

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-199-3-57-67> EDN: IKYMCZ

Особенности цитокинового статуса у пациентов с НР-негативным хроническим гастритом

Ираклионов Н. С.², Белан Э. Б.¹, Туркина С. В.¹, Никифорова Е. М.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 400131, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Волгоградская областная клиническая больница № 1», Волгоград, 400081, г. Волгоград, ул. Ангарская, 13, Россия

Для цитирования: Ираклионов Н. С., Белан Э. Б., Туркина С. В., Никифорова Е. М. Особенности цитокинового статуса у пациентов с НР-негативным хроническим гастритом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;199(3): 57–67. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-199-3-57-67

Ираклионов Наталья Сергеевна, врач клинической лабораторной диагностики клинко-диагностической лаборатории

Белан Элеонора Борисовна, д.м.н., профессор; заведующий кафедрой иммунологии и аллергологии

Туркина Светлана Владимировна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней

Никифорова Елизавета Михайловна, к.м.н., доцент кафедры иммунологии и аллергологии

✉ Для переписки:

Туркина

Светлана Владимировна

turkina.vlg@gmail.ru

Резюме

Цель исследования: изучить иммунологические особенности пациентов при *H. pylori*-неассоциированном хроническом гастрите при его коморбидности с аллергическим ринитом.

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты в возрасте от 18 до 40 лет: 47 здоровых индивидуумов (группа сравнения) и 140 человек, из которых 66 человек имели хронический гастрит, 43 человека — сезонный аллергический ринит в стадии ремиссии, 31 человек — их сочетание. Проводили клиническое обследование, определение сывороточных концентраций IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, MCP-1, общего IgE, выявление IgG к ядерному антигену вируса Эпштейна-Барр.

Результаты. В ходе исследования нами было показано, что *H. pylori*-неассоциированный хронический гастрит характеризуется снижением уровня моноцитарно-макрофагальных цитокинов (IL-6 и IL-18, но не IL-8), но усилением продукции Th2-зависимых цитокинов (IL-5 и IL-4), а также общего Ig E. Кроме того, *H. pylori*-неассоциированный хронический гастрит у пациентов без аллергического ринита ассоциируется с повышенной частотой выявления IgG к ядерному антигену вируса Эпштейна-Барр в сыворотке крови (80,0% vs 48–55% случаев в других группах, $p < 0,05$).

Заключение. Таким образом, *H. pylori*-неассоциированный хронический гастрит представляет мультидисциплинарную проблему, которая, с иммунопатогенетической точки зрения, характеризуется Th2-фенотипом иммунного ответа у таких пациентов, в том числе, при отсутствии аллергологической патологии, что определяет потребность в более широком привлечении к обследованию данных пациентов специалистов других профилей (аллергологи, инфекционисты и др.).

Ключевые слова: желудочно-кишечный тракт, *H. pylori*, цитокины, воспаление, аллергический ринит, хронический гастрит

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-199-3-57-67>

Features of the cytokine status in patients with HP-negative chronic gastritis

N. S. Iraklionova², E. B. Belan¹, S. V. Turkina¹, E. M. Nikiforova¹

¹ Volgograd State Medical University, 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia

² Volgograd Regional Clinical Hospital № 1, 13, Angarskaya Str., Volgograd, 400081, Russia

For citation: Iraklionova N. S., Belan E. B., Turkina S. V., Nikiforova E. M. Features of the cytokine status in patients with HP-negative chronic gastritis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;199(3): 57–67. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-199-3-57-67

✉ Corresponding author:

Svetlana V. Turkina

turkina.vlg@gmail.ru

Natalia S. Iraklionova, clinical laboratory diagnostics doctor of the clinical diagnostic laboratory; ORCID: 0000-0003-3186-260X, Scopus Author ID: 57223625297

Eleonora D. Belan, MD, PhD, Professor; Head of the Department of Immunology and Allergology; allergist-immunologist; ORCID: 0000-0003-2674-4289, Scopus Author ID: 57212218665

Svetlana V. Turkina, MD, PhD, Professor of the Department of Internal Medicine; ORCID: 0000-0002-8844-2465, Scopus Author ID: 6505698721

Elizaveta M. Nikiforova, PhD, Associate Professor of the Immunology and Allergology Department; ORCID: 0000-0003-1475-9301, Scopus Author ID: 57223024373

Summary

Aim: to study the immunological characteristics of patients with *H. pylori*-unassociated chronic gastritis with its comorbidity with allergic rhinitis.

Materials and methods. The study included patients aged 18 to 40 years: 47 healthy individuals (comparison group) and 140 people, of which 66 people had chronic gastritis, 43 people had seasonal allergic rhinitis in remission, 31 people had a combination of both. Conducted a clinical examination, determination of serum concentrations of IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, MCP-1, total IgE, detection of IgG to the nuclear antigen of the Epstein-Barr virus.

Results: During the study, we showed that *H. pylori*-non-associated chronic gastritis is characterized by a decrease in the level of monocyte-macrophage cytokines (IL-6 and IL-18, but not IL-8), but an increase in the production of Th2-dependent cytokines (IL-5 and IL-4), as well as total Ig E. In addition, *H. pylori*-non-associated chronic gastritis in patients without allergic rhinitis is associated with an increased frequency of detection of IgG to the nuclear antigen of the Epstein-Barr virus in blood serum (80.0% vs 48–55% of cases in other groups, $p < 0,05$).

Conclusion. Thus, *H. pylori*-non-associated chronic gastritis is a multidisciplinary problem, which, from an immunopathogenic point of view, is characterized by a Th2-phenotype of the immune response in such patients, including in the absence of allergic pathology, which determines the need for a wider involvement of data in the examination. patients of specialists of other profiles (allergists, infectious disease specialists, etc.).

Keywords: gastrointestinal tract, *H. pylori*, cytokines, inflammation, allergic rhinitis, chronic gastritis

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и аллергический ринит (АР) являются одними из самых распространенных форм хронической патологии человека. В клинической практике отмечается ассоциация аллергических заболеваний и хронических заболеваний ЖКТ.

По данным проведенных исследований, пациенты с АР чаще обращались за амбулаторной помощью по поводу гастрита/дуоденита, функциональных заболеваний желудка, кишечника [1].

АР является фактором риска гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [2], вне зависимости от наличия бронхиальной астмы [3]. И хронический гастрит (ХГ), и АР являются воспалительными заболеваниями, возникающими в слизистых оболочках несмотря на то, что характер воспалительной реакции при этих видах патологии имеет существенные различия, особенности каждой из них могут оказывать модулирующее влияние на развитие другой. Значительная часть работ, опубликованных ранее,

посвящена иммуномодулирующему действию одной из причин ХГ – инфекции *Helicobacter pylori* (Hr (+) ХГ), для которой показана способность ослаблять Th2-фенотип иммунологической реактивности [4–7], иммунологические особенности и характер воспаления при Hr-неассоциированном ХГ (Hr (–) ХГ) охарактеризованы в меньшей степени.

