

УДК 616.33:571.27

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАНИЕМ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕРХНЕГО ОТДЕЛА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

*Н.С. Ираклионова¹, Э.Б. Белан¹, С.В. Туркина², А.М. Доценко³,
Е.Л. Рудобаба¹, А.А. Панина¹, Р.Г. Мязин⁴*

*ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, ¹кафедра иммунологии и аллергологии,
²кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов,
³кафедра фундаментальной медицины и биологии, ⁴кафедра пропедевтики внутренних болезней*

В статье представлены результаты изучения иммунного статуса пациентов с воспалительными заболеваниями верхнего отдела желудочно-кишечного тракта в зависимости от наличия инфекции *H. pylori* и аллергического ринита. Обследовано 65 пациентов в возрасте от 18 до 40 лет. У всех пациентов был определен иммунофенотип лимфоцитов по CD-маркерам, концентрации IgM, IgA, IgG, циркулирующих иммунных комплексов, а также уровень IL-4, IL-10, общего IgE в сыворотке крови. Выявлено, что при наличии инфекции *H. pylori* увеличивалось количество зрелых CD3+ лимфоцитов, при этом количество CD22+ клеток снижалось. Также в данной группе пациентов был снижен уровень общего IgE, IL-4, IL-10 в сыворотке крови. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что наличие инфекции *H. pylori* у пациентов с аллергическим ринитом ассоциируется с несколько иным характером иммунологической реактивности по сравнению с монопатологией (аллергический ринит) и *H. pylori*-независимыми воспалительными заболеваниями верхнего отдела желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: воспалительные заболевания верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, *H. pylori*, иммунный статус.

DOI 10.19163/1994-9480-2020-1(73)-55-58

THE FEATURES OF THE IMMUNE STATUS OF PATIENTS WITH COMBINATION OF ALLERGIC RHINITIS AND INFLAMMATORY DISEASES OF THE UPPER GASTROINTESTINAL TRACT

*N.S. Iraklionova¹, E.B. Belan¹, S.V. Turkina², A.M. Dotsenko³,
E.L. Rudobaba¹, A.A. Panina¹, R.G. Myazin⁴*

*FSBEI HE «Volgograd State Medical University» of Public Health Ministry of the Russian Federation,
¹Department of immunology and allergology, ²Department of internal medicine of the pediatrics and dental faculties,
³Department of fundamental medicine and biology, ⁴Department of propedeutics of internal medicine*

This article presents the results of the study of the immune status of the patients with inflammatory diseases of the upper gastrointestinal tract depending on the presence of *H. pylori* infection and allergic rhinitis. A total of 65 patients aged 18 to 40 years were examined. The lymphocyte immunophenotype by CD markers, the level of IgM, IgA, IgG, circulating immune complexes, IL-4, IL-10, total IgE in serum were determined in all patients. It was revealed that the number of mature CD3+ lymphocytes increased while the number of CD22+ cells decreased in patients with *H. pylori* infection. In addition, the level of total IgE, IL-4, IL-10 in serum was reduced in this group of patients. The results of the study indicate that the presence of *H. pylori* infection in patients with allergic rhinitis is associated with a slightly different nature of immunological reactivity compared with monopatology (allergic rhinitis) and *H. pylori*-independent inflammatory diseases of the upper gastrointestinal tract.

Key words: inflammatory diseases of the upper gastrointestinal tract, *H. pylori*, immune status.

Хронические воспалительные заболевания верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (ВЗВОЖКТ) являются самой частой формой поражения органов пищеварения. Данным видом патологии в России страдает около трети населения [3]. ВЗВОЖКТ характеризуются полиэтиологичностью, при этом одной из основных причин развития гастритов в настоящее время считается инфекционная, и главная роль принадлежит бактерии *H. pylori*.

Вместе с тем, к настоящему времени получены неопределенные результаты в отношении *H. pylori* в качестве фактора, оказывающего влияние на развитие и течение аллергических заболеваний.

