

ПРЕДИКТОРНАЯ ИНФОРМАТИВНОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО СТАТУСА В ВЫЯВЛЕНИИ УРОВНЕЙ ПОРАЖЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНО- КИШЕЧНОГО ТРАКТА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Долгушина А.И.

ГОУ ВПО ЧелГМА Росздрава, кафедра пропедевтики внутренних болезней, г. Челябинск

Резюме. У больных с хронической ишемической болезнью органов пищеварения проведено исследование иммунного статуса, включавшее определение субпопуляционного состава лимфоцитов, функциональной активности нейтрофилов, уровня иммуноглобулинов и цитокинов в периферической крови. Иммунный статус больных, страдающих хронической ишемической болезнью органов пищеварения, зависит от уровня поражения желудочно-кишечного тракта. Выявлена предикторная информативность ряда иммунологических показателей у больных с различными уровнями поражения пищеварительного тракта при хронической абдоминальной ишемии.

Ключевые слова: хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения, иммунограмма, предикторы.

Dolgushina A.I.

PREDICTIVE SELF-DESCRIPTIVENESS OF IMMUNE STATUS RATES IN DETECTION OF LEVELS OF GASTROINTESTINAL TRACT DAMAGE IN THE PATIENTS WITH CHRONIC ISCHEMIC DISEASE OF DIGESTIVE TRACT

Absract. A research of immune profile was carried out in patients with chronic ischemic disease of gastrointestinal tract. The studies included evaluation of subpopulational profile of lymphocytes, estimation of functional activity of neutrophils, measurement of immunoglobulin amounts, and cytokine levels in peripheral blood. Immune status of the patients suffering from chronic ischemic disease of digestive tract, depends on the level of gastrointestinal tract damage. A predictive self-descriptiveness of a number of immune parameters has been revealed among patients. (*Med. Immunol., vol. 11, N 2-3, pp 239-244*)

Введение

Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения (ХИБОП) — заболевание, встре-

чающееся при нарушении кровообращения по непарным ветвям брюшной аорты: чревному стволу, верхней и нижней брыжеечной артерии. Несмотря на широкую распространенность атеросклеротического поражения артерий органов пищеварения, диагностика этого синдрома затруднена [5, 6, 16, 18]. Прежде всего это связано с частым расхождением клинической симптоматики и инструментальных данных. Неуклонно прогрессирующее течение ХИБОП, ее значительный удельный вес в структуре причин

Адрес для переписки:

454092, Челябинск, ул. Воровского, д. 64.

Тел.: (351) 232-73-71.

Факс: (351) 260-77-55.

E-mail: kanc@chelsma.ru

www.chelsma.ru

смертности диктуют необходимость совершенствования методов диагностики и лечения больных с абдоминальной ишемией [13, 16, 19]. Общеизвестны топологические особенности микробных пейзажей в различных отделах желудочно-кишечного тракта [14]. Это иллюстрирует различную вероятность формирования бактериемии и дисбиоза в зависимости от уровня ишемического поражения ЖКТ, что позволяет предположить наличие особенностей иммунного статуса у больных с ХИБОП при различных уровнях поражения пищеварительной системы [9, 14].

Представленная статья преследует цель оценить предикторную информативность показателей иммунного статуса в отношении топики поражения желудочно-кишечного тракта у больных ХИБОП.

Материалы и методы

План исследования соответствовал дизайну «случай-контроль». Обследовано 75 больных, поступивших в гастроэнтерологический стационар Челябинской городской клинической больницы № 1 за период с 2006 по 2007 гг.

Критериями включения были:

1. Наличие у больных клинических проявлений ХИБОП: похудания, расстройств стула, абдоминального болевого синдрома.
2. Инструментальные признаки атеросклеротического поражения чревного ствола, верхней и нижней брыжеечной артерии.

Критерии исключения:

1. Декомпенсированная сердечная и дыхательная недостаточность.
2. Острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения.
3. Цирроз печени.
4. Злокачественные новообразования любой локализации.

Всем больным проведено полное клинико-лабораторное обследование. Инструментальное исследование желудочно-кишечного тракта включало ультразвуковое исследование органов брюшной полости, фиброгастродуоденоскопию с последующим гистологическим изучением биоптатов слизистой оболочки желудка, фиброколоноскопию или ирригоскопию [4]. По показаниям проводили эхокардиографию, ультразвуковое доплерографическое исследование ветвей дуги аорты и сосудов нижних конечностей.