Материалы и методы

Работа выполнена в дизайне одномоментного сравнительного аналитического исследования в параллельных группах.

В исследование были включены 140 человек, из которых 66 человек имели ХГ, 43 человека – сезонный аллергический ринит (САР) в стадии ремиссии, 31 человек – их сочетание.

Критерии включения: возраст пациентов от 18 до 40 лет; наличие морфологически подтвержденного диагноза «хронический гастрит»; наличие подтвержденного диагноза «аллергический ринит» в стадии ремиссии (вне сезона пыления); письменное согласие пациентов на исследование.

Критерии не включения: наличие круглогодичных симптомов ринита и/или сенсibilизации, в том числе латентной, к бытовым, грибковым, эпидермальным аллергенам; получение пациентом аллерген-специфической иммунотерапии (для пациентов с АР); наличие пищевой сенсibilизации, тяжелые соматические заболевания в анамнезе (тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, почечная и/или печеночная недостаточность, онкологические заболевания); диагностированные паразитарные инвазии, грибковые инфекции; аутоиммунные заболевания; хронические воспалительные заболевания; данные о пищевой или лекарственной непереносимости в анамнезе; менее 30 дней после острых воспалительных заболеваний; пациенты из незащищенных групп (инвалиды, больные с когнитивными нарушениями, лица, находящиеся в специализированных лечебных учреждениях); отказ пациента от участия в исследовании.

Обследование пациентов с предположительным наличием заболеваний верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) проводилось врачом-гастроэнтерологом согласно «Стандарту медицинской помощи больным хроническим гастритом, дуоденитом, диспепсией» (Приказ МЗ и СР РФ от 22 ноября 2004 г. № 248) [8], «Рекомендациям по ведению первичных пациентов с симптомами диспепсии» (2018) [9], «Алгоритму ведения первичных необследованных пациентов с симптомами диспепсии на этапе первичной медико-санитарной помощи» (МЗ РФ, 18 января 2019 г.) [10, 11]. Установление Hr-статуса пациентов проводилось согласно «Клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых» (2018) [12].

Диагноз САР устанавливали в соответствии с «Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению аллергического ринита» (2018) [13].

Вместе с тем данные об этиопатогенезе ХГ, не связанного с инфекцией Hr у пациентов с АР, будут способствовать оптимизации диагностического поиска и лечения при данном виде патологии.

Целью настоящего исследования явилась оценка иммунологических особенностей пациентов при Hr (–) ХГ при его коморбидности с АР.

В группу сравнения включали здоровых индивидуумов в возрасте от 18 до 40 лет.

Для решения поставленных задач были сформированы следующие группы: I группу (группа сравнения 1; n=47) составили условно здоровые пациенты; II группу (группа сравнения 2; n=43) – пациенты с САР без патологии ЖКТ; III группу (АР (–) Hr (–); n=30) – пациенты с ХГ, не имеющие аллергических заболеваний, Hr-негативные; IV группу (АР (–) Hr (+); n=36) – пациенты с ХГ, не имеющие аллергических заболеваний, Hr-позитивные; V группу (АР (+) Hr (–); n=31) – пациенты с ХГ и с САР, Hr-негативные.

Забор крови для проведения лабораторных исследований проводился до начала терапии ХГ, у пациентов с САР – только с ноября по февраль (пациенты находились в состоянии ремиссии и терапию не получали).

Определение содержания IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, MCP-1 (реагенты ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия; чувствительность метода, соответственно, 0,4; 0,5; 2,0; 1,0; 2,0; 15,0 пг/мл), IL-5 (реагенты Bender MedSystems GmbH, Вена, Австрия; чувствительность метода 1,5 пг/мл), общего IgE (реагенты Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd., Великобритания; чувствительность метода, соответственно, 1,0 МЕ/мл), выявление IgG к EBNA (реагенты BCM Diagnostics, США) в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа с использованием следующего оборудования: фотометра для микропланшетов Stat Fax-2200 (Awareness Technology Inc., США), шейкера-термостата ST-3L (Elmi Ltd., Латвия), вошера PW40 (Bio-Rad Laboratories Inc., США).

На основании сведений, содержащихся в сопроводительной документации к тест-системам для иммуноферментного определения концентрации цитокинов в сыворотке крови, для верхней границы референтных интервалов для IL-4 в сыворотке крови было установлено значение 4 пг/мл, для IL-6 и IL-8–10 пг/мл, для IL-10–31 пг/мл, для IL-18–261 пг/мл, для MCP-1–760 пг/мл, для общего IgE – 87 МЕ/мл. Серопозитивными считались лица, в сыворотке крови которых определялись специфические IgG антитела к ядерному антигену вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ) (оптическая плотность образцов проб крови превышала критическую оптическую плотность).

Статистическую обработку данных проводили общепринятыми методами с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США).

Для проверки нормальности распределения показателей использовали критерий Шапиро-Уилка.

Распределение показателей считали нормальным при уровне значимости $p > 0,05$.

Для количественной характеристики показателей использовали среднее арифметическое значение (M) и среднее квадратическое отклонение (SD) при нормальном распределении показателя; медиану с интерквартильным размахом (Me [Q1; Q3]) при распределении показателя, отличающемся от нормального.

Для оценки достоверности различий между группами использовали t-критерий Стьюдента (для сравнения средних значений изучаемого признака в несвязанных группах при нормальном

распределении показателей и при соблюдении условия равенства дисперсий) и критерий Краскела-Уоллиса (для сравнения средних значений изучаемого признака в несвязанных группах при непараметрическом распределении показателей). Статистическая значимость оценивалась относительно уровня $p < 0,05$.

Для сравнения частот в двух независимых группах объектов исследования применяли точный критерий Фишера или критерий χ^2 с поправкой Йетса (в зависимости от численности группы). Статистическая значимость оценивалась относительно уровня $p < 0,05$.

Результаты

Результаты проведенного исследования представлены в таблице 1.

Сывороточный уровень IgE был максимальным в группе пациентов с АР и достоверно превышал таковой в группе сравнения (табл. 1). Обращает внимание, что обострение ХГ характеризовалось также повышением уровня IgE, однако уровень был сопоставимым вне зависимости от наличия аллергопатологии. Учитывая то, что все пациенты были консультированы врачом-аллергологом-иммунологом, у них отсутствовали типичные клинические и анамнестические признаки аллергопатологии, следует иметь в виду возможность наличия других причин повышения продукции IgE, а также возможности сенсибилизации к редким аллергенам (в том числе, инфекционным), что, однако, встречается крайне редко при отсутствии таковой к традиционным аллергенам.

