 1,08 ± 0,23 нг/мл, нейтрофил-активирующего фактора (NAF) – 3,09 ± 0,18 пг/мл. При обострении ЯБ уровень MCP-1 был достоверно выше (3,92 ± 0,37 нг/мл у больных с HP-ассоциированной ЯБ и 2,92 ± 0,21 нг/мл в группе пациентов, у которых ЯБ не была ассоциирована с HP-инфекцией, $p < 0,05$). В стадии клинико-эндоскопической ремиссии наблюдалось снижение уровня MCP-1: недостоверное ($p > 0,05$) у больных с HP-ассоциированной ЯБ – до 3,57 ± 0,56 нг/мл и достоверное ($p < 0,05$) в группе пациентов, у которых ЯБ не была ассоциирована с HP-инфекцией – до 1,14 ± 0,34 нг/мл. Уровень NAF снизился достоверно ($p < 0,05$) в обеих группах пациентов: у больных с HP-ассоциированной ЯБ – до 4,45 ± 1,26 пг/мл и в группе пациентов, у которых ЯБ не была ассоциирована с HP-инфекцией, – до 4,27 ± 1,11 пг/мл.

В стадии истинной ремиссии наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) снижение уровней MCP-1 и NAF как у больных с HP-ассоциированной ЯБ, так и в группе пациентов, у которых ЯБ не была ассоциирована с HP-инфекцией, – соответственно до 1,22 ± 0,34 и 1,11 ± 0,43 нг/мл для MCP-1, до 3,16 ± 0,32 и 3,12 ± 0,16 пг/мл для NAF. Эти значения достоверно не отличались от таковых у пациентов контрольной группы.

Таким образом, обострение язвенной болезни характеризуется выраженным повышением уровней хемокинов MCP-1 и NAF в кровотоке, а в динамике ее течения наблюдается снижение уровней этих сигнальных молекул до практически нормальных значений. Однако восстановление уровней хемокинов происходит различными темпами как в зависимости от типа хемокина, так и от наличия/отсутствия HP-инфекции. Восстановление уровня NAF наблюдается уже в стадии клинико-эндоскопической ремиссии, в то время как уровень MCP-1, достоверно не отличающийся от такового в контрольной группе, достигается только к периоду истинной ремиссии.

В нашем исследовании мы изучали молекулы адгезии из группы селектинов: GMP-40 (sP-селектин) и ELAM-1 (sE-селектин). Уровень GMP-40 и ELAM-1 в контрольной группе составил 51,4 ± 11,0 и 512,6 ± 41,3 нг/мл соответственно. При обострении ЯБ достоверного повышения уровней данных молекул не происходило: уровень GMP-40 составил 65,3 ± 18,3 нг/мл у больных с HP-ассоциированной ЯБ и 56,3 ± 14,2 нг/мл в группе пациентов, у которых ЯБ не была ассоциирована с HP-инфекцией; для ELAM-1 – 499,3 ± 28,4 и 516,7 ± 31,0 нг/мл соответственно.

В стадии клинико-эндоскопической ремиссии уровень селектинов также достоверно не отличался от такового в контрольной группе пациентов: у больных с HP-ассоциированной ЯБ – 66,2 ± 18,1 нг/мл и в группе пациентов, у которых ЯБ не была ассоциирована с HP-инфекцией, – 55,2 ± 7,1 нг/мл для GMP-40, для ELAM-1 – 496,1 ± 30,2 и 506,5 ± 33,8 нг/мл соответственно.

В стадии истинной ремиссии уровень селектинов в кровотоке также не отличался от такового в контрольной группе: у больных с HP-ассоциированной ЯБ и в группе пациентов, у которых ЯБ не была ассоциирована с HP-инфекцией, – для GMP-40 56,2 ± 9,4 и 53,0 ± 9 нг/мл, для ELAM-1 – 498,9 ± 29,2 и 508,7 ± 17,4 нг/мл соответственно.

Таким образом, достоверных изменений уровня селектинов в кровотоке у пациентов как с HP-ассоциированной ЯБ, так и у больных, не имеющих HP-инфекции, не наблюдалось ни в период ремиссии, ни в период обострения. Эти показатели оставались стабильными на протяжении всего периода лечения пациентов.

Выводы

1. Уровень IFN-α при обострении достоверно повышается как у пожилых пациентов с HP-ассоциированной ЯБ, так и при ЯБ без HP-инфекции. Причем повышение этого провоспалительного цитокина более значимо при HP-инфекции. Нормализация показателя при отсутствии обсемененности HP происходит уже к стадии клинико-эндоскопической ремиссии, а при наличии HP-инфекции – только к периоду истинной ремиссии. Уровни хемокинов MCP-1, NAF при обострении достоверно повышаются как у пациентов с HP-ассоциированной ЯБ, так и при ЯБ без HP-инфекции. Нормализация MCP-1 при отсутствии обсемененности HP происходит уже к стадии клинико-эндоскопической ремиссии, а при наличии HP-инфекции – только к периоду истинной ремиссии. Уровень NAF нормализуется к стадии клинико-эндоскопической ремиссии.