Наличие стенозирующего процесса в бассейне чревного ствола и мезентериальных артерий устанавливали с помощью ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) [7, 8]. Диагноз ХИБОП считали верифицированным при одновременном

наличии соответствующей клинической симптоматики, УЗДГ-подтвержденных нарушений кровотока по висцеральным ветвям брюшной аорты и отсутствии другой органической патологии пищеварительной системы, инструментально и гистологически подтвержденной.

При иммунологическом обследовании в периферической крови определяли общее количество лейкоцитов и лейкоцитарную формулу. У всех больных проводилась регистрация антигенного фенотипа циркулирующих лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD10, CD11b, CD16, CD20, CD25, CD34, CD56, CD95, HLA-DR) по методике иммунофенотипирования в модификации Сибиряка С.В. с соавторами (1997) [2]. У всех больных исследовано функциональное состояние нейтрофилов. Фагоцитарную функцию изучали на модели поглощения частиц полистирольного латекса [1]. Параллельно определяли лизосомальную активность нейтрофилов по показателям интенсивности люминисценции лизосом в цитоплазме фагоцитов, окрашенных акридиновым оранжевым [1]. Кислородзависимый метаболизм исследовали с помощью спонтанного и индуцированного латексом НСТ-теста. Определяли активность — процент клеток, восстанавливающих НСТ, и интенсивность реакции по активности восстановления НСТ, для чего НСТ-позитивные клетки делили на 3 группы: 1 — клетки с гранулами диформаза в цитоплазме с площадью, менее 1/3, 2 — клетки более 1/3 площади ядра соответственно, 3 — клетки с отложениями диформаза, превышающими размеры ядра. Для получения коэффициента интенсивности реакции количество клеток первой группы, выраженное в процентах, умножали на 1; процент нейтрофилов, относящихся ко второй группе — на 2; к третьей — на 3, результаты суммировали и делили на 100 [3].

Кроме того, исследовали количество иммуноглобулинов классов А, М, G в сыворотке крови, уровень компонентов комплемента (СН 50), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) [15] и цитокинов (IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-8, IL-10, RAIL-1, TNF α , IFN α , IFN γ). Были использованы соответствующие тест-системы для иммуноферментного анализа, произведенные ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург).

Результаты обработаны статистически с использованием пакета прикладных компьютерных программ SPSS-10.0. Межгрупповое сопоставление проводилось с помощью критерия Крускала–Уолиса, с последующим уточнением характера различий по критерию Манна–Уитни. Качественные признаки сравнивали с помощью критерия χ^2 . Предикторную информативность исследуемых показателей оценивали с помощью расчета параметров логистической регрессии.

ТАБЛИЦА 1. ВОЗРАСТНАЯ И ГЕНДЕРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ ТЕЧЕНИЯ ХИБОП

Признак	Эрозивно-язвенные гастропатии (n = 21)	Панкреатопатии (n = 26)	Энтероколонопатии (n = 28)	p
Возраст, лет (M±m)	72,2±6,51	71,0±5,88	73,2±7,09	0,320
Мужчины	10	6	14	0,786
Женщины	11	20	14	

Примечание. p – критерий Крускала–Уолиса для количественных признаков, критерий χ^2 – для качественных признаков.

ТАБЛИЦА 2. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Показатель	Эрозивно-язвенные гастропатии (n = 21)	Панкреатопатии (n = 26)	Энтероколонопатии (n = 28)	p*
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	7,98±3,02	7,14±2,89	7,47±2,22	0,771
Эозинофилы, %	2,30±2,47	4,00±3,97	2,52±2,01	0,865
Палочко-ядерные нейтрофилы, %	3,95±3,73	2,28±2,13	3,37±3,28	0,143
Сегменто-ядерные нейтрофилы, %	69,9±16,8	65,2±9,83	63,2±8,51	0,098
Нейтрофилы, %	72,1±9,67	67,8±9,89	66,4±8,95	0,079
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	5,71±2,90	4,72±2,62	4,97±1,56	0,962
Моноциты, %	8,95±4,21	9,40±5,29	9,37±4,00	0,948
Моноциты, 10 ⁹ /л	0,64±0,29	0,59±0,35	0,71±0,39	0,549
Лимфоциты, %	15,9±6,70	19,4±7,56	21,7±8,80	0,106
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,23±0,59	1,29±0,79	1,63±0,79	0,375
Субпопуляции лимфоцитов				
CD3, %	35,0±15,3	30,3±14,8	39,27±15,1	0,164
CD4, %	21,3±10,6	19,2±7,41	24,7±9,58	0,157
CD8, %	17,1±8,77	18,5±9,12	18,9±7,70	0,666
CD4 / CD8	1,34±0,34	1,17±0,40	1,43±0,543	0,088
CD10, %	8,64±4,43	9,44±4,31	9,17±4,20	0,977
CD11b, %	15,0±9,20	15,3±6,05	13,7±5,67	0,852
CD16, %	14,0±6,18	11,2±4,89*	14,1±4,89 p ₂₋₃ = 0,009	0,028
CD20, %	15,9±5,59	13,0±6,63	16,63±5,61	0,051
CD25, %	11,2±6,49	11,6±4,74	12,9±5,35	0,251
CD34, %	7,32±3,87	7,47±3,82	8,208±3,19	0,833
CD56, %	11,6±5,75	11,6±5,70	10,75±4,85	0,989
CD95, %	14,1±10,3	14,9±8,93	15,3±7,67	0,600
HLA-DR, %	14,9±9,38	14,1±9,84	12,9±4,41	0,371