В ряде исследований показана возможная способность данной бактерии предотвращать развитие аллергических заболеваний [6], в частности, бронхиальной астмы и пищевой аллергии. Другие работы демонстрируют *H. pylori* в качестве фактора, играющего роль в развитии и/или течении заболеваний, не относящихся к пищеварительной системе (хроническая крапивница, пищевая аллергия, бронхиальная астма) [2].

Учитывая то, что основное число исследований направлено на изучение локальных изменений, происходящих под воздействием *H. pylori* (слизистая оболочка желудка и двенадцатиперстной кишки),

представляют интерес процессы, касающиеся особенностей системной реактивности организма при *H. pylori*-ассоциированных заболеваниях пациентов при контролируемом течении аллергического ринита (АР).

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Выявить особенности иммунного статуса у пациентов с ВЗВОЖКТ в зависимости от наличия аллергопатологии и *H. pylori*-инфекции.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в дизайне одномоментного сравнительного аналитического исследования в параллельных группах. В исследование были включены 65 человек в возрасте от 18 до 40 лет, средний возраст составил (29,0 ± 6,64) года.

Критерии включения: ВЗВОЖКТ до начала терапии (диагноз устанавливался гастроэнтерологом); наличие АР (диагноз устанавливался/подтверждался аллергологом-иммунологом) в стадии ремиссии. Критерии невключения: менее 30 дней после острых воспалительных заболеваний, не локализованных в области ЖКТ; наличие хронических воспалительных процессов другой локализации (кроме аллергических заболеваний).

I группу ($n = 23$) составили пациенты с АР без патологии ЖКТ. II группу (АР+Нр-; $n = 20$) – пациенты с ВЗВОЖКТ и с АР, *H. pylori*-негативные. III группу (АР+Нр+; $n = 22$) – пациенты с ВЗВОЖКТ и с АР, *H. pylori*-позитивные.

Показатели общего анализа крови определяли на гематологическом анализаторе ADVIA 2120 (Siemens, США).

Имунофенотип лимфоцитов по CD-антигенам (CD3, CD4, CD8, CD16, CD22) определяли иммунофлюоресцентным методом на проточном цитометре Cytomics FC 500 (Beckman Coulter, США) с применением моноклональных антител (Beckman Coulter, США), меченных FITC (изотиоцианат флуоресцеина), PE (фикоэритрин), PC5 (комплекс PE с цианином-5) и ECD (комплекс PE с техасским красным).

Определение концентрации IgM, IgA, IgG в сыворотке крови проводили иммунотурбидиметрическим методом с использованием биохимического анализатора Bio Majesty JCA-BM6010/C (Jeol, Япония).

Определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) проводилось методом осаждения полиэтиленгликолем по методу Гашковой и соавт. (1978).

Определение содержания IL-4 и IL-10 в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия)

с использованием следующего оборудования: фотометра для микропланшетов Stat Fax-2200 (Awareness Technology, США), шейкера-термостата ST-3L (Elmi, Латвия), вошера PW40 (Bio-Rad Laboratories, США). В соответствии с инструкцией, чувствительность наборов составляла 0,4 пг/мл и 1,0 пг/мл, верхняя граница референтного интервала 4 пг/мл и 31 пг/мл соответственно. Определение содержания общего IgE в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (Siemens, Великобритания; чувствительность метода 1,0 МЕ/мл) с использованием иммунохемилюминесцентного анализатора Immulite 2000 (Siemens, США).

Статистическая обработка данных проводилась общепринятыми методами с помощью пакета прикладных программ «Statistica 6.0» (StatSoft Inc., США). Для количественной характеристики показателей использовали среднее арифметическое значение и среднеквадратическое отклонение ($M \pm SD$) (при нормальном распределении показателя), медиану с интерквартильным размахом ($Me [Q1; Q3]$) (при распределении показателя, отличающимся от нормального). Для сравнения абсолютных величин использовали критерий Стьюдента. Для сравнения частот в двух независимых группах объектов исследования применяли точный критерий Фишера или критерий χ^2 (в зависимости от численности группы). Различия показателей считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты во всех группах были сопоставимы между собой по возрасту и полу. В группу обследованных вошли лица обоего пола: 46 женщин (70,8 %) и 19 мужчин (29,2 %).