2. Уровни селектинов GMP-40 и ELAM-1 при ЯБ вне зависимости от ее стадии и наличия/отсутствия HP-инфекции меняются незначительно и достоверно не отличаются от таковых у здоровых пациентов.

3. Восстановление уровня большинства сигнальных молекул нейроиммуноэндокринной системы происходит только к периоду истинной ремиссии, но не в стадии клинико-эндоскопической ремиссии. Это свидетельствует о напряженности нейроиммуноэндокринных взаимодействий, как в стадии обострения, так и в стадии клинико-эндоскопической ремиссии и о необходимости пролонгирования медикаментозной терапии вплоть до наступления истинной ремиссии.

4. Увеличение концентрации основных сигнальных молекул – провоспалительных цитокинов (IFN-α), хемокинов (MCP-1 и NAF) – может служить показателем тяжести ЯБ в пожилом возрасте, а определение их уровня использоваться для оценки состояния пациентов в динамике, наряду с клинической и эндоскопической динамикой.

Список литературы

1. Звягинцева Т.Д. Язвенная болезнь: вопросы применения анксиолитиков в комплексной терапии // Здоров'я України. – 2009. – № 4. – С. 32.

2. Малиновская Н.К. Новые патогенетические подходы к терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Н.К. Малиновская, С.И. Рапопорт, А.А. Лакшин // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 16–21.

3. Максимова Т.М. Современное состояние, тенденции и перспективные оценки здоровья населения. – М.: ПЕР СЭ, 2002. – 192 с.

4. Трофимов А.В. Молекулярная биология нейроэндокринных клеток желудочно-кишечного тракта в моделях преждевременного старения / А.В. Трофимов, И.В. Князькин, И.М. Кветной. – СПб.: Система, 2004. –158 с. – (Молекулярная нейроиммуноэндокринология).

5. Влияние метаболического комплекса на физическую работоспособность лиц с ускоренным старением сердечно-сосудистой системы / Д.Ф. Чеботарев, О.В. Коркушко, В.Б. Шатило и др. // Журн. АМН України. – 2000. – Т. 6, № 2. – С. 358–364.

6. Шептулин А. Особенности клинической картины и течения язвенной болезни в пожилом и старческом возрасте / А. Шептулин // Врач. – 2005. – № 1. – С. 13–14.

7. Malfertheiner P. Peptic ulcer disease / P. Malfertheiner, F.K. Chan, K.E. McCol // Lancet. – 2009. – Vol. 374, № 9699. – P. 1449–1461.

References

1. Zvjaginceva T. D. *Zdorov'ja Ukraïni*, 2009, no. 4, p. 32.

2. Malinovskaja N.K., Rapoport S.I., Lakshin A.A. *Russkij medicinskij zhurnal*, 2005, Vol. 7, no. 1, pp. 16–21.

3. Maksimova T. M. Sovremennoe sostojanie, tendencii i perspektivnye ocenki zdorov'ja naselenija [Current status, trends and projections of population health]. M.: PER SJe, 2002. 192 p.

4. Trofimov A.V. Molekuljarnaja biologija nejrojendokrinnyh kletok zheludochno-kishechnogo trakta v modeljah prezhdevremennogo starenija [Molecular biology of neuroendocrine cells of the gastrointestinal tract in the older models of premature]. Trofimov A.V., Knjaz'kin I.V., Kvetnoj I.M. SPb.: Sistema, 2004. 158 p. (Molekuljarnaja nejroimmunojendokrinologija [Molecular neyroimmunoendokrinologiya]).

5. Chebotarev D.F., Korkushko O.V., Shatilo V.B. et al. *Zhurn. AMN Ukraïni*, 2000, Vol. 6, no. 2, pp. 358–364.

6. Sheptulin A. *Vrach,* 2005, no. 1, pp. 13–14.

7. Malfertheiner P., Chan F.K., McColl K.E. *Lancet*, 2009, Vol. 374, no. 9699, pp. 1449–1461.

Рецензенты:

Иванова М.А., д.м.н., профессор-консультант медицинского центра «Ваша клиника», г. Москва;

Чеботарев П.А., д.м.н., доцент, заведующий кафедрой безопасности жизнедеятельности человека УО «Полоцкий государственный университет», г. Полоцк.

Работа поступила в редакцию 06.09.2012.