Вместе с тем, значения сывороточного уровня IgE > 200 МЕ/мл встречались только при АР, у больных с Нр (–) ХГ его уровень также превышал таковой у здоровых (рис. 1), а частота повышенных значений регистрировалась более, чем в половине случаев (соответственно, 51,2% при АР, 64,5% – при сочетании АР с ХГ, 60,0% – у больных без аллергопатологии, $p < 0,05$). Аналогичный показатель в группе больных с Нр (+) ХГ достоверно ниже (30,6%), чем в этих группах ($p < 0,05$), но не имел различий с группой здоровых лиц. Это согласуется с имеющимися представлениями о том, что Нр промотирует Th1-фенотип иммунного ответа [4, 7, 14, 15].

Следует иметь в виду, что аллергические заболевания не являются единственным видом патологии, сопровождающимся повышенным уровнем общего IgE. К частым неаллергическим заболеваниям относят гельминтозы, алкогольный цирроз печени и инфекционный мононуклеоз; к менее частым – селективный дефицит IgA, целиакия, идиопатический гемосидероз легких, лекарственный интерстициальный нефрит, болезнь минимальных изменений, буллезный пемфигоид, болезнь Кавасаки, гранулематоз Вегенера, узелковый периартериит; редко встречаются IgE-плазмоцитомы и другие первичные иммунодефициты, кроме селективного IgA (синдром Джоба, Ди Джорджи, Вискотта-Олдрича и др.) [16].

Основными цитокинами, регулирующими синтез IgE являются IL-4, промотирующий Th2-фенотип иммунного ответа, и гамма-интерферон, являющийся индуктором Th1-пути [17].

IL-4 представляет собой цитокин преимущественно с противовоспалительной активностью и является одним из основных факторов, ответственных за индукцию синтеза IgE.

В настоящем исследовании, несмотря на то, что максимальный уровень IgE был зафиксирован у пациентов с АР, для IL-4 он оказался наиболее высоким при сочетании АР с Нр (–) ХГ, достоверно превышая таковой у пациентов II группы ($p < 0,05$). Это позволяет предположить, что в патогенезе Нр (–) ХГ участвуют механизмы усиленной продукции IL-4, не связанные с аллергическими заболеваниями. Несмотря на отсутствие достоверных различий по данному показателю между пациентами с ХГ без АР, частота повышенных значений показателя среди Нр (–) ХГ пациентов была достоверно выше, чем у инфицированных (66,7% и 70,9% vs 38,9%, $p = 0,029$ и $0,0137$, соответственно), что соответствует существующим представлениям о патогенезе Нр (+) ХГ (рис. 2).

Вторым цитокином, традиционно рассматриваемым в контексте Th2-фенотипа, является IL-5. Он является ключевым иммунорегуляторным цитокином, который опосредует Th2-тип иммунного ответа [16], стимулирует образование эозинофильных гранулоцитов и активирует их дегрануляцию [18].

В нашем исследовании отмечен достоверно более низкий уровень IL-5 у больных с Нр (+) ХГ (группа IV) по сравнению с Нр (–) ХГ (вне зависимости от наличия АР), согласуется с имеющимися данными о промотировании Th1-фенотипа иммунного ответа со стороны Нр (рис. 3).

Повышенные значения IL-5 ($> 2,7$ пг/мл) с одинаковой частотой (80,0% и 77,4%) регистрировались у пациентов с Нр (–) ХГ вне зависимости от наличия АР. Это свидетельствует о том, что несмотря на отсутствие данных за наличие аллергопатологии у больных, при обострении ХГ могут существовать альтернативные механизмы активации Th2-пути иммунного ответа.

Иммуносупрессивная активность Т-клеточного ответа ассоциируется, в первую очередь, с IL-10. В целом, он представляет собой цитокин, продуцируемый многими типами клеток иммунной

№ группы	I	II	III	IV	V	Уровень значимости (p<0,05)
Показатель, единица измерения	Здоровые	АР	АР-Нр-	АР-Нр+	АР+Нр-	
Общий IgE, МЕ/мл	24,7 [17,30; 41,20]	83,0 [38,10; 156,70]	79,75 [32,90; 112,00]	54,0 [22,00; 76,65]	76,4 [34,80; 112,80]	I-II 0,000001 I-III 0,0016 I-V 0,0005
IL-4, пг/мл	1,5 [0,01; 7,20]	4,2 [0,10; 6,10]	5,0 [0,20; 7,50]	2,1 [0,25; 6,95]	12 [0,30; 18,60]	I-V 0,0007 I-III 0,0003 IV-V 0,0059
IL-5, пг/мл	2,7 [1,50; 3,90]	3,2 [2,20; 5,10]	3,7 [2,90; 4,50]	2,85 [1,75; 4,75]	4,8 [2,80; 8,30]	I-V 0,0100
IL-6, пг/мл	0,3 [0,01; 0,50]	0,4 [0,09; 2,40]	0,4 [0,20; 6,70]	4,7 [0,35; 20,20]	0,6 [0,30; 2,70]	I-IV 0,0028 II-IV 0,0409
IL-8, пг/мл	6,3 [4,10; 8,40]	52,7 [11,90; 85,40]	29,4 [9,10; 69,40]	15,9 [8,20; 63,65]	28,9 [8,00; 60,00]	I-II 0,0013 I-III 0,0001 I-IV 0,00001 I-V 0,00001
IL-10, пг/мл	14,9 [6,40; 36,00]	33,7 [12,80; 136,90]	7,45 [4,50; 15,20]	4,75 [1,95; 13,00]	34,0 [4,70; 40,10]	I-IV 0,0065 II-III 0,00004 II-IV 0,000001 III-V 0,0353 IV-V 0,0004
IL-18, пг/мл	163,4 [89,60; 251,60]	241,9 [116,10; 302,10]	236,95 [164,10; 298,90]	281,35 [143,25; 305,20]	167,1 [121,4; 288,20]	I-IV 0,0146
МСП-1, пг/мл	165,3 [101,40; 213,80]	155,3 [123,50; 252,60]	244,8 [123,60; 310,50]	200,8 [137,20; 280,05]	196,8 [130,70; 236,60]	-

Таблица 1.
Сывороточные уровни цитокинов и общего IgE у пациентов с Нр (-) ХГ (Ме [Q1; Q3])

Примечания.
АР – пациенты с АР без патологии ЖКТ;
АР-Нр- – пациенты с ХГ, не имеющие АР, *H. pylori*-негативные;
АР-Нр+ – пациенты с ХГ, не имеющие АР, *H. pylori*-позитивные;
АР+Нр- – пациенты с ХГ и с АР, *H. pylori*-негативные.

Table 1.
Serum levels of cytokines and total IgE in patients with Hp (-) chronic gastritis (Me [Q1; Q3])

Notes.
AR – patients with allergic rhinitis without gastrointestinal tract pathology;
AR-Hp- – patients with chronic gastritis without allergic rhinitis, *H. pylori*-negative;
AR-Hp+ – patients with chronic gastritis without allergic rhinitis, *H. pylori*-positive;
AR+Hp- – patients with chronic gastritis and with allergic rhinitis, *H. pylori*-negative.