Показатели иммунного статуса всех обследованных пациентов представлены в таблице.

В целом, количество лейкоцитов в группах пациентов находилось в пределах референтных значений, однако наблюдались некоторые различия. Так, *H. pylori*-инфекция ассоциировалась с более высоким количеством лейкоцитов (за счет более высоких абсолютных значений количества нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов) (данные не приводятся).

Как относительные, так и абсолютные показатели содержания CD3+ клеток у Нр+ пациентов с ВЗВОЖКТ были значительно выше, чем в группе как с изолированной аллергопатологией, так и с заболеваниями ЖКТ без *H. pylori*-инфекции, что, по нашему мнению, является отражением активации Т-клеточного звена.

Показатели иммунного статуса пациентов с ВЗВОЖКТ

Показатель	Референтное значение	№ группы			p < 0,05	
		I	II	III		
		AP (n = 23)	AP+Hr- (n = 20)	AP+Hr+ (n = 22)		
Количество лейкоцитов, *10 ⁹ /л	3,8–8,6	5,30 ± 1,29	5,40 ± 1,28	7,60 ± 1,79	I-III 0,0000 II-III 0,0000	
CD3+	%	60–85	69,20 ± 8,92	65,90 ± 10,01	81,30 ± 11,26	I-III 0,0002 II-III 0,0000
	кл/мкл	1100–1900	1807,00 ± 292,23	1895,50 ± 491,18	2387,9 ± 519,8	I-III 0,0000 II-III 0,0031
CD4+	%	29–59	36,0 ± 5,7	38,40 ± 6,46	42,20 ± 6,34	I-III 0,0013
	кл/мкл	700–1400	977,70 ± 149,16	1012,60 ± 63,68	1234,20 ± 164,37	I-III 0,0000 II-III 0,0000
CD8+	%	19–46	30,80 ± 5,79	31,80 ± 6,32	35,10 ± 5,95	I-III 0,0179
	кл/мкл	500–1100	911,60 ± 107,68	882,1 ± 172,7	1040,40 ± 214,92	I-III 0,0141 II-III 0,0125
CD4+/CD8+	1–1,5	1,20 ± 0,32	1,30 ± 0,46	1,20 ± 0,23	–	
CD16+	%	6–29	13,6 ± 4,99	11,30 ± 3,59	15,10 ± 4,42	I-III 0,0040
	кл/мкл	200–600	389,50 ± 135,99	365,90 ± 97,66	336,7 ± 90,1	–
CD22+	%	1–15	13,80 ± 6,57	10,9 ± 3,49	8,60 ± 3,51	I-III 0,0018 II-III 0,0309
	кл/мкл	50–600	358,70 ± 95,76	313,90 ± 72,15	279,50 ± 62,12	I-III 0,0021
IgM, г/л	0,5–2,5	1,20 ± 0,48	1,30 ± 0,21	1,30 ± 0,38	–	
IgA, г/л	0,7–3,5	1,50 ± 0,48	1,50 ± 0,41	1,40 ± 0,31	–	
IgG, г/л	7–22	11,90 ± 4,81	11,30 ± 3,44	10,90 ± 2,88	–	
ЦИК, усл. ед.	<60	25,40 ± 10,65	24,4 ± 8,8	25,9 ± 9,7	–	
IL-4, пг/мл	0–4	4,2 [0,10; 6,10]	12,0 [0,30; 18,60]	1,0 [0,01; 6,70]	–	
Частота значений IL-4 >пг/мл, %	–	52,2	70,0	36,4	II-III 0,0365	
IL-10, пг/мл	0–31	33,7 [12,80; 136,90]	34,0 [4,70; 40,10]	16,7 [4,60; 29,00]	–	
Частота значений IL-10 > 31 пг/мл, %	–	56,5	60,0	22,7	I-III 0,0331 II-III 0,0265	
Общий IgE, МЕ/мл	0–78	101,6 [54,00; 327,50]	100,0 [34,80; 154,00]	31,5 [15,80; 98,00]	–	
Частота значений общего IgE >78 МЕ/мл, %	–	52,2	70,0	31,8	II-III 0,0294	