Примечание. p* – достоверность различий показателей в сформированных группах с помощью критерия Крускала–Уолиса; p₂₋₃ – достоверность различий показателей 2-й и 3-й групп с помощью критерия Манна–Уитни. Результаты представлены в M±m.

ТАБЛИЦА 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Показатель	Эрозивно-язвенные гастропатии (n = 21)	Панкреатопатии (n = 26)	Энтеро-колонопатии (n = 28)	p*
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	
Фагоцитоз нейтрофилов				
– активность	41,5±14,5	39,2±13,6	37,8±10,9	0,572
– интенсивность	1,17±0,68	1,23±0,59	1,17±0,68	0,870
– фагоцитарное число	2,69±1,05	3,18±0,97	3,07±0,98	0,279
НСТ-спонтанный тест нейтрофилов				
– активность	21,8±13,5	15,4±13,9	17,0±10,2	0,115
– интенсивность	0,36±0,26	0,29±0,29	0,26±0,17	0,199
НСТ-индуцированный тест				
– активность	30,8±11,7	32,9±17,6	23,2±14,3* P ₁₋₃ = 0,028 P ₂₋₃ = 0,037	0,042
– интенсивность	0,55±0,29	0,55±0,33	0,37±0,23	0,051
Лизосомальная активность нейтрофилов	219,6±62,5	259,6±61,1	247,3±82,6	0,256
Показатели гуморального иммунитета				
ЦИК	99,9±43,8	106,2±45,8	100,1±48,4	0,740
СН50	59,9±10,4	58,9±16,9	59,9±9,73	0,398
IgA	1,76±0,63	2,15±1,31	1,83±0,72	0,282
IgM	1,26±0,485	1,25±0,88	1,04±0,49	0,216
IgG	8,42±2,01	9,30±1,50	9,67±4,22	0,319
Цитокины				
IL-1 α	34,2±16,7	81,5±72,3	90,9±100,5	0,439
IL-1 β	67,0±108,0	44,3±35,3	98,7±127,0	0,669
RAIL	649,7±843,6	602,1±923	558,2±548,6	0,669
IL-2	2,66±1,46	3,67±1,62	3,73±1,88	0,245
IL-4	0,66±0,48	2,05±3,49	0,87±0,52	0,355
IL-8	74,8±185,9	27,7±43,6	40,1±55,8	0,743
IL-10	1,73±1,51	1,74±0,67	1,44±0,32	0,593
TNF α	0,91±0,37	1,302±0,78	1,23±0,50	0,341
IFN α	4,95±5,15	5,93±2,04	5,09±5,09	0,786
IFN γ	19,7±11,9	16,1±10,7	15,5±5,30	0,339

Примечание. p* – достоверность различий показателей в сформированных группах с помощью критерия Крускала–Уолиса; p₁₋₃ – достоверность различий показателей 1-й и 3-й групп; p₂₋₃ – достоверность различий показателей 2-й и 3-й групп с помощью критерия Манна–Уитни. Результаты представлены в M±m.

Проверку статистических гипотез проводили при критическом уровне значимости p = 0,05.

Результаты

Анализ клинической симптоматики и дополнительных инструментальных методов обследования показал, что из 75 пациентов, включенных в исследование, у 21 больного выявлены эрозивно-язвенные гастропатии, 26 больных страдали панкреатопатиями и 28 – энтероколонопатия-

ми [10, 17]. Различий в возрастно-гендерном составе среди этих больных не выявлено (табл. 1).