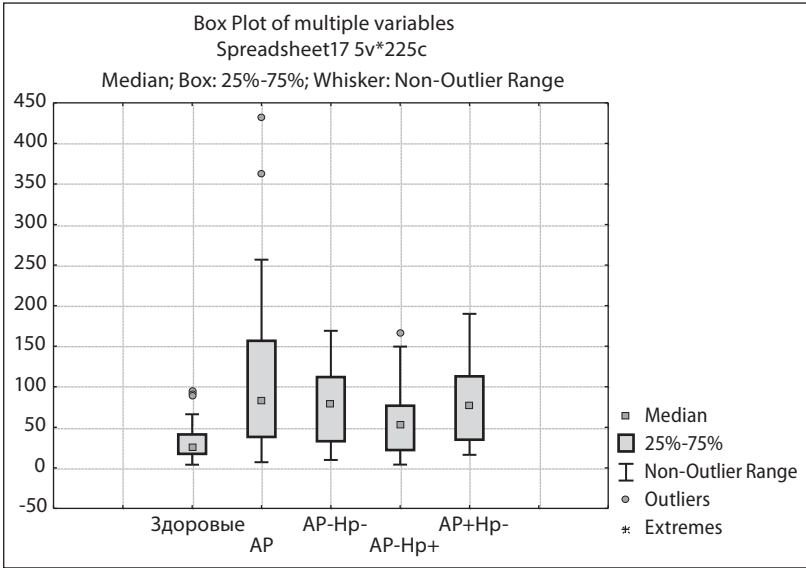


Рисунок 1.
Сывороточный уровень общего IgE у пациентов с ХГ

Figure 1.
Serum total IgE level in patients with chronic gastritis

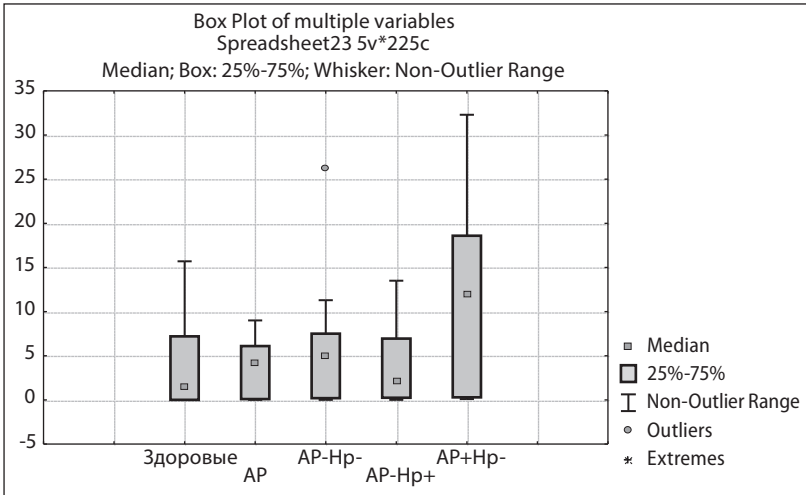


Рисунок 2.
Сывороточный уровень IL-4 у пациентов с ХГ

Figure 2.
Serum IL-4 level in patients with chronic gastritis

Рисунок 3.
Сывороточный уровень IL-5
у пациентов с ХГ

Figure 3.
Serum IL-5 level in patients
with chronic gastritis

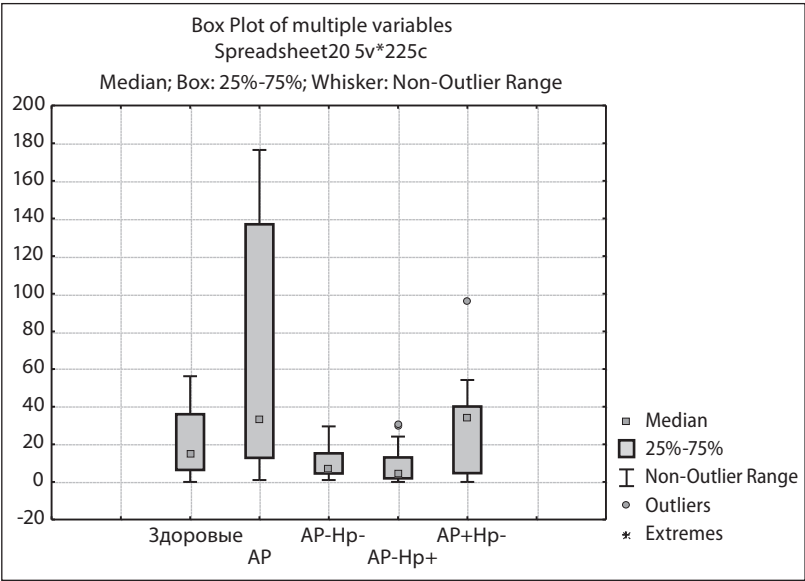


Рисунок 4.
Сывороточный уровень
IL-10 у пациентов с ХГ

Figure 4.
Serum IL-10 level in patients
with chronic gastritis

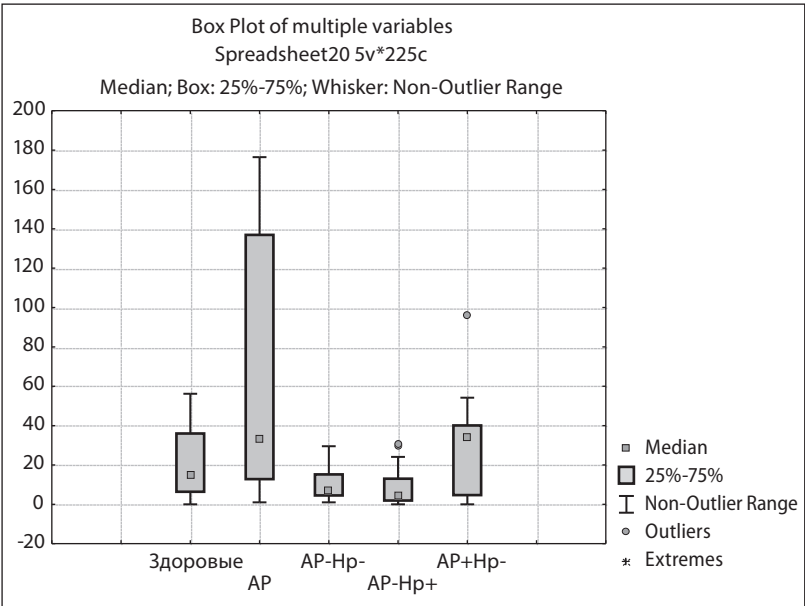
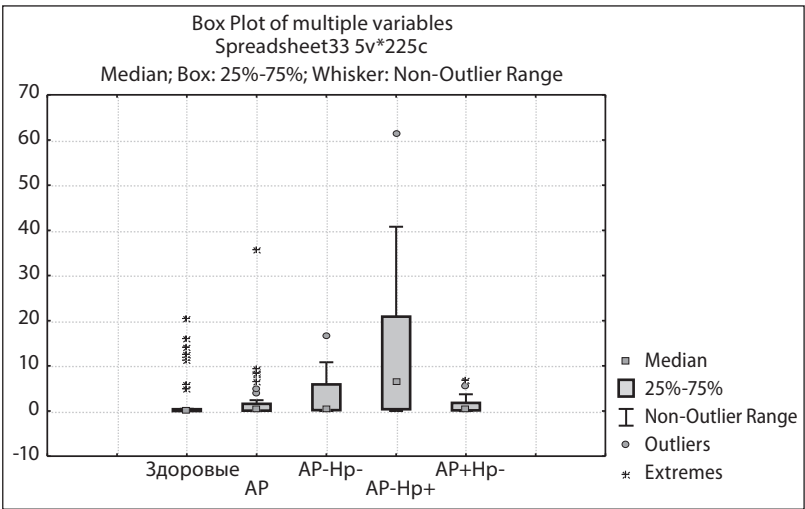