Аналогичная закономерность сохранялась и при сравнении количества CD4+ и CD8+ клеток. При этом у Hr+ пациентов относительное содержание этих клеток было достоверно выше только в сравнении с группой пациентов с AP. Можно предположить, что в группе AP+Hr- имеет место тенденция к повышению количества хелперных и цитотоксических клеток, вероятно, за счет *H. pylori*-независимой этиологии заболевания.

Иммунорегуляторный индекс (коэффициент), определяемый по соотношению CD4+/CD8+, у пациентов с ВЗВОЖКТ вне зависимости от наличия *H. pylori*-инфекции был сопоставим между группами.

Полученные данные свидетельствуют о том, что при *H. pylori*-неассоциированных ВЗВОЖКТ происходит снижение количества Т-клеток за счет

возможной супрессии данного звена и/или ухода этих клеток в очаг воспаления, что согласуется с имеющимися научными данными [4]. Не исключено, что в группах Hr+ пациентов происходит дополнительная стимуляция иммунной системы за счет наличия бактериальной инфекции.

Относительное содержание CD16+ клеток в периферической крови Hr+ пациентов с сочетанием AP и ВЗВОЖКТ было значительно выше, чем в группе Hr- лиц с аналогичной патологией. По данным литературы, CD16+ рецептор участвует в реализации антителозависимой цитотоксичности. Следовательно, увеличение численности CD16+ лимфоцитов и, как результат, реализация их цитотоксичности при обострении заболеваний верхнего отдела ЖКТ могут способствовать атрофии

слизистой оболочки. Также известно, что наличие *H. pylori*-инфекции ассоциируется с риском развития онкологических заболеваний ЖКТ [1]. Полученные данные свидетельствуют о напряженности естественных противоопухолевых механизмов в группе Нр+ лиц.

Что касается CD22+ клеток, то их относительное и абсолютное содержание у Нр+ пациентов было значительно ниже, чем у пациентов I группы. Вероятнее всего, причиной этому служит угнетение Th2-типа иммунного ответа у Нр+ пациентов за счет активации Th1-пути.

По содержанию иммуноглобулинов классов G, M, A достоверных различий между группами выявлено не было, так же, как и по количеству ЦИК.

Группа AP+Нр- оказалась сопоставима с группой пациентов с AP по уровню повышенных значений общего IgE (70,0 % vs 52,2 %, $p = 0,3495$). Существует вероятность, что в развитии воспалительных заболеваний ЖКТ у данных пациентов принимали участие IgE-зависимые механизмы. При этом у пациентов III группы отмечалась более низкая частота повышенных значений общего IgE по сравнению с Нр- пациентами с аналогичными патологиями (31,8 % vs 70,0 %, $p = 0,0294$).

Группа AP+Нр- также оказалась сопоставима с I группой по уровню повышенных значений IL-4 и IL-10 (соответственно 70,0 % vs 52,2 %, $p = 0,3495$; 60,0 % vs 56,5 %, $p = 0,8176$) и характеризовалась более высокой частотой повышенных значений данных показателей по сравнению с группой AP+Нр+ (соответственно 70,0 % vs 36,4 %, $p = 0,0365$; 60,0 % vs 22,7 %, $p = 0,0265$). Вероятной причиной представленной зависимости может служить факт попадания ингаляционных аллергенов в ЖКТ пациентов группы AP+Нр- и, как следствие, развитие у данных пациентов аллергического гастрита. Возможно, что в группе AP+Нр+ развитие этого патологического процесса блокируется наличием *H. pylori*-инфекции [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ВЗВОЖКТ у больных с AP ассоциируются с различным характером иммунного ответа в зависимости от наличия *H. pylori*-инфекции. При ее наличии характерной особенностью является активация специфической и неспецифической цитотоксичности, в ее отсутствие – большая активность Th2- и Treg-клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белая О.Ф., Волчкова Е.В., Паевская О.А., Зуевская С.Н., Юдина Ю.В., Пак С.Г. Роль *Helicobacter pylori* в процессе канцерогенеза путем дисрегуляции экспрессии микроРНК // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. – 2014. – Т. 19, № 6. – С. 43–47.