Сравнительный анализ показателей иммунограммы у больных с различным течением ХИБОП выявил ряд различий. Как видно из таблицы 2, у пациентов с панкреатопатиями уровень CD16 лимфоцитов был ниже, чем у больных с энтероколонопатиями. В то же время у больных с ишемическими поражениями кишечника активность индуцированной НСТ-реакции

ТАБЛИЦА 4. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ ПОРАЖЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У БОЛЬНЫХ ХИБОП

Эрозивно-язвенные гастропатии						
Показатель	Коэффициент В	Стандартная ошибка	Exp (В)	95% доверительный интервал для Exp (В)		Уровень значимости (pV)
				нижняя	верхняя	
Лимфоциты, %	-0,103	0,045	0,903	0,827	0,985	0,021
Лизосомальная активность нейтрофилов	-0,009	0,005	0,991	0,981	1,000	0,050
Панкреатопатии						
Эозинофилы	0,448	0,136	1,565	1,199	2,043	0,001
CD3	-0,059	0,026	0,943	0,895	0,993	0,025
CD16	-0,142	0,067	0,868	0,761	0,990	0,034
CD34	-0,092	0,052	0,912	0,824	1,010	0,076
IgA	0,958	0,350	2,606	1,314	5,170	0,06
Энтероколонопатии						
НСТ-индуцированный тест-интенсивность	-2,562	1,093	0,077	0,009	0,658	0,019

нейтрофилов была достоверно ниже, чем у пациентов с эрозивно-язвенными гастропатиями и у пациентов с панкреатопатиями (табл. 3).

Изучение иммунологических показателей продемонстрировало их предикторную информативность в отношении уровня поражения желудочно-кишечного тракта при ХИБОП. Наиболее ярко это проявилось в отношении ишемических панкреатопатий, которые могут быть с высокой степенью достоверности прогнозируемы по уровню эозинофилов, CD3, CD16, CD34 и IgA. Эрозивно-язвенные гастропатии были достоверно связаны с долей лимфоцитов в лейкоцитарной формуле и лизосомальной активностью нейтрофилов. Энтероколонопатии были ассоциированы с интенсивностью индуцированной НСТ-реакции нейтрофилов (табл. 4).

Пошаговое применение логистической регрессии позволило прийти к правильному диагностическому решению в 74,7 % для эрозивно-язвенных гастропатий, в 81,3 % для панкреатопатий, в 66,7 % для энтероколонопатий. Соответствующие показатели специфичности и чувствительности составили для эрозивно-язвенных гастропатий 94,4 и 23,8 %, для панкреатопатий – 91,8 и 61,5 % и для энтероколонопатий – 83,0 и 39,3 %.

Обсуждение

Полученные результаты позволяют прийти к выводам о том, что иммунный статус больных с ХИБОП существенно зависит от уровня поражения желудочно-кишечного тракта. Наиболее

яркие сдвиги показателей иммунограммы характерны для энтероколонопатий и панкреатопатий.

В случае энтероколонопатий проведенный анализ позволил выявить существенные нарушения показателей респираторного взрыва нейтрофилов крови. В первую очередь это касалось активности НСТ-теста (табл. 3).

Полученные данные иллюстрируют уменьшение чувствительности циркулирующих нейтрофилов к стимулирующему эффекту полистирольного латекса *in vitro*. Вполне возможно, что в основе этого нарушения может лежать бактериемия и/или эндотоксинемия интестинального происхождения [11]. При этом следует подчеркнуть, что именно энтероколонопатии создают наиболее благоприятные условия для транслокации микроорганизмов из просвета кишечника в кровоток [9, 11]. Подобные нарушения функционального статуса циркулирующих нейтрофилов были продемонстрированы у больных с доброкачественными гиперплазиями предстательной железы, составляющих группу риска по инфекционным осложнениям после трансуретральных вмешательств [12]. Вполне возможно, что бактериемия и эндотоксинемия интестинального генеза, развивающаяся при ХИБОП и других экстремальных состояниях оказывают неспецифическое депримирующее действие на нейтрофильные гранулоциты, что определяет снижение реактивности этих клеток к стимуляции *in vitro*.

Неожиданным и труднообъяснимым феноменом явилось достоверное снижение CD16-лейкоцитов периферической крови у больных

с панкреатопатиями в сравнении с группой пациентов, страдавших энтероколонопатиями. Не исключено, что этот сдвиг может быть связан с изменениями таких компонентов неспецифической иммунной системы, как НК-клетки и макрофаги, обе отмеченные категории клеток экспрессируют данный антиген.