Рисунок 5.
Сывороточный уровень IL-6
у пациентов с ХГ

Figure 5.
Serum IL-6 level in patients
with chronic gastritis



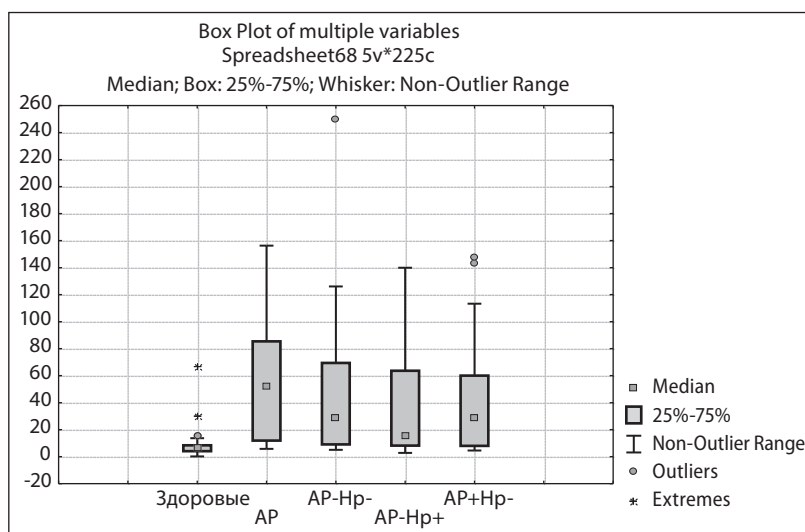


Рисунок 6.
Сывороточный уровень IL-8 у пациентов с ХГ

Figure 6.
Serum IL-8 level in patients with chronic gastritis

системы, и является одним из основных противовоспалительных цитокинов [6].

Данные об уровне IL-10, полученные в настоящем исследовании, оказались неожиданными, и в первую очередь, надо отметить, что его максимальный уровень зафиксирован при естественной ремиссии AP вне аллергенной нагрузки (рис. 4). Возможно, при отсутствии воспалительного процесса в полости носа контакт с круглогодичными (хотя и не значимыми) аллергенами приводит к индукции не Th2-, а Treg-клеток, с каскадным усилением продукции IL-10 [6]. Это может способствовать не только поддержанию ремиссии AP, но и расширению спектра сенсibilизации больных.

Косвенным доказательством обусловленности повышенной продукции IL-10 респираторной патологией является отсутствие повышенных значений цитокина у пациентов без AP, в то время как у больных с сочетанной патологией они регистрировались у четверти Hp (+) ХГ больных и 2/3 – Hp (–) ХГ (соответственно, 23,7% vs 61,3%, $p=0,0028$). Последний факт также оказался неожиданным, поскольку известно, что Hp индуцирует синтез IL-10, поддерживая воспаление и способствуя его хронизации [7].

В контексте полученных данных для других групп, мы предполагаем, возможное локальное усиление продукции IL-10 при Hp-инфекции не находит отражения на системном уровне, а имеющиеся отличия обусловлены наличием AP. Учитывая то, что наличие очагов воспаления в настоящее время рассматривается как один из факторов риска обострения аллергических заболеваний в целом, мы склонны считать, что повышенный уровень IL-10 в сыворотке крови ассоциирован с ремиссией AP, а обострение ХГ приводит к его снижению.

IL-6 – цитокин, являющийся медиатором острых воспалительных процессов, продуцируется активированными моноцитами или макрофагами, эндотелиальными клетками, фибробластами, активированными Т-клетками, участвует в качестве кофактора при дифференцировке В-лимфоцитов, их созревании и преобразовании в плазматические клетки [15].

В группе Hp-положительных пациентов без САР повышенные значения IL-6 встречались чаще, чем в группе здоровых лиц и *H. pylori*-негативных пациентов без САР (соответственно, 41,7% vs 17,0%, $p=0,0247$; 41,7% vs 10,0%, $p=0,0052$). В данной группе по сравнению с группой здоровых лиц также были выше и частоты определяемых значений (61,1% vs 25,5%, $p=0,0016$) (рис. 5).

Значения IL-6 в сыворотке крови у Hp-негативных пациентов укладывались в пределы референтного интервала с единичными выпадениями.

Данные зависимости находят подтверждение в литературных данных, описывающих повышение уровня IL-6 при заболеваниях, связанных с Hp-инфекцией [19].

IL-8 – низкомолекулярный цитокин воспаления, активирующий нейтрофилы и вызывающий их хемотаксис в очаг воспаления. IL-8 является важным медиатором при гастрите, связанном с Hp-инфекцией. В отличие от IL-6, IL-8 вовлечен в патогенез инфекционно-воспалительных состояний по причине его мощной хемотаксической и стимулирующей активности для нейтрофилов [20].

Повышенные значения IL-8 в сыворотке крови были выявлены во всех группах пациентов. При этом в группе здоровых пациентов частота повышенных значений IL-8 в сыворотке крови была достоверно ниже, чем в группах с любой патологией (рис. 6). Кроме того, только в I группе встречались неопределяемые значения данного цитокина. Данные зависимости подтверждают наличие активного воспалительного процесса у пациентов с ХГ. Группы пациентов с ХГ вне зависимости от наличия Hp-инфекции и САР по частоте повышенных значений IL-8 оказались сопоставимы между собой, что находит подтверждение в ряде исследований [21].

MCP-1 – цитокин, одной из основных функций которого является активация направленной миграции моноцитов в зону воспаления [7].