2. Зарипова Т.Н., Антипова И.И., Юрьева Н.М. Бронхиальная астма и верхние отделы системы пищеварения: клинические параллели // *Пульмонология*. – 2017. – Т. 27, № 5. – С. 629–635.

3. Караева В.Ю. Частота кровотечений при эрозивно-язвенных поражениях верхних отделов пищеварительного тракта у детей // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2013. – № 1. – С. 15–19.

4. Синяков А.А., Смирнова О.В., Цуканов В.В., Каспаров Э.В., Васютин А.В. Показатели иммунного статуса в крови у больных атрофическим гастритом // *Дневник казанской медицинской школы*. – 2016. – № 1 (XI). – С. 29–31.

5. Larussa T., Leone I., Suraci E., Imeneo M., Luzzza F. *Helicobacter pylori* and T Helper cells: mechanisms of immune escape and tolerance // *Journal of Immunology Research*. – 2015. – Vol. 2015. – P. 1–10.

6. Von Arnim U., Wex T., Link A., Messerschmidt M., Venerito M., Miehke S., Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* infection is associated with a reduced risk of developing eosinophilic oesophagitis // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. – 2016. – Vol. 43. – P. 825–830.

REFERENCES

1. Belaya O.F., Volchkova E.V., Paevskaya O.A., Zuevskaya S.N., Yudina Yu.V., Pak S.G. Role of *Helicobacter pylori* in the process of carcinogenesis by means of dysregulation of miRNA expression. *Epidemiology and Infectious Diseases*, 2014, Vol. 19, no. 6, pp. 43–47. (In Russ.; abstr. in Engl.).

2. Zaripova T.N., Antipova I.I., Yur'eva N.M. Bronhial'naya astma i verhnii otdely sistemy pishchevareniya: klinicheskie paralleli [Bronchial asthma and upper digestive system: clinical parallels]. *Pul'monologiya* [Pulmonology], 2017, Vol. 27, no 5, pp. 629–635. (In Russ.; abstr. in Engl.).

3. Karaeva V.Yu. Chastota krvotechenij pri erozivno-язvennyh porazheniyah verhnih otdelov pishchevaritel'nogo trakta u detej [The frequency of bleeding with erosive and ulcerative lesions of the upper digestive tract in children]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* [Experimental and clinical gastroenterology], 2013, no. 1, pp. 15–19. (In Russ.; abstr. in Engl.).

4. Sinyakov A.A., Smirnova O.V., Cukanov V.V., Kasparov E.V., Vasyutin A.V. Pokazateli immunnogo statusa v krovi u bol'nyh atroficheskim gastritom [Indicators of immune status in the blood of patients with atrophic gastritis]. *Dnevnik kazanskoj medicinskoj shkoly* [Diary of Kazan Medical School], 2016, no. 1 (XI), pp. 29–31. (In Russ.; abstr. in Engl.).

5. Larussa T., Leone I., Suraci E., Imeneo M., Luzzza F. *Helicobacter pylori* and T Helper cells: mechanisms of immune escape and tolerance. *Journal of Immunology Research*, 2015, Vol. 2015, pp. 1–10.

6. Von Arnim U., Wex T., Link A., Messerschmidt M., Venerito M., Miehke S., Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* infection is associated with a reduced risk of developing eosinophilic oesophagitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 2016, Vol. 43, pp. 825–830.

Контактная информация

Ираклионова Наталья Сергеевна – ассистент кафедры иммунологии и аллергологии, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: ins2904@rambler.ru