Исследование причин изменения числа CD16-лейкоцитов крови при ХИБОП требует отдельного целенаправленного обсуждения. Вместе с тем в рамках цели представленного исследования очевидные различия иммунных параметров больных с различными уровнями поражения желудочно-кишечного тракта свидетельствует о целесообразности углубленного иммунологического исследования у больных с ХИБОП. Подобное расширение обследования может существенно увеличить информативность общепринятого подхода к инструментальной диагностике хронической ишемической болезни органов пищеварения.

Справедливость этого положения иллюстрируется результатами анализа данных с помощью логистической регрессии, которая позволила получить статистически значимый алгоритм выявления уровня поражения пищеварительной системы при ХИБОП.

Выводы

1. Иммунный статус больных, страдающих хронической ишемической болезнью органов пищеварения, зависит от уровня поражения желудочно-кишечного тракта.

2. Интегративная оценка показателей иммунного статуса у больных хронической ишемической болезнью органов пищеварения с помощью логистической регрессии позволила получить алгоритм уточнения локализации ишемических поражений желудочно-кишечного тракта.

Список литературы

1. Фрейдлин И.С. Иммунная система и ее дефекты. — СПб.: НТФФ «Полисан», 1988. — 112 с.
2. Маянский А.Н., Вискман М.К. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия: Метод. рекомендации. — Казань. — 1979. — 11 с.
3. Сибиряк С.В., Юсупова Р.Ш., Курчатова Н.Н. Иммунофенотипирование лимфоцитов в клинической практике: Краткое методическое руководство. — Уфа. — 1997. — 24 с.
4. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Гастроэнтерология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 704 с.
5. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения. М.: Анахарсис, 2003. — 136 с.

6. Ойоткинова О.Ш., Немытин Ю.В. Атеросклероз и абдоминальная ишемическая болезнь. — М.: Медицина, 2001. — 312 с.

7. Дадвани С.А., Терновой С.К., Синицин В.Е., Артюхина Е.Г. Неинвазивные методы диагностики в хирургии брюшной аорты и артерий нижних конечностей. — М.: Видар, 2000. — 144 с.

8. Агаджанова Л.П. Ультразвуковая диагностика заболеваний ветвей дуги аорты и периферических сосудов. — М.: Видар, 2004. — 176 с.

9. Царегородцева Т.М., Серова Т.И. Цитонины в гастроэнтерологии. — М.: Анахарсис, 2003. — 96 с.

10. Логинов А.С., Звенигородская Л.А., Самсонова Н.Г. Хроническая абдоминальная ишемия: клинические проявления, диагностические возможности и тактика лечения // Тер. архив. — 2000. — № 2. — С. 36-42.

11. Долгушин И.И., Эберт Л.Я., Лифшиц Р.И. — Екатеринбург. — 1998. — 270 с.

12. Волчегорский И.А., Васильков А.Ю. Влияние аскорбиновой кислоты на ПОЛ и функциональное состояние нейтрофилов в ранние сроки после трансуретральной электрорезекции предстательной железы // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2000. — № 11. — С. 516-518.

13. Давыдов Ю.А. Инфаркт кишечника и хроническая мезентериальная ишемия. — М.: Медицина, 1997. — 208 с.

14. Бурмистрова А.Л. Иммунный гомеостаз и микросимбиоз. Метаморфозы и пути развития воспалительных заболеваний кишечника. — Челябинск: Челябинский дом печати, 1997. — 215 с.

15. Гашкова В., Матл И., Кашлик И. Методы определения циркулирующих иммунных комплексов. — Чехословацкая медицина, 1978. — Т. 1, № 2. — С. 117-122.

16. Sreenarasimhaiah J. Diagnosis and management of intestinal ischaemic disorders // BMJ. — 2003. — N 326. — P. 1372-1376.

17. Scharff J.R., Longo W.T., Vartanian S.M., Jacobs D.L. Ischemic colitis: spectrum of disease and outcome // Surgery. — 2003. — Vol. 134, N 4. — P. 624-629.

18. Higgins P.D., Davis K.J., Line L. The epidemiology of ischaemic colitis // Aliment Pharmacol Ther. — 2004. — Vol. 19, N 7. — P. 729-738.

19. MacDonald P.H. Ischaemic colitis // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. — 2002. — Vol. 16, N 1. — P. 51-61.

поступила в редакцию 05.01.2009

отправлена на доработку 02.02.2009

принята к печати 30.03.2009