Высокие значения сывороточного уровня MCP-1 у больных с активным воспалением в желудке подтверждают его функциональную активность как провоспалительного цитокина [5, 7, 22, 23, 24].

Рисунок 7.
Сывороточный уровень
MCP-1 у пациентов с ХГ

Figure 7.
Serum MCP-1 level in patients
with chronic gastritis

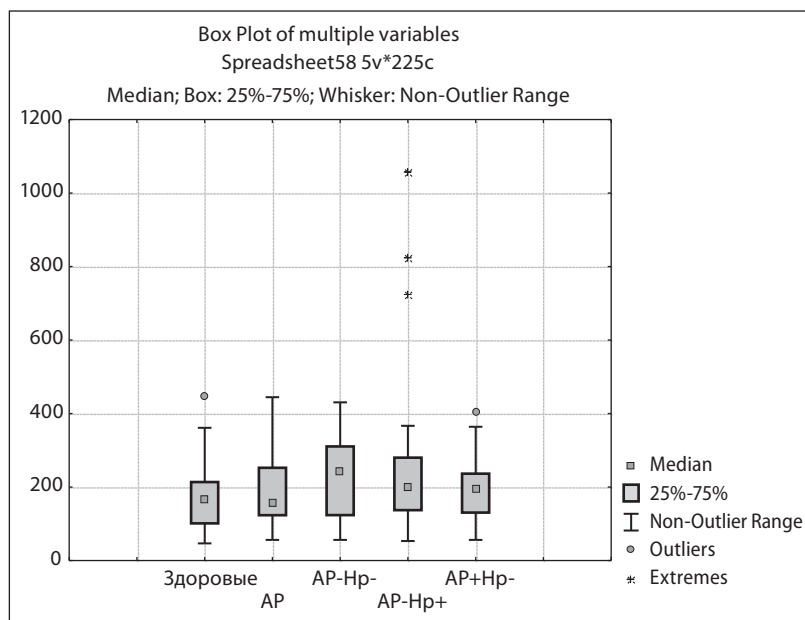
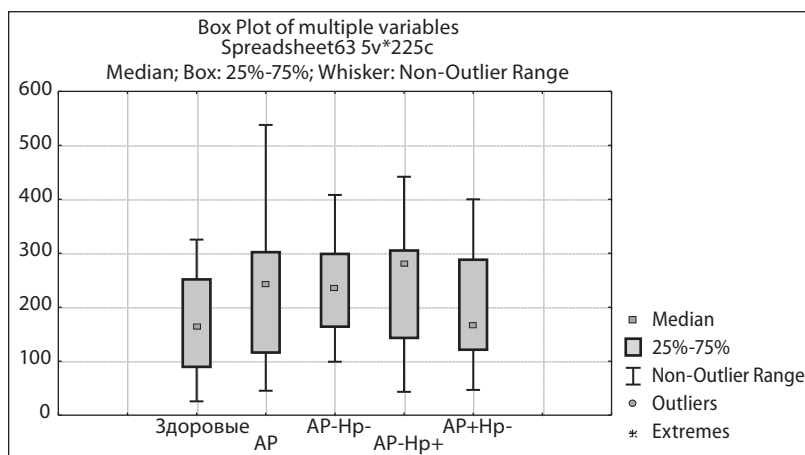


Рисунок 8.
Сывороточный уровень
IL-18 у пациентов с ХГ

Figure 8.
Serum IL-18 level in patients
with chronic gastritis



В настоящем исследовании во всех группах пациентов значения уровня MCP-1 в сыворотке крови находились в пределах референтных значений (рис. 7).

Анализ частоты значений MCP-1 >165,3 пг/мл (медианное значение в I группе) показал, что вне зависимости от наличия АР пациенты с ХГ имеют повышенные значения показателя более чем в 60% случаев, при этом у Hp-негативных больных – достоверно чаще, чем при АР 66,7% и 67,7% vs 39,5%, $p=0.0323$ и 0.0201 , соответственно).

IL-18 – цитокин семейства IL-1 с до конца не изученными функциями, в том числе, и разнонаправленными. Предполагается, что IL-18 по-разному индуцирует различные субпопуляции Т-лимфоцитов. Это приводит, в частности, к тому, что с одной стороны, он способствует осуществлению барьерных свойств кишечной стенки, а с другой степень локальной экспрессии IL-18 может отражать степень воспаления [24]. Тем не менее, он рассматривается как провоспалительный цитокин.

В настоящем исследовании пациенты II-IV групп имели более высокий сывороточный уровень IL-18 по сравнению со здоровыми лицами, что

отражает активационные процессы в иммунной системе, хотя у пациентов с ремиссией АР, вероятно, в большей степени IL-18 ответственен за индукцию Treg-клеток, косвенным подтверждением чего является более высокий уровень IL-10 в данной группе (рис. 8). Обращает внимание, что соотношение IL-18/IL-10 у больных с АР вне зависимости от наличия ХГ сопоставимо с таковым у здоровых лиц. В группах с монопатологией в виде ХГ это соотношение было в несколько раз больше и не зависело от наличия Hp.

По данным В. А. Крулевского, С. R. de Souza и др. [25, 26, 27], поражения верхних отделов ЖКТ могут встречаться при инфицировании различными типами герпес-вирусов. При этом среди данных инфекций ВЭБ имеет наибольшую тропность к эпителиальным клеткам слизистой оболочки ЖКТ в связи с развитой в ней лимфоидной системой [28]. Как показано в ходе нашего исследования, Hp (–) ХГ у пациентов без САР ассоциировался с повышенной частотой выявления IgG к ядерному антигену ВЭБ в сыворотке крови (80,0% vs 48–55% случаев в других группах, $p<0.05$). Исходя из этого, можно предположить, что одной из возможных причин

развития гастрита в группе Нр-негативных пациентов без САР могло быть инфицирование ВЭБ.

В ответ на вирусные инфекции в первую очередь продуцируется IFN-γ. При этом основными IFN-γ-индуцирующими цитокинами являются IL-12 и IL-18 [29]. IL-12 и IL-18 синтезируются моноцитами и антигенпрезентирующими клетками в ответ на патогены, которые оказались во внутриклеточном пространстве. Под действием IL-12 активиру-

ется экспрессия рецептора IL-18, и они совместно индуцируют транскрипцию гена IFN-γ [30].

Частота повышенных значений IL-18 в III группе (АР (–) Нр (–)) составляла 33,3%, что достоверно ниже, чем в группах Нр-позитивных пациентов. Вероятно, Нр-инфекция активирует синтез IFN-γ не напрямую, а через IL-18. Возможно, по этой причине в III группе пациентов чаще, чем в других группах детектировались антитела класса G к ядерному антигену ВЭБ.

Обсуждение

Полученные данные свидетельствуют о преобладании у пациентов с Нр (–) ХГ Th2-фенотипа иммунного ответа.

При отсутствии у пациентов клинических и анамнестических указаний на наличие IgE-опосредованных заболеваний, учитывая Th2-ориентированность иммунитета у таких больных, их следует рассматривать как группу риска по развитию такой патологии. При наличии сопутствующих аллергических заболеваний, в том числе, респираторных, развитие ХГ может быть объяснено коморбидностью вследствие перекрестной реакции между ингалируемыми и пищевыми аллергенами [31]. Учитывая то, что больные с АР в большом количестве случаев не обращаются за медицинской помощью, а также возможность участия других форм иммунопатологии в развитии заболевания (селективный дефицит IgA), мы считаем целесообразным рекомендовать обязательное участие специалиста аллерголога-иммунолога в ведении пациентов с ХГ при его сочетании с АР. Кроме того, при колонизации слизистой ЖКТ *Candida albicans* может возрастать риск развития пищевой сенсибилизации за счет повышения проницаемости эпителиального барьера; большую проблему в данном случае будут представлять трудности в диагностике пищевой сенсибилизации у взрослых [32].

При отсутствии аллергологической коморбидности целесообразно дополнительное обследование больных с целью исключения паразитарных инвазий, ВЭБ-инфицирования органов ЖКТ и т.д., и привлечение врача-инфекциониста к ведению таких пациентов. Учитывая то, что в основе нормального физиологического ответа на паразитарные инвазии лежит IgE-зависимая реакция иммунитета, а также широкий спектр возбудителей [14, 33, 34], способных поражать ЖКТ, целесообразно углубленное паразитологическое исследование у больных с ХГ проводить более широко.

Учитывая расширяющиеся знания о роли IgE [35], можно предположить и возможность существования таковых к тканям ЖКТ.

В этой связи представляется целесообразным продолжение изучения иммунопатогенеза заболеваний ЖКТ, включая продукцию регуляторных цитокинов, с целью оптимизации ведения больных, в том числе, с коморбидной патологией.

Таким образом, Нр (–) ХГ представляет мультидисциплинарную проблему, которая, с иммунопатогенетической точки зрения, определяется Th2-фенотипом иммунного ответа у таких больных, в том числе, при отсутствии аллергологической патологии. Это определяет потребность в более широком привлечении к обследованию пациентов с Нр (–) ХГ специалистов других профилей (аллергологи, инфекционисты и др.).

Литература | References

1. Ho S.W., Lin C. P., Ku M. S. The impact of allergic rhinitis on gastrointestinal disorders among young adults. *J Eval Clin Pract.* 2020; 26(1): 242–247. doi: 10.1111/jep.13108
2. Kakaje A., Alhalabi M. M., Alyousbashi A., Ghareeb A. Allergic rhinitis, asthma and laryngopharyngeal reflux disease: a cross-sectional study on their reciprocal relations. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 2870. doi: 10.1038/s41598-020-80793-1
3. Kung Y.M., Tsai P. Y., Chang Y. H., et al. Allergic rhinitis is a risk factor of gastro-esophageal reflux disease regardless of the presence of asthma. *Sci Rep.* 2019; 9: 15535. doi: 10.1038/s41598-019-51661-4
4. Fuenmayor-Boscán A, Hernández-Rincón I, Arismendi-Morillo G. et al. Changes in the severity of gastric mucosal inflammation associated with *Helicobacter pylori* in humans coinfecting with intestinal helminths. *Indian J Gastroenterol.* 2020; 39(2): 186–195. doi: 10.1007/s12664-020-01023-0
5. Matveeva L.V., Kapkaeva R. C., Chudajkin A. N., Mishalina L. S. Changes monocyte chemoattractants protein-1 in *Helicobacter pylori*-associated gastroduodenal diseases. *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2018;8(2):150–156. (In Russ.) doi:10.15789/2220-7619-2018-2-150-156
6. Matveeva L. V., Kapkaeva R. X., Чудайкин А. Н., Мишанина Л. С. Изменения моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 при *Helicobacter pylori*-ассоциированных гастродуоденальных заболеваниях. *Инфекция и иммунитет.* 2018; 8(2): 150–156. doi: 10.15789/2220-7619-2018-2-150-156
7. Nagata K., Nishiyama C. IL-10 in Mast Cell-Mediated Immune Responses: Anti-Inflammatory and Proinflammatory Roles. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(9): 4972. doi: 10.3390/ijms22094972
8. Daugule I., Zavoronkova J., Santare D. *Helicobacter pylori* and allergy: Update of research. *World J Methodol.* 2015; 5(4): 203–11. doi: 10.5662/wjm.v5.i4.203
9. Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation dated November 22, 2004 No. 248 «On approval of the standard of medical care for

- patients with chronic gastritis, duodenitis, dyspepsia.» Available at: <http://www.gastroscan.ru/literature/authors/2355> (Access: 01/18/2020)
- Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 22 ноября 2004 г. № 248 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным хроническим гастритом, дуоденитом, диспепсией». URL: <http://www.gastroscan.ru/literature/authors/2355> (дата обращения: 18.01.2020).
9. Lazebnik L.B., Alexeenko S.A., Lyalukova E.A., et al. Recommendations on management of primary care patients with symptoms of dyspepsia. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;(5):4–18. (In Russ.)
Лазебник Л.Б., Алексеев С.А., Лялюкова Е.А. и соавт. Рекомендации по ведению первичных пациентов с симптомами диспепсии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018; 153(5): 4–18.
 10. Alekseenko S.A., Bagdasaryan A.A., Bakulin I.G., et al. Brief algorithms for managing patients at the stage of providing primary health care. A guide for general practitioners. Moscow: Vidoks Publ., 2019; 20 P. (in Russ.)
Алексеев С.А., Багдасарян А.А., Бакулин И.Г. и соавт. Краткие алгоритмы ведения пациентов на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. Пособие для врачей терапевтов. Москва: Видокс. 2019; 20 с.
 11. Maev I.V., Drapkina O.M., Lazebnik L.B. Statements for an algorithm for the management of primary unexamined patients with symptoms of dyspepsia in primary health care. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2019;22(1):35–42. (In Russ.). doi:10.17116/profmed20192201135
Маев И.В., Драпкина О.М., Лазебник Л.Б. и соавт. Положения к алгоритму по ведению первичных необследованных пациентов с симптомами диспепсии на этапе первичной медико-санитарной помощи. *Профилактическая медицина*. 2019; 22(1): 35–42. doi: 10.17116/profmed20192201135
 12. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Lapina T.L., et al. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(1):55–70. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2018–28–1–55–70
Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и соавт. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018; 28(1): 55–70. doi: 10.22416/1382–4376–2018–28–1–55–70
 13. Ilyina N.I., Kurbacheva O.M., Pavlova K.S., Polner S.A. Federal clinical guidelines: Allergic rhinitis. *Russian Journal of Allergy*. 2017; 14(2): 47–54. (In Russ.) doi: 10.36691/RJA323
Ильина Н.И., Курбачева О.М., Павлова К.С., Польшнер С.А. Федеральные клинические рекомендации: Аллергический ринит. *Российский аллергологический журнал*. 2017; 14(2): 47–54. doi: 10.36691/RJA323
 14. Hussain Z., El-Omar E., Lee Y.Y. Dual infective burden of *Helicobacter pylori* and intestinal parasites: Good or bad news for the host? *Indian J Gastroenterol*. 2020; 39(2): 111–116. doi: 10.1007/s12664–020–01045–8
 15. Ageeva E.S. Effects of cytokines in the pathogenesis of *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis and peptic ulcer. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2014; 125(2): 5–8. (in Russ.)
Агеева Е.С. Эффекты цитокинов в патогенезе *Helicobacter pylori*-ассоциированных хронического гастрита и язвенной болезни. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2014; 125(2): 5–8.
 16. Khaitov R.M., Ilyina N.I. [Allergology]. Moscow. GEOTAR-Media Publ., 2009, 256 p. (In Russ.)
Хаитов Р.М., Ильина Н.И. (ред.) Аллергология. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2009; 256 с.
 17. Burton O.T., Darling A.R., Zhou J.S., et al. Direct effects of IL-4 on mast cells drive their intestinal expansion and increase susceptibility to anaphylaxis in a murine model of food allergy. *Mucosal Immunol*. 2013; 6(4): 740–50. doi: 10.1038/mi.2012.112
 18. Wechsler M.E., Munitz A., Ackerman S.J., et al. Eosinophils in Health and Disease: A State-of-the-Art Review. *Mayo Clin Proc*. 2021; 96(10): 2694–2707. doi: 10.1016/j.mayocp.2021.04.025
 19. Khomeriki S.G. Laboratory diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. St. Petersburg. “AMA” Publ., 2011, 110 p. (In Russ.)
Хомерики С.Г. Лабораторная диагностика инфекции *Helicobacter pylori*. СПб.: ООО «АМА». 2011; 110 с.
 20. Banerjee A., Mukhopadhyay A.K., Paul S. et al. Unveiling the intricacies of *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation: T Helper cells and matrix metalloproteinases at a crossroad. *Current topics in gastritis – 2012* (Croatia: InTech Publishers). 2013; 7: 113–151. Available at: <https://www.intechopen.com/chapters/41558> (Access: 15.04.2020).
 21. Oh D.S., DeMeester S.R., Vallbohmer D., et al. Reduction of interleukin 8 gene expression in reflux esophagitis and Barrett’s esophagus with antireflux surgery. *Arch Surg*. 2007; 142(6): 554–559. doi: 10.1001/archsurg.142.6.554
 22. Iraklionova N.S., Belan E.B. Some features of general hematological parameters and production of cytokines that regulate inflammation in allergic rhinitis. *Russian Journal of Allergy*. 2021; 18(3): 35–43. (In Russ.) doi: 10.36691/RJA1444
Ираклионов Н.С., Белан Э.Б. Некоторые особенности общегематологических показателей и продукции цитокинов, регулирующих воспаление, при аллергическом рините. *Российский аллергологический журнал*. 2021; 18(3): 35–43. doi: 10.36691/RJA1444
 23. Zavros Y., Rathinavelu S., Kao J.Y., et al. Treatment of *Helicobacter gastritis* with IL-4 requires somatostatin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100(22): 12944–9. doi: 10.1073/pnas.2135193100
 24. Velikova T. Multiple roles of IL-18 in inflammation. *J Mucosal Immunol*. 2018; 2(2): 110.
 25. Krulevsky V.A. Clinical and morphological features of chronic gastritis in different age groups with Epstein-Barr virus infection. *Fundamental research*. 2014; 7: 299–303. (In Russ.)
Крулевский В.А. Клинико-морфологические особенности хронического гастрита в разных возрастных группах при инфицировании вирусом Эпштейна-Барр. *Фундаментальные исследования*. 2014; 7: 299–303.
 26. de Souza C.R.T., Almeida M.C.A., Khayat A.S., et al. Association between *Helicobacter pylori*, Epstein-Barr virus, human papillomavirus and gastric adenocarcinomas. *World J Gastroenterol*. 2018; 24(43):4928–4938. doi: 10.3748/wjg.v24.i43.4928
 27. Del Moral-Hernández O., Castañón-Sánchez C.A., Reyes-Navarrete S., et al. Multiple infections by EBV, HCMV and *Helicobacter pylori* are highly frequent

- in patients with chronic gastritis and gastric cancer from Southwest Mexico: An observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(3): e14124. doi: 10.1097/MD.00000000000014124
28. Zhang Y., Molot R. Severe gastritis secondary to Epstein-Barr viral infection. Unusual presentation of infectious mononucleosis and associated diffuse lymphoid hyperplasia in gastric mucosa. *Arch Pathol Lab Med*. 2003; 127(4): 478–480. doi: 10.5858/2003-127-0478-SGSTE
 29. Lutsky A.A., ZHirkov A.A., Lobzin D.YU. et. al. Interferon- γ : biological function and significance for the diagnosis of cellular immune response. *Journal of Infectology*. 2015; 7(4): 10–22. (In Russ.) doi: 10.22625/2072-6732-2015-7-4-10-22
Луцкий А. А., Жирков А. А., Лобзин Д. Ю. и соавт. Интерферон- γ : биологическая функция и значение для диагностики клеточного иммунного ответа. *Журнал инфектологии*. 2015; 7(4): 10–22. doi: 10.22625/2072-6732-2015-7-4-10-22
 30. Hamza T., Barnett J. B., Li B. Interleukin 12 a key immunoregulatory cytokine in infection applications. *Int J Mol Sci*. 2010; 11(3): 789–806. doi: 10.3390/ijms11030789
 31. Mikhail I., Grayson M. H. Asthma and viral infections: An intricate relationship. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019; 123(4): 352–358. doi: 10.1016/j.anai.2019.06.020
 32. Akdis C. A. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions? *Nat Rev Immunol*. 2021; 21(11): 739–751. doi: 10.1038/s41577-021-00538-7
 33. Esteve C., Resano A., Díaz-Tejero P., Fernández-Benítez M. Eosinophilic gastritis due to Anisakis: a case report. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2000; 28(1): 21–23.
 34. Wang L.J., Cao Y., Shi H.N. Helminth infections and intestinal inflammation. *World J Gastroenterol*. 2008; 14(33): 5125–5132. doi: 10.3748/wjg.14.5125
 35. Pellefigues C. IgE Autoreactivity in atopic aermatitis: Paving the road for autoimmune diseases? *Antibodies (Basel)*. 2020; 9(3): 47. doi: 10.3390/antib9030047